



Nuno Gonçalo Costa Freitas Coutinho

AVALIAÇÃO DA PATOLOGIA VALVULAR MITRAL CIRÚRGICA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

Tese de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de Cirurgia (Cirurgia Cardiorácica), orientada pelos Professor Doutor Manuel Jesus Antunes e Professor Doutor Pedro Manuel Quelhas Lima Engrácia Antunes e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Agosto 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Nuno Gonçalo Costa Freitas Coutinho

Avaliação da patologia valvular mitral cirúrgica na população portuguesa

Tese de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de Cirurgia (Cirurgia Cardiorácica) orientada pelos Professor Doutor Manuel Jesus Antunes e Professor Doutor Pedro Manuel Quelhas Lima Engrácia Antunes e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Agosto 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

PREFÁCIO

Trabalhar num Serviço dirigido por uma pessoa como o Sr. Professor Doutor Manuel Antunes, médico e investigador insigne, um dos principais pioneiros, em Portugal, da reparação valvular mitral “moderna” e a quem se devem contributos nesta área a nível mundial, constitui um privilégio e uma oportunidade ímpar, para quem deseja investigar nesta área. A capacidade de identificar rapidamente as lesões responsáveis pela disfunção valvular e encetar a reparação baseada em técnicas directas e eficazes, cria uma dinâmica pragmática na cirurgia reconstrutiva que dispensa gestos desnecessários e almeja a obtenção de uma válvula mitral o mais próxima possível da normalidade. Esta capacidade exímia é um exemplo das virtudes ao alcance só dos grandes mestres, e reconhecemos imparcialidade neste ajuizamento.

Nesta medida, realizar uma tese sobre o tema de cirurgia valvular mitral no Serviço de Cirurgia Cardiorácica (CCT) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), é um desafio incomensurável revestido de uma responsabilidade acrescida.

A reparação valvular mitral, actualmente aceite como a técnica de eleição na maioria das patologias que a atingem, assume um componente dual de arte e engenho. A capacidade de “consertar uma válvula defeituosa” transformando-a numa estrutura morfológica e funcionalmente competente, exige uma curva de aprendizagem longa e uma vasta exposição cirúrgica. Por este motivo, o conhecimento dos resultados desta técnica e a sua adaptação à realidade portuguesa tornam-se num assunto de interesse contemporâneo.

Esta dissertação foi fruto tanto de muito entusiasmo como de preocupação. Entusiasmo, por se tratar de uma das áreas de grande interesse na actualidade na cirurgia cardiorácica, ainda pouco documentada em Portugal que, a ser bem desenvolvida, dará continuidade ao espírito inovador e empreendedor do Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra; preocupação, de não conseguir chegar a uma mais-valia, ou mesmo, nenhum contributo meritório, seja por insuficiência pessoal, seja por limitações logísticas.

Este trabalho não podia ter sido realizado sem o apoio imprescindível, e sem o incentivo e contributo inestimável de muitos. A todos a nossa admiração e agraciamento.

Impõe-se que o nosso primeiro agradecimento se dirija ao Sr. Professor Doutor Manuel Antunes, personalidade distinta que nos habituámos a ter como referência marcante enquanto Homem de Saber. Nosso Mestre, Universitário distinto e Cirurgião eminente, director do Departamento de Cirurgia Cardiorácica do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, referência constante, tanto no aspecto técnico como no científico e exemplo de perseverança, verticalidade e capacidade de trabalho. Pelo seu esforço e trabalho ímpar, desenvolvidos sobretudo ao longo destas duas últimas décadas, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho, é a ele que devemos a oportunidade da elaboração desta dissertação. O nosso reconhecimento é devido e honrosamente sentido.

Impõe-se, também, a nossa gratidão ao Sr. Professor Doutor Pedro Antunes, orientador da dissertação, pela confiança, apoio, exemplo de rigor clínico e tenacidade, por estimular o nosso interesse pelo conhecimento e pela vida académica.

Ao Dr. Luís Eugénio, pelas palavras de incentivo e pelo apoio expresso inúmeras vezes, com especial ênfase em alturas de maior incerteza. A nossa gratidão iguala o sentimento de grande amizade.

Ao Dr. Ferrão de Oliveira e ao Dr. João Bernardo, pela amizade e transferência de saber.

Com o mesmo sentido de gratidão, queremos salientar o Dr. Pedro Correia, grande amigo e colega, pelo apoio incondicional. O nosso muito e sincero obrigado.

A todos os elementos do Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra manifestamos o nosso sensibilizado reconhecimento pelas constantes manifestações de amizade, de ajuda, de encorajamento e de confiança.

Queremos, também, expressar o nosso profundo reconhecimento à Dra. Maria Correia, pela ajuda inestimável na elaboração da nossa base de dados, orientação no tratamento estatístico e na resolução dos vários problemas que surgiram ao longo destes quatro anos.

Não podemos, nem queremos esquecer, a Sra. Professora Doutora Tice Anastácio de Macedo e a Dra. Manuela Carvalhas de Serra e Silva pela inestimável ajuda dispensada na revisão das provas tipográficas.

À família e aos amigos, apoiantes incondicionais, mas exigentes, com quem partilhámos durante estes anos a tensão de uma meta sempre longínqua, os nossos sinceros agradecimentos.

Aos meus Pais o sentimento da mais viva gratidão. Tendo a consciência de que sozinho não teria sido possível, dirigimos um agradecimento especial ao meu Pai, figura ímpar de Homem, por ser modelo de coragem e pelo apoio incondicional, pelo incentivo, pela amizade, pela paciência demonstrada e pelo auxílio constante na superação de todos os obstáculos que, ao longo desta caminhada, foram surgindo.

À minha Mulher, Maria Margarida, e aos meus Filhos, Maria Constança, Santiago e Maria da Assunção, o meu sincero agradecimento. A eles, dedico esta dissertação.

ÍNDICE

PREFÁCIO	I
ÍNDICE.....	V
ÍNDICE DE TABELAS.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
RESUMO	XV
ABSTRACT.....	XVII
SIGLAS E ACRÓNIMOS	XIX
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS DA TESE	1
1.1 INTRODUÇÃO	3
1.1.1 Apontamentos históricos	4
1.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FUNCIONAIS DA VÁLVULA MITRAL	14
1.2.1 Anatomia cirúrgica da válvula mitral	14
1.2.2 O funcionamento da válvula mitral	25
1.3 ETIOPATOGENIA DA DOENÇA VALVULAR MITRAL	27
1.3.1 Disfunção valvular – “Classificação funcional”	27
1.3.2 Etiologia degenerativa.....	29
1.3.3 Etiologia reumática	38
1.3.4 Etiologia funcional ou regurgitação mitral secundária.....	47
1.4 OBJECTIVOS.....	67
CAPÍTULO 2 METODOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	73
2.1 POPULAÇÃO – DEFINIÇÃO, ORIGEM E COLHEITA DE DADOS	75
2.2 REFERENCIAÇÃO DOS DOENTES	76
2.3 METODOLOGIA CIRÚRGICA.....	77
2.3.1 Profilaxia antibiótica	77
2.3.2 Procedimento cirúrgico	78
2.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	89
2.5 EVOLUÇÃO DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL NAS DUAS ÚLTIMAS DÉCADAS (1992-2012).....	91
2.5.1 Evolução demográfica da população do estudo	91

2.5.2	Evolução da etiologia valvular mitral (reumática vs não reumática) e das cirurgias associadas à cirurgia valvular mitral	95
2.5.3	Mudanças no perfil do “doente mitral cirúrgico” e no tipo de cirurgia valvular mitral	100
2.6	CIRURGIA RECONSTRUTIVA DA VÁLVULA MITRAL	107
2.6.1	Patologia não reumática	107
2.6.2	Patologia reumática	122
2.7	SUBSTITUIÇÃO VALVULAR MITRAL E REOPERAÇÕES MITRAIS	127
2.7.1	Substituição valvular mitral	127
2.7.2	Reoperações mitrais	132

CAPÍTULO 3 ANÁLISE DOS RESULTADOS NA PATOLOGIA

VALVULAR DEGENERATIVA

3.1	RESULTADOS DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL NO PROLAPSO ISOLADO DO FOLHETO POSTERIOR	137
3.1.1	Introdução	137
3.1.2	População e métodos	138
3.1.3	Resultados	141
3.1.4	Discussão	145
3.1.5	Conclusões	148
3.2	RESULTADOS DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL NO PROLAPSO DO FOLHETO ANTERIOR E DE AMBOS OS FOLHETOS	149
3.2.1	Introdução	149
3.2.2	População e métodos	150
3.2.3	Resultados	154
3.2.4	Discussão	161
3.2.5	Conclusões	166
3.3	CIRURGIA VALVULAR MITRAL NO DOENTE ASSINTOMÁTICO	167
3.4	COMPLICAÇÕES DA VALVULOPLASTIA MITRAL	177
3.4.1	Rotura de cordas artificiais de ePTFE	177
3.4.2	Enfarte agudo peri-operatório no contexto de procedimentos de anuloplastia	188

CAPÍTULO 4 ANÁLISE DOS RESULTADOS NA PATOLOGIA

VALVULAR REUMÁTICA

4.1	DESENVOLVIMENTO DO SCORE MORFOLÓGICO INTRA-OPERATÓRIO	203
4.1.1	Introdução	203
4.1.2	População e métodos	204
4.1.3	Resultados	210
4.1.4	Discussão	216

4.1.5	Conclusões	223
4.2	RESULTADOS A LONGO PRAZO DA CIRURGIA DE REPARAÇÃO MITRAL VS SUBSTITUIÇÃO POR PRÓTESE NA PATOLOGIA REUMÁTICA	224
4.2.1	Introdução	224
4.2.2	População e métodos	225
4.2.3	Resultados	230
4.2.4	Discussão	238
4.2.5	Conclusões	243
4.3	CIRURGIA VALVULAR MITRAL APÓS VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA ..	244
CAPÍTULO 5 CIRURGIA VALVULAR AÓRTICA E MITRAL		253
5.1	REPARAR OU SUBSTITUIR A VÁLVULA MITRAL?.....	255
5.2	CIRURGIA VALVULAR AÓRTICA NA PRESENÇA DE REGURGITAÇÃO MITRAL MODERADA.....	268
CAPÍTULO 6 CONCLUSÕES FINAIS		279
BIBLIOGRAFIA		293
APÊNDICES.....		313

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1-1. Dimensões dos folhetos valvulares mitrais.	21
Tabela 1-2. Indicações para cirurgia mitral no contexto de regurgitação mitral crónica de acordo com as <i>guidelines</i> europeias e americanas.	37
Tabela 2-1. Técnicas utilizadas na cirurgia de substituição valvular mitral.	87
Tabela 2-2. Técnicas utilizadas na cirurgia valvular tricúspide.	88
Tabela 2-3. Características clínicas dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral isolada ou em associação com outras patologias nas duas décadas do estudo.	101
Tabela 2-4. Características ecocardiográficas (morfométricas) dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral isolada ou em associação com outras patologias nas duas décadas do estudo.	103
Tabela 2-5. Características das lesões da válvula mitral observadas intraoperatoriamente durante as duas décadas do estudo.	104
Tabela 2-6. Descrição das cirurgias mitrais realizadas durante as duas décadas do estudo.	105
Tabela 2-7. Características demográficas, ecocardiográficas e patológicas associadas à doença mitral mixomatosa e à doença fibroelástica.	110
Tabela 2-8. Descrição das técnicas cirúrgicas empregues na cirurgia mitral degenerativa (doença mixomatosa e doença fibroelástica).	112
Tabela 2-9. Características dos doentes com regurgitação mitral secundária ou funcional (regurgitação mitral isquémica ou secundária a cardiomiopatia dilatada).	115
Tabela 2-10. Descrição das técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento da regurgitação mitral secundária ou funcional.	117
Tabela 2-11. Características pré-operatórias dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral (reparação vs substituição) na patologia infecciosa.	120
Tabela 2-12. Características operatórias dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral (reparação vs substituição) na patologia infecciosa.	121
Tabela 2-13. Características pré-operatórias dos doentes e das válvulas mitrais associadas à reparação valvular mitral e substituição por prótese na patologia reumática.	124
Tabela 2-14. Características demográficas e ecocardiográficas dos doentes submetidos a reparação valvular mitral ou substituição por prótese na patologia reumática.	125
Tabela 2-15. Características pré-operatórias dos doentes submetidos a substituição valvular mitral na etiologia reumática e não-reumática.	129
Tabela 2-16. Características operatórias dos doentes submetidos a substituição valvular mitral na etiologia reumática e não-reumática.	130
Tabela 3-1. Características pré-operatórias.	138

Tabela 3-2. Achados intra-operatórios.	140
Tabela 3-3. Procedimentos operatórios.	142
Tabela 3-4. Dados pós-operatórios.	143
Tabela 3-5. Análise multivariável de <i>Cox</i> para determinação de factores de risco independentes para a mortalidade tardia.	144
Tabela 3-6. Características demográficas e ecocardiográficas associadas à doença mitral mixomatosa e à doença fibroelástica no contexto de prolapso anterior ou de ambos os folhetos.	151
Tabela 3-7. Características intra-operatórias da válvula mitral, associadas à doença mitral mixomatosa e à doença fibroelástica.	152
Tabela 3-8. Descrição cirúrgica das duas patologias degenerativas (doença mixomatosa e doença fibroelástica).	155
Tabela 3-9. Análise multivariável de <i>Cox</i> para determinação de factores de risco independentes para a mortalidade tardia.	158
Tabela 3-10. Causas (intra-operatórias) de reoperação mitral precoces e tardias.	159
Tabela 3-11. Análise multivariável de <i>Cox</i> para determinação de preditores independentes para a reoperação a longo prazo.	161
Tabela 4-1. Características demográficas e ecocardiográficas da população do estudo.	205
Tabela 4-2. Descrição da patologia valvular mitral encontrada durante a cirurgia atendendo ao tipo de procedimento escolhido (reparação valvular mitral vs substituição por prótese).	207
Tabela 4-3. Score morfológico intra-operatório para a avaliação de doentes com patologia valvular mitral reumática.	208
Tabela 4-4. Análise univariável das características (clínicas, ecocardiográficas e intra-operatórias) que se associaram à técnica cirúrgica utilizada (reparação ou substituição).	210
Tabela 4-5. Análise multivariável dos factores associados com a substituição valvular mitral.	211
Tabela 4-6. Análise de risco proporcional de <i>Cox</i> para a reoperação mitral ao longo do tempo.	213
Tabela 4-7. Características pré-operatórias da população global do estudo e da população após realização de <i>propensity score-matching</i>	227
Tabela 4-8. Análise multivariável de <i>Cox</i> para determinação dos preditores independentes de mortalidade tardia.	233

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1. Próteses mitrais mecânicas: Esquerda- Starr-Edwards (cage-ball); Direita- Bjork-Shiley.	6
Figura 1-2. Prótese mecânica bi-disco St. Jude.	7
Figura 1-3. Prótese mecânica Medtronic-Hall.	8
Figura 1-4. Próteses biológicas: Hancock e Carpentier-Edwards.	10
Figura 1-5. Aparelho valvular mitral, desenhado por Leonardo da Vinci no século XVI.	15
Figura 1-6. Relação espacial do esqueleto fibroso cardíaco.	16
Figura 1-7. Relação espacial da cortina mitro-aórtica.	16
Figura 1-8. Conformação do anel mitral (parabolóide hiperbólica).	18
Figura 1-9. Alterações da conformação do anel mitral durante o ciclo cardíaco.	19
Figura 1-10. Válvula mitral e aparelho subvalvular.	24
Figura 1-11. Vista operatória e imagem obtida com ecocardiograma transesofágico 3D em tempo real.	30
Figura 1-12. Comparação das duas formas mais frequentes da doença mitral degenerativa.	31
Figura 1-13. Espectro da doença mitral degenerativa.	32
Figura 1-14. Vista intra-operatória da válvula mitral com alterações mixomatosas marcadas (Barlow).	35
Figura 1-15. Vista intraoperatória de correcção cirúrgica de válvula mitral com doença de Barlow.	36
Figura 1-16. Válvulas mitrais reumáticas.	42
Figura 1-17. Vista intraoperatória de correcção cirúrgica de válvula mitral reumática.	45
Figura 1-18. Estratégias no tratamento da estenose mitral.	46
Figura 1-19. Mecanismo de tethering na regurgitação mitral isquémica crónica.	50
Figura 1-20. Regurgitação mitral isquémica.	52
Figura 1-21. Avaliação de <i>tethering</i> em três dimensões.	53
Figura 1-22. Secção de cordas basais para redução do mecanismo de <i>tethering</i>	57
Figura 1-23. Curvas de sobrevivência actuarial em doentes com RM por CMD.	62
Figura 2-1. Distribuição percentual das áreas de referenciação dos doentes durante o período do estudo.	77
Figura 2-2. Técnicas cirúrgicas utilizadas na reparação de válvulas reumáticas (estenose e/ou regurgitação).	82
Figura 2-3. Técnicas cirúrgicas utilizadas na reparação de válvulas não reumáticas.	85
Figura 2-4. Anuloplastia tricúspide pela técnica de De Vega modificada.	88
Figura 2-5. Distribuição do número de cirurgias por ano.	91
Figura 2-6. Evolução da idade média da população.	92
Figura 2-7. Evolução da percentagem de doentes operados por escalões etários.	93

Figura 2-8. Evolução do número de cirurgias em função do sexo.....	94
Figura 2-9. Evolução do número de cirurgias segundo o tipo de lesão mitral.....	95
Figura 2-10. Evolução da patologia reumática ao longo do tempo.	97
Figura 2-11. Evolução percentual das diversas patologias não reumáticas em cada “década” do estudo.....	97
Figura 2-12. Evolução das cirurgias associadas à cirurgia mitral.....	98
Figura 2-13. Evolução numérica e percentual global das reparações mitrais efectuadas em válvulas não-reumáticas (primeira cirurgia mitral).	107
Figura 2-14. Valvuloplastias realizadas no período do estudo segundo a etiologia (não-reumática), em doentes sem cirurgia mitral prévia.	108
Figura 2-15. Gráfico ilustrativo da evolução dos tempos operatórios,	113
Figura 2-16. Evolução do número de cirurgias mitrais realizadas no contexto de etiologia mitral secundária ou funcional.	114
Figura 2-17. Evolução do número de cirurgias mitrais de etiologia infecciosa.	119
Figura 2-18. Evolução numérica e percentual global das reparações mitrais efectuadas em válvulas reumáticas . Estão incluídas reoperações mitrais.	122
Figura 2-19. Relação da evolução das técnicas cirúrgicas (substituição vs plastia) com o aparecimento das reoperações mitrais na etiologia reumática.	123
Figura 2-20. Evolução do número e percentagem global de substituições valvulares mitrais realizadas durante o período do estudo em doentes com patologia mitral primária.....	128
Figura 2-21. Evolução do número e percentagem de reoperações mitrais por reesternotomia.....	133
Figura 2-22. Evolução da percentagem de reoperações segundo a etiologia mitral.	134
Figura 3-1. Percentagem da utilização anual de técnicas de ressecção de folheto vs implantação de cordas artificiais.....	143
Figura 3-2. Curvas de sobrevivência, comparando a população do estudo com uma população portuguesa ajustada à idade e ao sexo dos doentes.	144
Figura 3-3. Curva de sobrevivência livre de reoperação.	145
Figura 3-4. Diagrama da constituição da população de estudo dos doentes com prolapso do folheto anterior (isolado ou de ambos os folhetos) de etiologia degenerativa.	150
Figura 3-5. Sobrevivência global ajustada, comparando os dois tipos de doença degenerativa (doença mixomatosa vs doença fibroelástica).....	156
Figura 3-6. Sobrevivência global ajustada, comparando os doentes submetidos a reparação com os doentes submetidos a substituição.	157
Figura 3-7. Curvas de sobrevivência, comparando a população do estudo com uma população portuguesa ajustada à idade e ao sexo dos doentes.	157
Figura 3-8. Curvas de sobrevivência livre de reoperação, comparando as duas formas de patologia degenerativa.....	160
Figura 3-9. Curvas de sobrevivência livre de reoperação, comparando as duas formas de patologia degenerativa.....	160

Figura 3-10. Cateterismo cardíaco mostrando uma lesão significativa, na vizinhança do anel mitral.	190
Figura 3-11. Cateterismo coronário após explantação do anel protésico. Ausência de lesões residuais.	191
Figura 3-12. Angiografia coronária realizada no pós-operatório imediato. Revela uma lesão crítica da artéria circunflexa proximal, envolvendo uma obtusa marginal.	192
Figura 3-13. Resultado final após dilatação com balão e implantação de stent não revestido.	193
Figura 3-14. Angiografia coronária realizada no pós-operatório imediato. Observa-se lesão da circunflexa distal considerada entre 50-75% (seta); Resultado após dilatação com balão . .	194
Figura 3-15. Angiografia coronária realizada no pós-operatório. Revelando uma lesão sub-oclusiva de artéria circunflexa, envolvendo importante obtusa marginal.	195
Figura 3-16. Cateterismo coronário realizado um mês após alta. Evidenciando uma lesão não significativa residual na artéria circunflexa e na origem da primeira obtusa marginal.	196
Figura 4-1. Diagrama da constituição da população em estudo.	204
Figura 4-2. Gráfico de Brand Altman.	209
Figura 4-3. Curvas ROC, do modelo final da análise multivariável e do <i>score</i> reumático isolado.	212
Figura 4-4. Curvas de sobrevivência livre de reoperação, comparando os doentes com <i>score</i> morfológico superior ou igual a 9 com os doentes com <i>score</i> inferior a 9.	214
Figura 4-5. Curvas de sobrevivência livre de reoperação estratificando os doentes segundo a lesão mitral predominante: estenose ou lesão mista.	215
Figura 4-6. Curvas de sobrevivência livre de reoperação relacionando os doentes com diâmetros da aurícula esquerda superiores ou inferiores a 50mm.	215
Figura 4-7. Curvas de sobrevivência livre de reoperação.	216
Figura 4-8. Diagrama da constituição da população do estudo. <i>Ps- propensity score</i> ; CABG- cirurgia coronária.	226
Figura 4-9. Curvas de sobrevivência da população do estudo, não-ajustada à idade, comparando os doentes submetidos a reparação com os doentes submetidos a substituição.	230
Figura 4-10. Curvas de sobrevivência global comparando os doentes submetidos a reparação vs substituição, estratificando em doentes com idade inferior e superior a 60 anos.	231
Figura 4-11. Curvas de sobrevivências comparando a reparação com a substituição.	232
Figura 4-12. Curvas de sobrevivência livre de reoperação (reparação vs substituição).	234
Figura 4-13. Curvas de sobrevivência global não ajustada e ajustada, comparando os doentes reoperados após reparação valvular mitral primária com a restante população do estudo.	235
Figura 4-14. Curvas de sobrevivência comparando os doentes submetidos a reparação vs substituição após realização de <i>Ps matching</i>	236
Figura 4-15. Curvas de sobrevivência, livre de reoperação, comparando os doentes submetidos a reparação vs substituição após realização de <i>Ps matching</i>	237

RESUMO

A doença valvular mitral está presente, sob a forma de estenose ou regurgitação, em cerca de 34% da população Europeia (Euro Heart Survey, 2003), constituindo, por este motivo, um verdadeiro problema de saúde pública.

O desenvolvimento tecnológico ocorrido nas duas últimas décadas, no âmbito da Cirurgia Cardíaca, aliado às mudanças epidemiológicas ocorridas na população portuguesa, incitou profundas transformações nos doentes que requerem cirurgia valvular mitral e na sua forma de tratamento. No entanto, a inexistente informação disponível, relativa a estes acontecimentos, torna premente a caracterização apropriada dessas mesmas transformações, adaptada à realidade Portuguesa.

A documentação das mudanças sucedidas na etiologia valvular mitral e no tipo de cirurgia efectuada (reparação *vs* substituição) torna-se essencial, na medida em que vai permitir um melhor entendimento da evolução presenciada e uma caracterização do “doente mitral cirúrgico” actual. Acresce, ainda, a apreciação, a longo prazo, dos resultados da cirurgia valvular mitral nas suas vertentes mais frequentes (degenerativa e reumática), permitirá um melhor ajuizamento do desempenho de cada técnica e identificar possíveis alvos de intervenção no futuro.

Esta dissertação engloba a análise de 4276 intervenções cirúrgicas valvulares mitrais, em doentes oriundos de todo o país e estrangeiro, durante o período compreendido entre Janeiro 1992 e Dezembro 2012. Nesta avaliação, exceptuando a etiologia congénita, estão incluídas todas as etiologias da doença valvular mitral (nativa e protésica).

Numa primeira análise, descrevemos toda a cirurgia valvular mitral realizada no Serviço de Cirurgia Cardiorácica (CCT) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), documentando a evolução das características demográficas dos doentes durante o período em que decorreu o estudo, bem como a evolução da etiologia valvular mitral ao longo do tempo e o tipo de cirurgias realizadas.

Numa segunda análise, apresentamos os trabalhos parcelares realizados tanto na área da patologia mitral degenerativa e reumática, como na área da patologia valvular mitral e

aórtica associada. Parte destes estudos são expostos sob a forma de artigos em revista ou aceites para publicação em revistas internacionais de *peer-review* (sete artigos originais e três cartas para o editor) e sob a forma de trabalhos originais não publicados.

Os estudos realizados sobre a etiologia degenerativa contemplaram a avaliação dos resultados cirúrgicos em doentes com prolapso isolado do folheto posterior, prolapso do folheto anterior e/ou de ambos os folhetos. A importância da cirurgia mitral em doentes assintomáticos foi analisada num trabalho subsequente. O impacto da presença de fibrilhação auricular e hipertensão pulmonar, nesta população de doentes assintomáticos, foi, também, investigado noutra estudo. Foram, igualmente, avaliadas possíveis complicações da cirurgia reparadora mitral, designadamente a rotura de cordas artificiais de ePTFE (politetrafluoroetileno expandido) e o enfarte agudo do miocárdio peri-operatório, por lesão iatrogénica da artéria circunflexa.

Relativamente à patologia reumática, desenvolvemos um *score* morfológico intra-operatório para auxiliar a decisão de reparar ou substituir a válvula mitral e, concomitantemente, avaliámos as causas de falência da valvuloplastia, determinando os factores de risco para essa ocorrência. Num segundo trabalho, comparámos os resultados da cirurgia de reparação com os da substituição valvular mitral (sobrevivência global e livre de reoperação a longo prazo). Num terceiro trabalho, avaliámos o papel da reparação mitral após a falência da valvuloplastia mitral percutânea (VMP) ou recorrência da doença mitral pós-VMP. Por fim, analisámos o impacto na sobrevivência a longo prazo, da preservação ou não preservação do aparelho subvalvular, em doentes submetidos a substituição valvular mitral na etiologia reumática.

No que diz respeito à patologia aórtica e mitral associada, analisámos, especificamente, o impacto da decisão de substituir, ou não, a válvula mitral, no contexto da cirurgia valvular aórtica. Por último, avaliámos o impacto da presença de regurgitação mitral moderada, no contexto da cirurgia valvular aórtica, comparando um grupo de doentes submetidos a valvuloplastia mitral com outro que realizou apenas substituição valvular aórtica.

ABSTRACT

Mitral valve disease is present, either as a regurgitant lesion or as stenotic lesion, in about 34% of the European population (Euro Heart Survey, 2003). For that reason, it constitutes a real public health issue.

The medical entrepreneurship that has occurred in the last two decades, notably in the Cardiothoracic Surgery field, allied to the epidemiological transformations that have emerged in the Portuguese population, prompted profound changes in patients requiring mitral valve surgery and their form of treatment. However, there is scarce data or even absent information regarding these relevant topics making it compelling to appropriately characterize these changes in relation to the Portuguese reality.

A complete understanding and substantiation of the transformations that have happened in mitral valve pathology and in the type of surgery performed (mitral valve repair as opposed to mitral valve replacement) has become a pressing issue, inasmuch as it will allow a better understanding of the evolution attended and proper characterization of the “surgical mitral patient”. Furthermore, the recognition of the long-term results of mitral valve surgery, in their most frequent aspects (degenerative and rheumatic disease), will allow a better judgment of the performance of the available surgical techniques and identify interventional targets in the near future.

This dissertation enrolls 4276 mitral valve surgeries in consecutive patients from all over the country and abroad, from January 1992 to December 2012. The general framework of this thesis includes all mitral valve disease etiologies (native and prosthetic) other than congenital mitral disease.

In a first analysis, all mitral valve interventions performed in the Cardiothoracic surgery Center of the University Hospital and Center of Coimbra are described, with particular focus on the demographic characteristics of the patients along the course of the study. Moreover, the evolution of mitral valve disease etiologies and the type of surgeries performed are also documented overtime.

In a second analysis, we present several original studies performed in the field of rheumatic and degenerative mitral disease, as well as in concomitant aortic and mitral disease. Some of which are exhibited as articles published or accepted for publication in peer-reviews journals (seven original articles and three letters to the editor) and as unpublished original studies.

The studies performed on degenerative mitral disease included the evaluation of the surgical outcomes of patients with isolated posterior leaflet prolapse, anterior leaflet prolapse and/or both leaflet prolapse. The importance of mitral valve surgery in asymptomatic patients was further analyzed. The impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension at the time of surgery, was investigated in this subset of asymptomatic patients in another study. Likewise, possible complications of reconstructive mitral surgery were evaluated namely, neo-chordae ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) rupture and acute myocardial infarction due to iatrogenic lesion of the circumflex artery.

Regarding rheumatic disease, an intraoperative morphologic score was developed in order to assist on the decision of whether to repair or replace the mitral valve. Simultaneously, we analyzed the causes of failure after mitral repair, establishing possible risk factors for that occurrence. In a second study, we compared the outcomes of mitral valve repair with replacement (overall survival and survival free-from reoperation). In a third study, we evaluate the role and feasibility of mitral valve repair after failed percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) or mitral disease recurrence after PMV. Finally, we analyzed the impact on long term survival of the preservation of the subvalvular apparatus during mitral valve replacement of rheumatic mitral valves.

As to concomitant aortic and mitral pathology, we specifically studied the impact of replacing or not the mitral valve, in the setting of aortic valve surgery. Lastly, we analyzed the impact of moderate mitral regurgitation in the context of aortic valve surgery, comparing patients submitted to associated mitral valve repair with patients who had isolated aortic valve replacement.

SIGLAS E ACRÓNIMOS

AAS	Aspirina (ácido acetilsalicílico)
ACC	American College of Cardiology
AE	Aurícula esquerda
AHA	American Heart Association
AIT	Acidente isquémico transitório
ALPM	Músculo papilar antero-lateral
AoA	Aorta ascendente
AUC	Área sob a curva
AV	Aurículo-ventricular
AVC	Acidente vascular cerebral
AVMi	Área valvular mitral
BIA	Balão intra-aórtico
CCT	Centro de Cirurgia Cardiorácica
CEC	Circulação extracorpórea
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Clamp	Clampagem
CMA	Comissurotomia mitral aberta
CMD	Cardiomiopatia dilatada
COAPT Trial	Clinical outcomes assessment of the mitralclip percutaneous therapy for high surgical risk patients
CRT	Terapia de ressincronização cardíaca
Cx	Cirurgia
Disf VE	Disfunção do ventrículo esquerdo
DP	Desvio padrão
dP/dT	<i>Ratio</i> da mudança na pressão ventricular em relação com o tempo
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DTDVE	Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo

DTSVE	Diâmetro telesistólico do ventrículo esquerdo
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECG	Electrocardiograma
EM	Estenose mitral
ePTFE	Politetrafluoroetileno expandido
ERO	Orifício regurgitante efectivo
ESC	European Society of Cardiology
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
EUA	Estados Unidos da América
Ev	Endovenoso
FA	Fibrilhação auricular
FDA	Food and drug administration
FED	Deficiência fibroelástica
Fej	Fracção de ejeção
FU	Follow-up
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hipertensão arterial
HTP	Hipertensão pulmonar
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Intraclass correlation coeficiente
ICP	Intervenção coronária percutânea
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IRA	Insuficiência renal aguda
LVESVI	Índice de volume tele sistólico do ventrículo esquerdo
MAVE	Eventos adversos relacionados com a válvula
MP	Músculo papilar
NYHA	New York Heart Association
OR	<i>Odds Ratio</i>
PISA	Proximal isovelocity surface area
PMPM	Músculo papilar postero-medial

Ps	Propensity score
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RAA	Reumatismo articular agudo
Reg	Regurgitação
RM	Regurgitação mitral
RMD	Regurgitação mitral degenerativa
RMF	Regurgitação mitral funcional
RMI	Regurgitação mitral isquêmica
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROC	Receiver operating characteristic
SAA	Substituição da aorta ascendente
SAM	Systolic anterior motion
SAVE	Survival and ventricular enlargement trial
SPSS	Statistical package for social sciences
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAC	Tomografia axial computadorizada
UCI	Unidade de cuidados intensivos
VE	Ventrículo esquerdo
VEdiast	Ventrículo esquerdo diastólico
VEsist	Ventrículo esquerdo sistólico
VMP	Valvuloplastia mitral percutânea

Capítulo 1

INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS DA TESE

1.1 INTRODUÇÃO

A cirurgia valvular cardíaca tem vindo a crescer em virtude do envelhecimento da população e do rápido desenvolvimento tecnológico, o que possibilitou o alargamento do campo de intervenção em doentes outrora considerados não cirúrgicos.

Nas últimas três décadas, a cirurgia valvular mitral tem sido considerada uma das áreas de maior interesse e desenvolvimento no âmbito da Cirurgia Cardíaca. O reconhecimento da singularidade e variabilidade da expressão fisiopatológica da doença mitral, aliada a um conhecimento profundo da anatomia e mecânica funcional, tornou possível o aparecimento de técnicas de reparação reprodutíveis^{1,2} com excelentes resultados a longo prazo.³⁻⁷ As vantagens da cirurgia conservadora, largamente documentadas,⁸⁻¹⁰ relacionam-se com menor mortalidade peri-operatória, menor morbilidade (complicações tromboembólicas e hemorrágicas), melhor sobrevivência e preservação da função ventricular esquerda pós-operatória.¹¹⁻¹⁴

Apesar da superioridade da valvuloplastia, em relação à substituição valvular mitral, já comprovada na maioria das etiologias, a sua adopção generalizada, como método preferencial de tratamento, tem sido feita de forma lenta, nomeadamente em Portugal. Na maior parte dos serviços em todo o mundo, a taxa de conservação da válvula é inferior a 30%, quando deveria ser mais próxima de 70%, em particular na patologia degenerativa que é, na actualidade, a mais prevalente.

Nos últimos anos, tem-se assistido a uma modificação da população com patologia valvular.^{15,16} O declínio contínuo da febre reumática aguda, consequência da melhoria das condições sócio-económicas e da profilaxia das infecções estreptocócicas, explica a diminuição da incidência da doença valvular reumática. Por outro lado, o aumento da esperança de vida justifica, parcialmente, o incremento na incidência da doença degenerativa nos países industrializados.¹⁷

As mudanças terapêuticas, tecnológicas e epidemiológicas verificadas nos últimos anos, bem como a ausência de estudos adaptados à população portuguesa, tornam premente uma correcta caracterização do tipo de doença e do doente mitral cirúrgico na actualidade. Acresce, ainda, a necessidade de apresentar os resultados das técnicas cirúrgicas mais utilizadas (reparação vs substituição) e determinar os factores de risco

para a falência das técnicas conservadoras. Tal permitirá adequar o melhor tratamento a cada doente, determinar probabilidades de reparação adaptadas às diversas etiologias e estabelecer guias de orientação na população portuguesa.

A importância deste trabalho é abrangente. No que se refere ao doente e seus familiares, permitirá informá-los, de uma forma correcta e precisa, dos riscos envolvidos, da probabilidade de reparação vs substituição e da durabilidade, no caso da reparação, atendendo à etiologia mitral presente. Relativamente ao médico assistente, tornará mais simples o aconselhamento do doente para a cirurgia mitral, na medida em que permite uma melhor avaliação do risco/benefício e comparação com outras opções terapêuticas (médicas ou de intervenção percutânea). Por outro lado, permite ainda uma constante avaliação do grau de desempenho, o que possibilitará, por sua vez, um aperfeiçoamento dos cuidados de saúde prestados.

1.1.1 Apontamentos históricos

1.1.1.1 O início da cirurgia valvular mitral

A cirurgia valvular mitral foi realizada, durante várias décadas, sem o auxílio da circulação sanguínea extracorpórea, na medida em que a patologia reumática era prevalente e o componente estenótico da doença era frequente. Os primeiros relatos de valvulotomias mitrais fechadas com sucesso remontam a 1920, quando Elliot Cutler, após dois anos de experiências em laboratório, realiza uma comissurotomia fechada, com auxílio de uma lâmina de tenotomia, numa menina de 12 anos.¹⁸ No entanto, devido à elevada taxa de regurgitação mitral provocada pelo procedimento, acabou por abandonar a técnica. Simultaneamente, Evarts Graham e Duff Allen, em Saint Louis, concentravam os seus esforços no desenvolvimento de um cardioscópio para “atacar” o problema da estenose mitral. Realizaram vários procedimentos em animais, inicialmente através do ventrículo e, posteriormente, via trans-auricular, com bons resultados, dando preferência a esta última abordagem. Todavia, a aplicação clínica foi abandonada dada a falta de referenciação de doentes.

Foi um cirurgião inglês, Mr. Souttar, quem em 1925, realizou a primeira comissurotomia digital, com sucesso, numa jovem mulher que se encontrava acamada.¹⁹

Foram precisos 20 anos (final da década de 40) para que esta técnica fosse aceite e aparecessem as primeiras séries de doentes, apresentadas por Russell Brock em Londres,²⁰ Charles Bailey, em Filadélfia e Dwight Harken, em Boston. Todos estes procedimentos foram realizados através do apêndice auricular esquerdo e com o objectivo de abrir as comissuras digitalmente ou com uma lâmina curva.

1.1.1.2 Cirurgia da estenose mitral

Durante o período de vinte e cinco anos que mediou entre as primeiras tentativas cirúrgicas na estenose mitral (Elliot Cutler e Evarts Graham) e as primeiras comissurotomias bem sucedidas, foram realizadas inúmeras experiências no sentido de desenvolver equipamento para dilatação da válvula mitral.²¹

Um avanço técnico importante, no procedimento da comissurotomia mitral, foi da responsabilidade de Charles Dubost (1954) que desenvolveu e aplicou um dilatador mecânico com duas lâminas paralelas que podiam ser passadas através da aurícula esquerda até ao orifício mitral sob controlo digital.²² No entanto, foram Andrew Logan e Richard Turner de Edimburgo que, inspirados pelo cirurgião francês, desenvolveram uma nova abordagem: introdução do dilatador por via transventricular. Este procedimento permitia deixar a cavidade auricular intacta, possibilitando a orientação digital do instrumento através do apêndice auricular esquerdo, bem como a avaliação instantânea dos resultados após o afastamento das lâminas do dilatador. O primeiro dilatador utilizado foi desenhado por Maxwell Brown e, mais tarde, substituído por um modelo mais aperfeiçoado, criado por O.S.Tubbs em 1959.²³

1.1.1.3 Cirurgia na era da circulação extracorpórea (substituição valvular mitral)

Apesar dos avanços inovadores, alcançados antes do advento da circulação extra-corpórea, não foi desenvolvido nenhum método eficaz para lidar com uma válvula insuficiente que exige uma abordagem directa. Neste período, salienta-se o trabalho de Charles Hufnagel com tubos de lucite, que culminou com a apresentação da prótese “ball-valve” em 1950. Esta prótese acarretou a vantagem de poder ser facilmente inserida na aorta torácica descendente.²⁴

O desenvolvimento da máquina coração-pulmão, por John Gibbon, e a realização da primeira cirurgia de “coração aberto” com o seu auxílio, em 1953, foram um marco sem precedentes na história da cirurgia cardíaca.²⁵ Este marco tecnológico permitiu, no âmbito da cirurgia valvular mitral, a visualização directa desta válvula e, conseqüentemente, a análise correcta da fisiopatologia da doença valvular e o desenvolvimento de técnicas com vista à correcção das alterações observadas.

A primeira substituição valvular mitral é atribuída a Nina Braunwald, do “National Institute of Health”, em 1959; na altura, foi usado um aparelho artesanal com cordas artificiais de poliuretano.²⁶ Posteriormente, observou-se um grande entusiasmo em redor das próteses valvulares, surgindo em todo o mundo inúmeros relatos de novos substitutos valvulares, sendo de destacar o trabalho desenvolvido neste campo, em Portland, por Albert Starr e seu associado, o engenheiro Lowell Edwards. A criação da famosa prótese “cage-ball”, que consistia numa bola sólida de *silastic*, incluída numa pequena estrutura tipo jaula de *metilmetacrilato* e unida a um anel de aço inoxidável revestido a teflon, constituiu um ponto de viragem na cirurgia de substituição valvular (Figura 1-1). O primeiro implante desta válvula, em humanos, teve lugar em 25 de Agosto de 1960²⁷ e rapidamente ganhou aprovação da comunidade científica, na medida em que a implantação era relativamente fácil, com resultados francamente positivos.



Figura 1-1. Próteses mitrais mecânicas: Esquerda- Starr-Edwards (cage-ball); Direita- Bjork-Shiley.

O seu funcionamento era tão satisfatório que chegou a ser utilizada em posição aórtica, simplesmente voltando-a ao contrário. No entanto, o aparecimento de relatos do seu grande potencial trombogénico, bem como de um perfil hemodinâmico menos favorável, particularmente em ventrículos pequenos, levou à investigação de *designs* alternativos, nomeadamente no que se referia ao mecanismo ocluser. No final dos anos 60, surgiram as próteses mecânicas com disco, salientando-se as populares próteses Lillehei-Kaster²⁸ e Bjork-Shiley (Figura 1-1).²⁹ Esta última utilizava um disco de carbono-pirolítico revestido a grafite que permitia reduzir significativamente a sua trombogenicidade.

Robert Emery, Demetre Nicoloff e os seus colaboradores de Minnesota (EUA), apresentaram, no final da década de 70, os primeiros estudos *in vitro* e em animais acerca da prótese bi-disco St. Jude, considerada de baixo peso e de baixo perfil, sendo também constituída inteiramente por carbono-pirolítico³⁰ (Figura 1-2). Relatos muito favoráveis da sua aplicação clínica surgiram rapidamente na literatura, o que levou a uma disseminação global da sua utilização tornando-se, em pouco tempo, a prótese mecânica mais implantada no mundo.



Figura 1-2. Prótese mecânica bi-disco St. Jude.

A prótese mecânica Medtronic-Hall, denominada inicialmente por Hall-Kaster, foi contemporânea da prótese bi-disco St. Jude. O relato do seu primeiro implante foi em 1977, data em que obtém a aprovação pela FDA (*food and drug administration*) Norte-Americana (Figura 1-3). Originalmente desenvolvida por Karl-Victor Hall, Arne Wolen e Robert Kaster³¹ e, subsequentemente, adquirida pela Medtronic Inc., Minneapolis (EUA). Os resultados a longo prazo desta prótese (>20 anos)

demonstraram uma durabilidade excelente, uma boa *performance* hemodinâmica e reduzida trombogenicidade.^{32,33}



Figura I-3. Prótese mecânica Medtronic-Hall.

Quanto à taxa de incidência de trombose de prótese, e mesmo de mortalidade tardia, existem vários relatos que consideram este modelo superior, relativamente aos modelos de bi-disco.^{34,35}

O Centro de CCT, dos CHUC, tem uma vasta experiência na utilização desta prótese, sendo o modelo de prótese mecânica mais implantado, quer na posição mitral, quer em posição aórtica. Os resultados apresentados da sua utilização, mesmo em populações específicas, como em doentes com idade superior a 65 anos³⁶ e também no contexto de raízes aórticas pequenas, revelaram-se muito satisfatórios.³⁷ Nos dois últimos anos, verificou-se uma diminuição do número de implantes, como consequência da descontinuação do modelo uni-disco, pela Medtronic Inc.

O *design* de todas estas próteses (“ball-valve”, uni-disco, bi-disco), bem como os materiais empregues na sua concepção, tiveram como objectivo minimizar a probabilidade de eventos trombo-embólicos, o desgaste estrutural e a fractura dos seus constituintes, sempre com o objectivo final de alcançar a melhor *performance* hemodinâmica possível. No entanto, cedo se percebeu que a implantação deste tipo de substituto valvular implicaria o recurso a uma terapêutica anticoagulante ao longo de toda a vida do doente.

O interesse no desenvolvimento das próteses biológicas decorreu paralelamente às suas análogas mecânicas, precisamente pela necessidade de obviar a anticoagulação crónica e garantir uma menor taxa de complicações tromboembólicas. Em Oxford, Carlos Duran e Alfred Gunning realizaram, em 1964,³⁸ o primeiro implante de uma prótese aórtica heteróloga em humano. No âmbito dos pioneiros na utilização de heteroenxertos, como substitutos valvulares, deparamo-nos com Marian Ionescu.³⁹ O seu extenso contributo nesta área abarcou a substituição das três válvulas (mitral, aórtica e tricúspide) por próteses porcinas e, posteriormente, por próteses autógenas de *fáscia lata*.⁴⁰ Estas primeiras biopróteses, fixadas em formalina, apesar dos resultados inaugurais parecerem promissores, com o decorrer do tempo mostraram-se devastadores, na medida em que a deterioração (fibrose e calcificação) era evidente e rápida.⁴¹ Por este motivo, a utilização de formalina, como método de esterilização, fixação e preservação, caiu em desuso.

A utilização de glutaraldeído, como método de fixação das válvulas de heteroenxertos,^{42,43} representa um dos muitos contributos de Alain Carpentier para a história recente da cirurgia cardíaca. O seu uso constituiu uma pequena revolução na cirurgia de substituição valvular, pois permitiu fixar e estabilizar as ligações de colagénio das cúspides valvulares, prolongando a sua durabilidade. Carpentier, Charles Dubost e outros colegas começaram a utilizar válvulas porcinas fixadas em glutaraldeído em 1968.⁴² A válvula Hancock⁴⁴ e a Carpentier-Edwards⁴⁵⁻⁴⁷ (Figura 1-4), tornaram-se muito populares nos anos 70, revelando os estudos iniciais uma excelente durabilidade aos 5 anos (95%).

Na década seguinte, porém, começaram a sobrevir os resultados a médio longo prazo que revelaram uma incidência importante de disfunção estrutural da prótese, com cerca de 15% a 20% das biopróteses a degenerarem num período de 10 anos.⁴⁸ A velocidade de deterioração parecia ser mais rápida em doentes jovens, o que reduzia a sua janela de utilização, sobretudo numa época em que a reparação valvular não se mostrava uma alternativa viável.⁴⁹

O desenvolvimento tecnológico das biopróteses tem ocorrido a grande ritmo, existindo, actualmente, uma terceira geração de válvulas biológicas porcinas com tratamento anti-mineralizante e em que a fixação do glutaraldeído é feita a muito baixa pressão, o

que torna as cúspides valvulares menos rígidas e, portanto, com menor tendência para a “fadiga tecidual”.

O ressurgimento no interesse das próteses de pericárdio verificou-se mais tardiamente, porque os estudos preliminares da prótese de pericárdio de Ionescu-Shiley haviam demonstrado fractura dos seus folhetos. Deste modo, apareceram as válvulas de pericárdio Carpentier-Edwards que utilizavam pericárdio bovino e cujas cúspides eram confeccionadas e suturadas individualmente numa estrutura aramada flexível, de forma a reduzir o *stress* hemodinâmico.

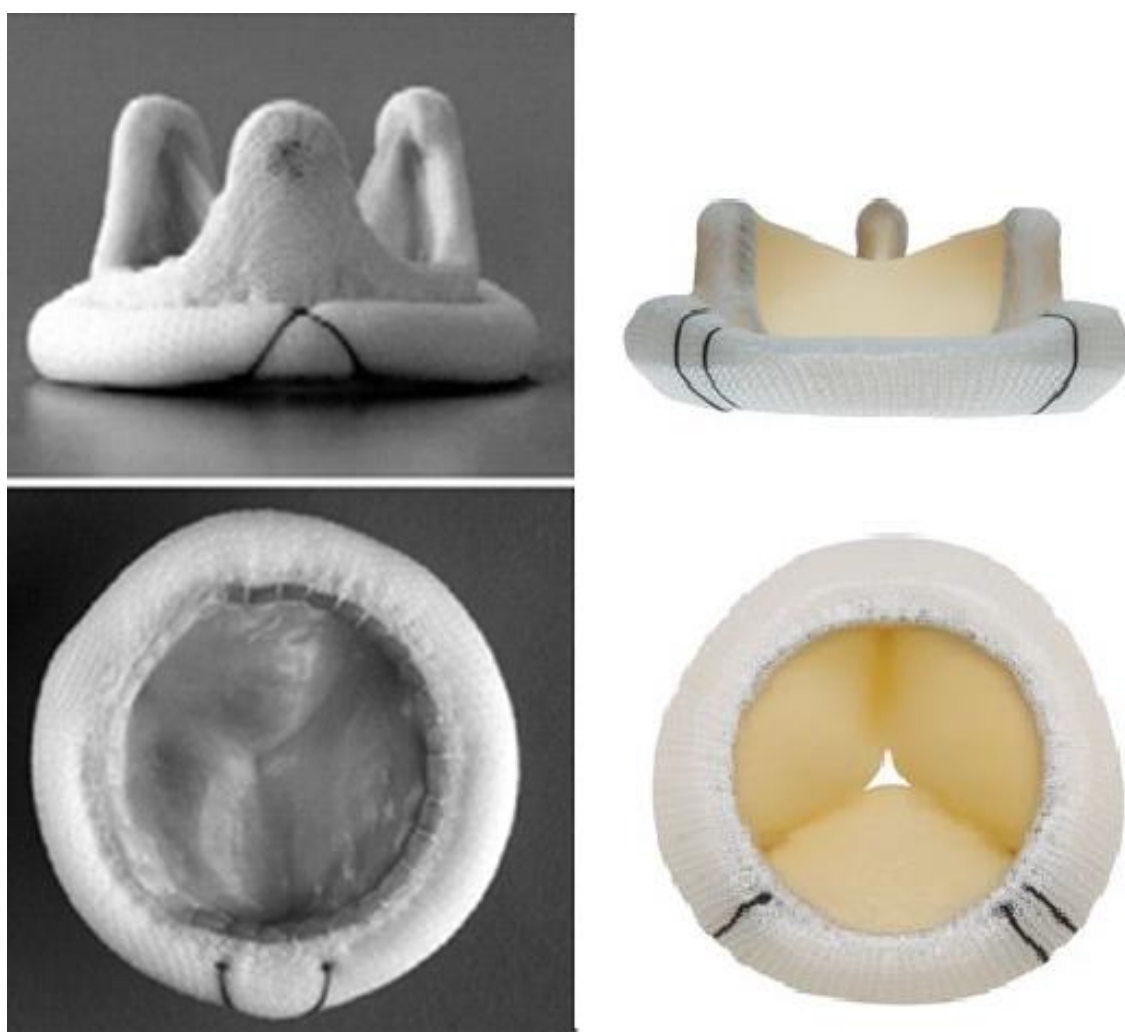


Figura 1-4. Próteses biológicas: Hancock (esquerda) e Carpentier-Edwards (direita).

O tecido valvular era preservado com glutaraldeído aplicado sem pressão e os folhetos tratados com um agente de mitigação de cálcio (XenoLogiX). Estas próteses obtiveram

uma rápida aceitação graças ao seu excelente perfil hemodinâmico que se devia, em parte, ao seu *design* particular, com uma abertura valvular em forma de cone e um orifício valvular circular. Tudo isto contribuía para maximizar a área de fluxo, criando uma resistência mínima.

1.1.1.4 Valvuloplastia Mitral

A ideia de reparar uma válvula mitral incompetente só pôde ser posta em prática com o auxílio da circulação extracorpórea. A primeira reparação valvular mitral a “coração aberto”, por regurgitação, é atribuída a C. Walton Lillehei e consistiu na plicatura comissural e sutura dos bordos livres dos segmentos dos folhetos correspondentes. Nos anos subsequentes, apareceram várias técnicas para corrigir a regurgitação mitral, todas incorrendo no mesmo erro: o de actuar unicamente na redução do orifício valvular mitral, na forma de uma anuloplastia, uma vez que se julgava ser esta a principal causa da regurgitação. Apesar dos resultados no pós-operatório imediato serem, por vezes, satisfatórios, a longo prazo eram obscurecidos pela falta de previsibilidade.

Apenas nos finais da década de 60, começaram a ser utilizadas técnicas estandardizadas com o intuito de tratar a insuficiência mitral pura. Neste período, destacam-se Duran,⁵⁰ McGoon⁵¹ e o inevitável Carpentier.⁵² Foi este último que, pela primeira vez, identificou, de uma forma sistemática, as alterações valvulares estruturais que conduziam à incompetência mitral. A famosa “classificação funcional de Carpentier”¹ veio preencher um hiato no entendimento da patologia valvular mitral que, até à data, era simplificado numa divisão em estenose, regurgitação e lesão mista. Esta abordagem funcional baseava-se na avaliação da mobilidade dos folhetos através da ecocardiografia ou da visão directa pelo cirurgião.

A percepção integrada do complexo valvular mitral (anel, folhetos, cordas tendinosas e músculos papilares) permitiu a implementação do conceito de “cirurgia valvular reconstrutiva” que se baseava em três princípios fundamentais: a restauração ou preservação da mobilidade completa dos folhetos, a criação de uma boa superfície de coaptação e a remodelação e estabilização completa do anel mitral.⁵³ A adopção generalizada destes pressupostos foi concretizada de uma forma lenta, enfrentando alguma resistência da comunidade médico-cirúrgica que, gradualmente, se foi

dissipando com a validação dos resultados a longo prazo.^{3,7,54} Em particular, a ideia de que a supressão da regurgitação mitral poderia prejudicar um ventrículo esquerdo (VE) com disfunção, pela eliminação do mecanismo de válvula de alívio para uma aurícula esquerda de baixa pressão, mostrou provar-se um obstáculo importante à referenciação destes doentes para a cirurgia reparadora que só foi superado na última década.

A importância da valvuloplastia no tratamento da doença valvular mitral foi ainda recentemente reforçada nas últimas *guidelines* europeias, atribuindo-lhe uma classe de recomendação I, como técnica de eleição no tratamento da regurgitação mitral primária severa.¹⁶ Também do outro lado do Atlântico (EUA), foram conhecidos os resultados da cirurgia mitral, através da análise da base de dados da STS relativamente à cirurgia cardíaca do adulto.^{55,56} Estes estudos demonstraram uma tendência de crescimento da valvuloplastia mitral (de 51% para 69%) e de um incremento na utilização de biopróteses aquando da substituição. Paralelamente, constatou-se uma diminuição significativa da mortalidade operatória (cerca de 1% na plastia mitral isolada electiva), mesmo em casos considerados de alto risco, e um risco operatório significativamente menor da reparação, quando comparado com a da substituição.

Um marco importante na história recente da cirurgia reconstrutiva mitral foi a utilização clínica de cordas artificiais, sobretudo as de Gore-Tex (W. L. Gore & Associates, Inc, Flagstaff, Ariz).

Neste campo, há um nome que se destacou pela investigação que desenvolveu na área da cirurgia reconstrutiva mitral e, em particular, na aplicação clínica de substitutos de cordas tendinosas: o de Robert Frater. O seu trabalho inicial compreendeu a utilização experimental, e depois clínica, de pericárdio autólogo para substituir o folheto posterior e cordas tendinosas.⁵⁷ Os resultados foram positivos nos sete doentes em quem utilizaram este procedimento, mas cedo se aperceberam que, com o decorrer do tempo, o pericárdio perdia a sua função devido a um processo cicatricial excessivo. Em 1978, Rittenhouse e colegas,⁵⁸ renovaram o interesse da utilização de pericárdio autólogo como substituto de cordas tendinosas, utilizando-o em dez doentes com prolapso posterior (n=8) e/ou anterior. Posteriormente, Frater *et al*,⁵⁹ substituíram a utilização de pericárdio autólogo por xenoenxerto, documentando que o material retinha a sua pliability apesar de desenvolver fibrose e calcificação.⁶⁰

Apesar da exequibilidade da substituição de cordas por pericárdio, a durabilidade do material era questionável. A constatação de que as próteses arteriais de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) se encontravam recobertas por tecido fibroso e endotelial do hospedeiro, motivou o interesse na aplicação deste material na substituição de cordas. A porosidade do ePTFE facilitava a ligação dos fibroblastos ao material.

Foram Vetter e colegas⁶¹ que, fazendo experiências em animais, no laboratório de Frater, descreveram, pela primeira vez, a utilização de cordas ePTFE, cabendo a Tirone David^{62,63} a primeira aplicação deste material em humanos. O ePTFE foi o material escolhido para esse propósito pelas suas propriedades biomecânicas e, desde a sua introdução, o leque de escolha da sua aplicação tem vindo a aumentar (tratamento do prolapso anterior,^{54,64} manutenção da continuidade ventrículo-anelar na substituição valvular⁶⁵ e, mais recentemente, correcção do prolapso posterior, em oposição à técnica clássica de ressecção quadrangular).^{66,67}

A sua utilização veio permitir uma maior “liberalização” da cirurgia conservadora mitral, na medida em que veio simplificar, de alguma forma, o procedimento cirúrgico, em especial nos prolapso anteriores, onde as técnicas clássicas de Carpentier (transposição e encurtamento de cordas tendinosas) eram encaradas com certa relutância, devido ao seu elevado grau de dificuldade. A sua aplicação tornou-se praticamente obrigatória na cirurgia mitral minimamente invasiva.^{68,69}

Na actualidade, a reparação valvular mitral é reconhecida como o procedimento de escolha em todo o tipo de etiologias, desde que tecnicamente possível. Contudo, como iremos demonstrar, esta suposição não é de todo generalizável.

1.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FUNCIONAIS DA VÁLVULA MITRAL

1.2.1 Anatomia cirúrgica da válvula mitral

É axiomático que o conhecimento da morfologia providencia a base para uma correcta prática cirúrgica. Isto é ainda mais aplicável quando se pretende realizar técnicas reconstrutivas, como no caso da válvula mitral. O entendimento desta válvula ultrapassa-se a si própria, na medida em que a relação íntima, espacial e dinâmica que apresenta com as estruturas valvulares e não valvulares circundantes, obriga a uma integração global para a sua correcta descrição. Acresce, ainda, que existe uma multitude de vias pelas quais pode sobrevir a regurgitação mitral, uma vez que cada constituinte anatómico está intimamente relacionado com o seu funcionamento: basta uma simples falha numa das partes do aparelho valvular mitral para que surja a incompetência valvular.

A válvula mitral despertou, desde muito cedo, a curiosidade humana, tendo sido já descrita, com algum pormenor, por Leonardo Da Vinci, no início do século XVI, que realçou o aspecto laminado da sua face ventricular, a grande variabilidade do seu aparelho tendinoso e até a relação íntima com a válvula aórtica (Figura 1-5). O termo “mitral” parece estar associado ao famoso anatomista que trabalhou em Pádua, Andreas Vesalius, que relacionou o formato da válvula mitral com a mitra episcopal. Perloff e Roberts,⁷⁰ em 1972, descrevem o aparelho valvular mitral como uma unidade funcional, na qual cada componente individual funciona coordenadamente com os restantes, tornando-a uma estrutura competente com uma área orifical máxima durante a diástole.

O esqueleto fibroso do coração é constituído por uma rede densa de tecido conjuntivo que cursa entre diversas estruturas cardíacas, fornecendo o suporte para os seus componentes celulares.^{71,72} Esta estrutura fibrosa estabiliza a base dos ventrículos, funcionando como uma armação relativamente inflexível, mas parcialmente deformável para os anéis valvulares mitral, tricúspide e aórtico. Também funciona como um isolante eléctrico, entre os compartimentos auriculares e ventriculares, sendo apenas interrompido ao nível do nódulo aurículo-ventricular (AV), que se encontra situado no centro do esqueleto fibroso. O trígono fibroso direito encontra-se no centro desta

estrutura, correspondendo o seu limite superior ao nadir do seio não coronário da válvula aórtica, enquanto inferiormente se relaciona com a comissura postero-medial da válvula mitral.



Figura 1-5. Aparelho valvular mitral, desenhado por Leonardo da Vinci no século XVI.

Existem quatro projecções curvilíneas que partem do trígono fibroso direito e se denominam “fila coronária”: duas delas envolvem parcialmente o anel mitral e as outras duas o anel tricúspide. Os ramos, superior e posterior, da fila coronária vão formar a porção anterior do anel mitral e unir-se com o trígono fibroso esquerdo. Este último

relaciona-se, superiormente, com o nadir do seio coronário esquerdo da válvula aórtica e, inferiormente, com a comissura antero-lateral da válvula mitral (Figura 1-6).

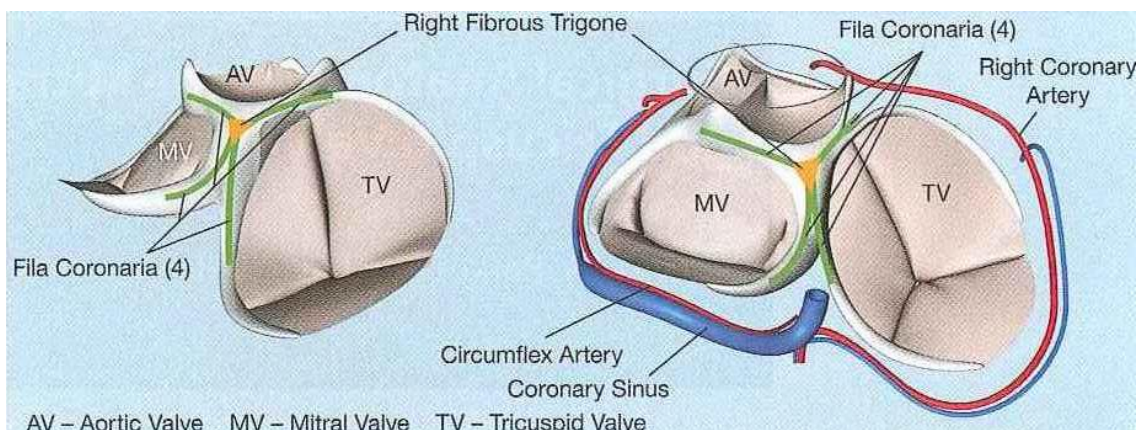


Figura 1-6. Relação espacial do esqueleto fibroso cardíaco.
(com permissão de Robert Bonser, Domenico Pagano, Axel Haverich, em *Mitral valve surgery*, Springer, 2011).

A porção do esqueleto fibroso, localizada abaixo das comissuras coronária esquerda e não coronária, é designada por cortina mitro-aórtica. Esta estrutura funde-se com os corpos fibrosos direito e esquerdo que se encontram unidos inferiormente por tecido conjuntivo inter-trigonal. Parte do folheto anterior da válvula mitral encontra-se suspensa pela cortina mitro-aórtica (Figura 1-7).

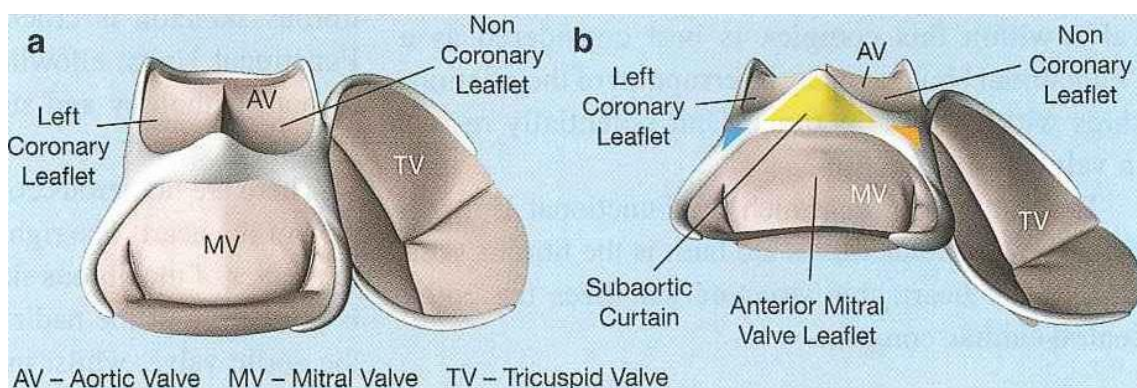


Figura 1-7. Relação espacial da cortina mitro-aórtica.
(com permissão de Robert Bonser, Domenico Pagano, Axel Haverich, em *Mitral valve surgery*, Springer, 2011).

O corpo fibroso central é a pedra basilar do esqueleto fibroso do coração, estrutural e funcionalmente. É constituído pelo trígono fibroso direito, pelo septo membranoso e pelo nódulo AV, situando-se na intersecção das válvulas mitral, tricúspide e aórtica. A

abertura e o encerramento sincronizado das três válvulas são vitais para o funcionamento coordenado do coração e o esqueleto fibroso é fundamental na estabilização dos processos dinâmicos envolvidos.

A válvula mitral opera como uma unidade funcional, separando a aurícula esquerda do ventrículo esquerdo e otimizando o fluxo sanguíneo anterógrado para esta cavidade durante a diástole prevenindo, deste modo, o fluxo retrógrado durante a sístole. Esta unidade é composta pelo *annulus fibrosus*, dois folhetos, cordas tendinosas, músculos papilares, aurícula e ventrículo esquerdos.

O *annulus fibrosus* é uma banda descontínua de tecido conjuntivo, onde feixes de fibras circulares e oblíquos asseguram a continuidade entre a aurícula, o folheto posterior e a crista da parede ventricular, facilitando a mobilidade do folheto no seu ponto de charneira. Na sua porção anterior, o *annulus* corresponde simplesmente à zona de fixação do folheto anterior com a cortina mitro-aórtica, que se estende desde o anel valvular aórtico até à base deste folheto. Não é possível ver o *annulus* através da aurícula, pois a sua localização é mais profunda (cerca de 2mm) e lateral, em relação à junção átrio-valvular. Esta última estrutura, que corresponde ao ponto de charneira dos folhetos, já é passível de ser observada a “olho nú” durante o acto cirúrgico, como a zona de transição entre os folhetos e a aurícula esquerda.

Esta relação anatómica tem implicações cirúrgicas muito importantes, nomeadamente no que respeita à implantação de anéis protésicos, pois as suturas devem ser passadas no *annulus* e não na zona de transição, a fim de preservar a mobilidade dos folhetos. Os pontos devem ser colocados externamente à zona da junção átrio-valvular, a 2mm, e orientados em direcção ao ventrículo, de modo a atravessarem o corpo fibroso, mais resistente.

Na proximidade da válvula mitral, existem quatro importantes estruturas anatómicas que se encontram em risco de serem lesadas durante a cirurgia desta válvula: a artéria circunflexa, que passa entre a base do apêndice auricular esquerdo e a comissura antero-lateral, a cerca de 3-4mm do ponto de fixação do folheto e afastando-se depois do anel posterior restante; o seio coronário, que rodeia a união do folheto posterior (postero-medialmente); o feixe de His, situado próximo ao trígono fibroso direito e, por

fim, as cúspides sigmoideias aórticas, não coronária e coronária esquerda. O nadir destas cúspides encontra-se 6 a 10mm afastado da porção anterior do *annulus*.

A forma do *annulus* varia durante o ciclo cardíaco, assumindo uma forma grosseiramente circular durante a diástole e um formato mais excêntrico, tipo grão de feijão ou “D”, durante a sístole.^{73,74} Na sua configuração mais elíptica, o *ratio* do menor diâmetro (antero-posterior) para o maior diâmetro (septal-lateral) é de 0.75. No entanto, ele assume uma configuração tridimensional e não-planar, mais precisamente parabolóide hiperbólica (Figura 1-8), com os pontos mais altos localizados na porção média de ambos os folhetos e os pontos mais inferiores situados postero-medialmente e antero-lateralmente nas comissuras, correspondendo aos trígonos fibrosos (direito e esquerdo).

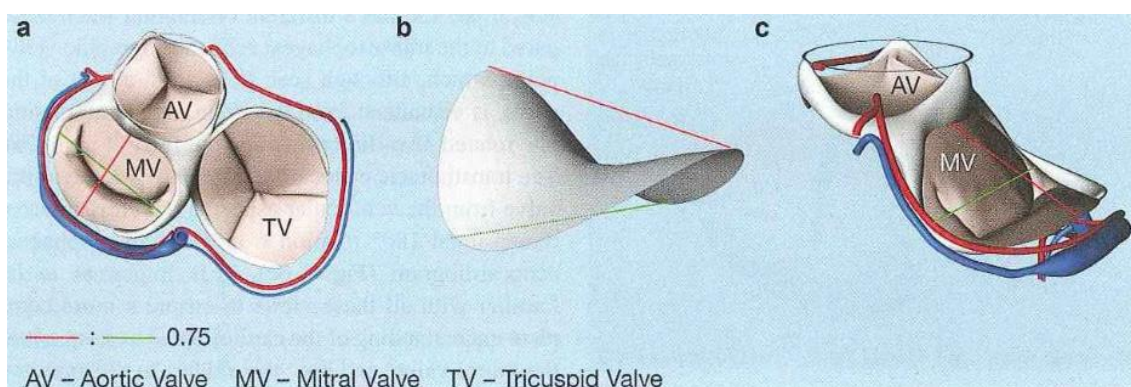


Figura 1-8. Conformação do anel mitral (parabolóide hiperbólica).
(com permissão de Robert Bonser, Domenico Pagano, Axel Haverich, em *Mitral valve surgery*, Springer, 2011).

A sua área de secção transversal varia de 5.0 a 11.4cm² em corações humanos normais (7.6cm² em média).^{74,75} O perímetro do anel posterior corresponde aproximadamente a dois terços do anel mitral. A área do *annulus* é influenciada pela contracção auricular e ventricular, pelo tamanho de ambas as cavidades e pela pressão no seu interior, sofrendo variações de grandeza de cerca de 20% a 40% durante o ciclo cardíaco.⁷⁶⁻⁷⁸ O seu tamanho começa a aumentar no final da sístole e continua durante o período de relaxamento isovolumétrico, prolongando-se pela diástole. A área anelar máxima ocorre no final da diástole, correspondendo, no electrocardiograma, à zona que aparece um pouco antes da onda P (Figura 1-9).

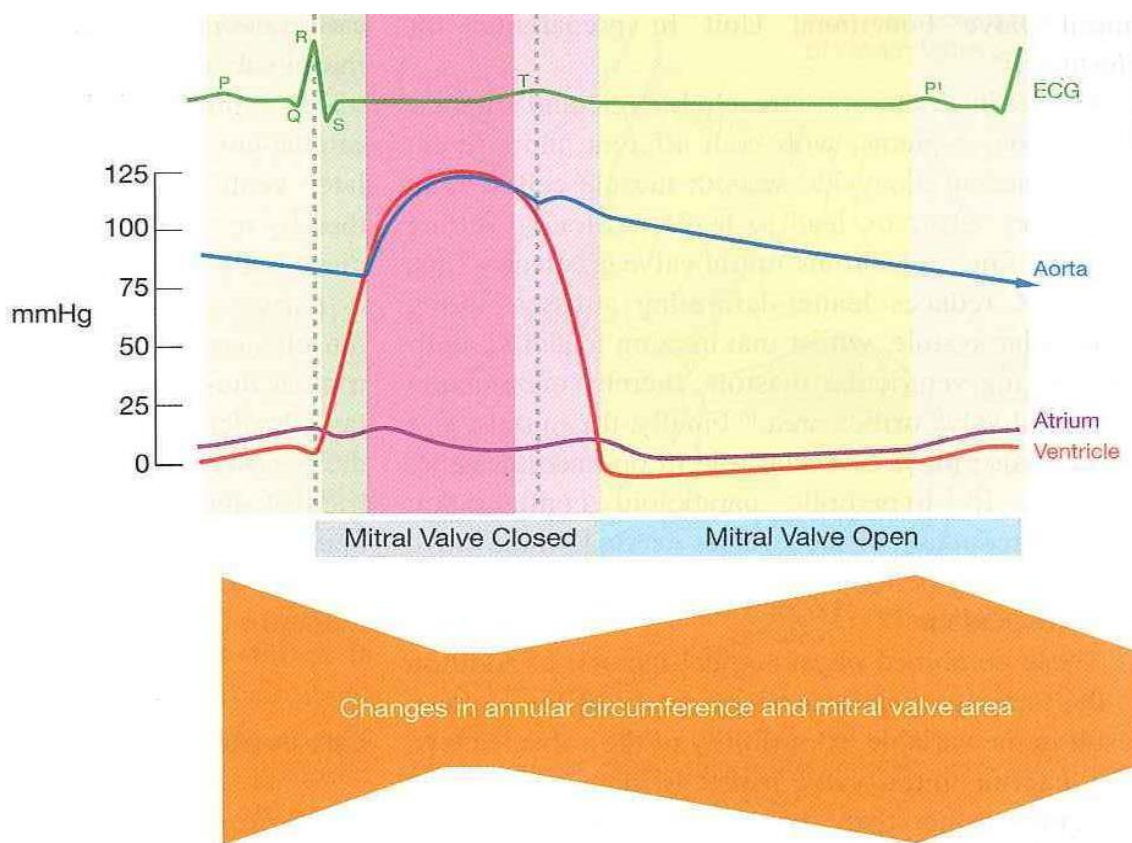


Figura I-9. Alterações da conformação do anel mitral durante o ciclo cardíaco. (com permissão de Robert Bonser, Domenico Pagano, Axel Haverich, em *Mitral valve surgery*, Springer, 2011).

Mais importante, ainda, é a contracção do anel, que facilita a competência da válvula mitral ao reduzir a área orifical em cerca de 26%, aumentando a superfície de coaptação dos folhetos. Cerca de metade a dois terços da redução global da área anelar, ocorre durante a contracção auricular ou na fase pré-sistólica, diminuindo, de modo menos acentuado, no início e na meso-sístole. Esta acção encontra-se anormalmente reduzida quando o intervalo PQ é curto e abolida nos casos de fibrilhação auricular e *pacing* ventricular. O *annulus* também se desloca espacialmente, fazendo uma pequena protrusão para a aurícula esquerda durante a diástole (2-4mm) e para o ápex do VE durante a sístole (5-10mm). A duração, a velocidade e a magnitude do seu movimento correlacionam-se e, provavelmente, influenciam a velocidade de enchimento e esvaziamento da aurícula esquerda.^{79,80}

O *annulus* movimenta-se muito pouco durante o período de relaxamento isovolumétrico, mas revela um rápido “recoil” em direção à aurícula esquerda no início da diástole. Este recuo aumenta a velocidade do influxo sanguíneo mitral, em cerca de 20%. A mobilidade anelar pode ser responsável por cerca de 20% do enchimento e da ejeção do ventrículo esquerdo.⁸¹

A válvula mitral tem dois folhetos, o folheto anterior ou aórtico e o folheto posterior ou mural, separados por duas comissuras (antero-lateral e postero-medial). A inserção basal do folheto anterior corresponde aproximadamente a um terço da circunferência da válvula mitral e os restantes dois terços da circunferência relacionam-se com o folheto posterior e as comissuras. No entanto, a área de superfície do primeiro é maior que a sua correspondente do folheto posterior e contribui para a maior parte da área orifical durante o encerramento dos folhetos. O folheto anterior estende-se mais na vertical e faz parte da via de saída do VE, enquanto o posterior, mais na transversal, se encontra unido com a base parietal do VE. Como consequência desta configuração, o ponto de máxima tensão durante a sístole está localizado na linha média do folheto posterior. O folheto anterior tem uma forma trapezoidal e encontra-se inserido na cortina mitro-aórtica e nos trígonos fibrosos. A sua base de inserção mede cerca de 32 ± 1.3 mm, tendo uma altura máxima, na sua linha média, de 23mm (Tabela 1-1).

É possível observar duas zonas distintas (proximal e distal) separadas por um pequeno rebordo (linha de coaptação), desde a base do folheto anterior até ao seu bordo livre. A primeira, também denominada zona auricular que se estende até ao *annulus*, é lisa, fina e translúcida. A zona distal, designada zona rugosa ou zona de coaptação, é irregular e espessada devido aos vários pontos de inserção das cordas tendinosas na face ventricular. Apesar de ambas as zonas apresentarem uma área de superfície sensivelmente igual, o *ratio* zona rugosa/lisa é de 0.6 a zona de superfície de coaptação assegura a competência da válvula durante a sístole, independentemente das variações fisiológicas dos volumes e pressões ventriculares. Durante a diástole, o folheto anterior divide o ventrículo esquerdo em duas áreas funcionais: a câmara de entrada e a via de saída do VE.

Tabela I-1. Dimensões dos folhetos valvulares mitrais.

Dimensões dos folhetos (mm), Carpentier⁵³	Comissura antero-lateral	Folheto Anterior	Comissura postero-medial	Folheto posterior
Perímetro de inserção	12 ± 3.3	32 ± 1.3	17 ± 0.8	55 ± 2.2
Altura	8 ± 1.0	23 ± 0.9	8 ± 1.0	P1: 9 ± 1.0 P2: 14 ± 0.9 P3: 8 ± 0.8
Altura da zona de coaptação	4 ± 0.5	8 ± 1.1	4 ± 0.6	P2: 8 ± 0.9

O folheto posterior, como já foi previamente referido, insere-se, aproximadamente, nos dois terços posteriores do *annulus* até à crista da parede ventricular e tem a forma crescente. O bordo livre deste folheto encontra-se marcadamente escalopado por duas indentações, também, por vezes, impropriamente chamadas de “clefts” e que separam três segmentos: o escalope anterior (P1), o escalope médio (P2) e o escalope posterior (P3).⁸²

Por convenção (de uma posição anterior para posterior), os segmentos correspondentes do folheto anterior designam-se por A1, A2 e A3. Os segmentos anteriores (A1 e P1) e a comissura antero-lateral são suportados pelas cordas tendinosas que partem do músculo antero-lateral, enquanto os posteriores (A3 e P3) e a comissura postero-medial são sustentados pelo músculo postero-medial. Em contraste, os segmentos A2 e P2 são suportados por cordas que partem de ambos os músculos papilares. Este facto foi reconhecido por Duran que propôs uma classificação anatómica dos folhetos, mais baseada no aspecto funcional do que no estrutural, diferindo, deste modo, da classificação proposta por Carpentier.⁸³ O tamanho dos escalopes do folheto posterior é desigual entre si. Na grande maioria dos casos, o escalope médio (P2) é o de maior dimensão e o anterior (P1) o mais pequeno. Naquele folheto, para além das duas zonas já descritas (lisa e rugosa) e igualmente presentes no folheto anterior, é possível distinguir uma terceira zona, mais proximal (basal), que corresponde à separação entre o *annulus* e a zona lisa. O *ratio* zona rugosa/lisa (1.4) é também diferente quando comparado com o do folheto anterior, verificando-se uma proporção francamente maior de zona rugosa no caso do folheto posterior.

As comissuras podem ser encaradas como uma entidade funcional distinta, apresentando um folheto comissural que estabelece a continuidade entre o folheto anterior e o posterior. Este “folheto” é pequeno e triangular, com a base unida ao *annulus* e o bordo livre suportado por uma ou duas cordas características em forma de leque. Devido a esta configuração, a junção entre o folheto anterior e posterior não atinge o *annulus*, mas forma uma linha de coaptação com o formato de “Y”.

O contacto apropriado dos folhetos durante a sístole desenha uma linha de coaptação que se situa paralela ao anel posterior (conhecido como o “smile” da válvula mitral), aproximadamente a 15mm da junção átrio-valvular anterior e a 5mm a 6mm do anel posterior. Na linha média da válvula mitral, a altura da coaptação é cerca de 7mm a 9mm, diminuindo quando as comissuras se aproximam.

A estrutura histológica dos folhetos inclui três camadas: a fibrosa, que corresponde a um centro sólido de colagénio e está em continuidade com as cordas tendinosas; a esponjosa, que se encontra na superfície auricular e forma o bordo livre (consiste em poucas fibras de colagénio, mas com muitos proteoglicanos, elastina e células mistas de tecido conjuntivo) e, por fim, uma fina camada fibro-elástica a cobrir os folhetos na superfície auricular (*atrialis*) rica em elastina. No lado ventricular, esta camada fibro-elástica (*ventricularis*) é mais espessa e densamente compactada com elastina. Os folhetos também contêm células musculares lisas, células miocárdicas e células intersticiais contrácteis. Adicionalmente, existe uma inervação neural dos folhetos por ambos os sistemas nervosos adrenérgicos e colinérgicos. Esta inervação parece ser mais proeminente no lado auricular do folheto anterior⁸⁴ e, potencialmente, desempenha um papel importante na redução da tensão dos folhetos durante a sístole ventricular através do aumento da sua rigidez.

As cordas tendinosas conectam os folhetos valvulares com os músculos papilares. Classicamente, as cordas eram divididas, do ponto de vista funcional, em três grupos: primeira ordem, segunda ordem e terceira ordem.⁸⁵ As cordas de primeira ordem, ou marginais, têm a sua origem perto da ponta dos músculos papilares. Dividem-se, progressivamente, e inserem-se no bordo livre dos folhetos, tendo como acção principal a prevenção do prolapso do bordo livre durante a sístole. As cordas de segunda ordem, também designadas por intermediárias ou “strut”, têm a sua origem na mesma

localização das anteriores, mas tendem a ser mais espessas e em menor número. Estas cordas inserem-se na superfície ventricular dos folhetos, ao nível da junção entre a zona lisa e a rugosa, concretamente no rebordo correspondente à linha de coaptação desses mesmos folhetos. Servem ainda como ponto de ancoragem da válvula mitral, sendo mais proeminentes no folheto anterior, onde também são mais fulcrais, na medida em que contribuem para um óptimo desempenho da função ventricular sistólica ao manter a geometria ventricular. Desta forma, podem ser translocadas cirurgicamente sem que se comprometa a distribuição da tensão nas cordas ou na coaptação dos folhetos. As cordas de terceira ordem ou basais, originam-se directamente da parede do ventrículo ou de pequenas protrusões musculares e unem-se ao folheto posterior perto do *annulus*. No total, temos cerca de 25 “troncos” comuns de cordas tendinosas (15-32) que saem dos músculos papilares para ambos os folhetos e que se subdividem em mais de 100 ligações.

As cordas tendinosas também podem ser descritas em relação aos seus pontos de inserção nos diferentes segmentos da válvula (Figura 1-10).

Desde a linha média do folheto anterior, em direcção à comissura, consideram-se as seguintes cordas:⁸⁶ uma ou duas cordas finas paramedianas que se unem ao bordo livre; uma corda espessa e resistente unida à face ventricular que, com a corda correspondente do outro lado da linha média, forma uma arcada que suporta a parte central do folheto; duas ou três cordas finas para-comissurais que se inserem na face ventricular e/ou no bordo livre; uma ou duas cordas comissurais unidas ao tecido comissural, em que as extremidades se encontram trifurcadas, criando o aspecto característico de um leque. A zona das chanfraduras do folheto posterior também possui cordas tendinosas próprias (duas a três), com o formato semelhante ao das comissuras.

A importância das cordas tendinosas tem vindo a ser tema de debate nos últimos tempos, na medida em que se verificou que, após substituição valvular mitral sem preservação do aparelho tendinoso, a função ventricular declinava. De modo concomitante, ocorria uma depressão regional e global da elastância do VE, bem como uma dissinergia na contracção e uma disquinésia no local de implantação dos músculos papilares. Inversamente, a preservação total ou parcial das cordas mantinha a função contráctil.⁸⁷⁻⁸⁹ As *guidelines* valvulares de 2006 da ACC/AHA estipulavam já que o

aparelho subvalvular deveria ser preservado, sempre que possível, aquando da substituição valvular mitral, incluindo as cordas para ambos os folhetos.⁹⁰

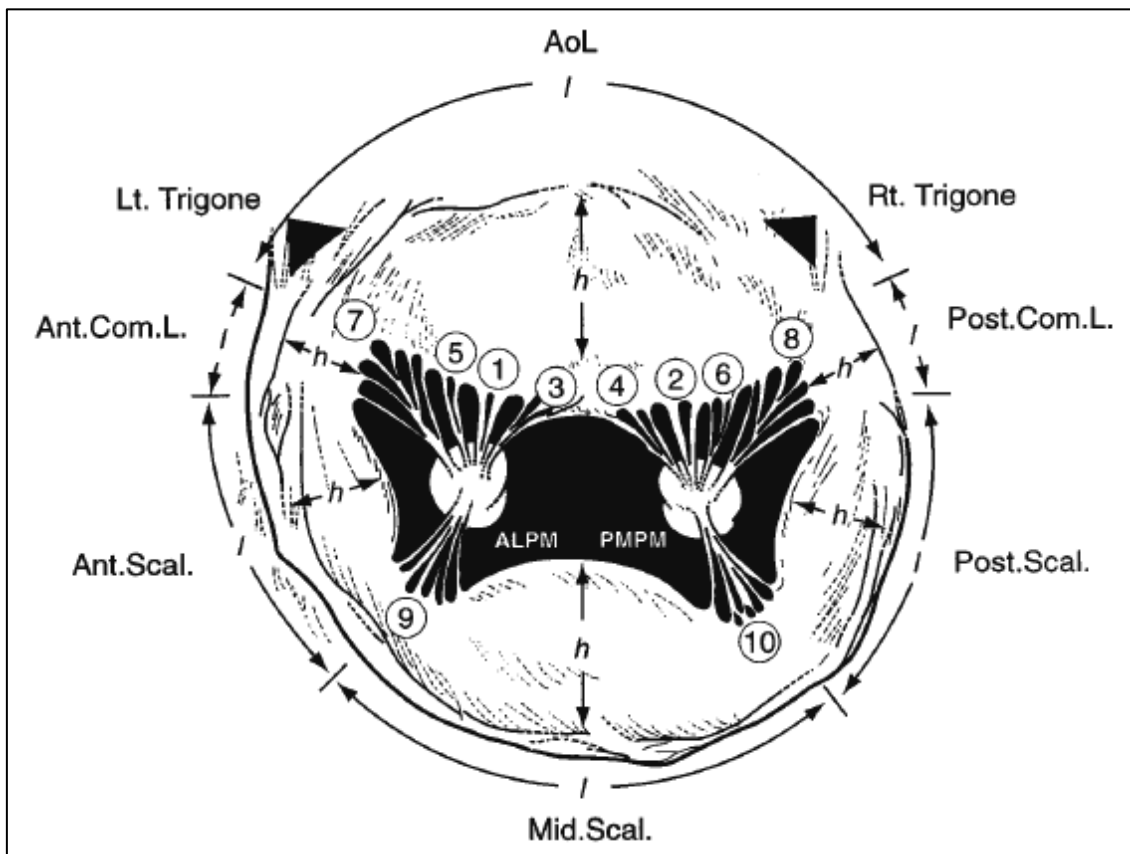


Figura I-10. Válvula mitral e aparelho subvalvular.

ALPM- músculo papilar antero-lateral; Ant.Com.L.- comissura anterior; Ant.Scal.- escalope anterior; AoL- folheto aórtico ou anterior; h- altura do folheto; l- comprimento de inserção do folheto; Lt.Trigone- trígono fibroso esquerdo; Mid.Scal.- escalope médio; PMPM- músculo papilar postero-medial; Post.Com.L.- comissura posterior; Post.Scal.- escalope posterior; Rt.Trigone- trígono fibroso direito; 1- corda principal ("strut") anterior; 2- corda principal ("strut") posterior; 3- corda paramediana anterior; 4- corda paramediana posterior; 5- corda paracomissural anterior; 6- corda paracomissural posterior; 7- corda comissural posterior; 8- corda comissural anterior; 9- corda da chanfradura anterior; 10- corda da chanfradura posterior. (com permissão de Sakai T, Okita Y, Ueda Y, et al: *Distance between mitral annulus and papillary muscles: anatomic study in normal human hearts. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:636*).

Os músculos papilares fazem parte do aparelho subvalvular, em conjunto com as cordas tendinosas, permitindo a sua estabilização, durante a sístole ventricular. Encontram-se implantados na parede muscular do ventrículo esquerdo, na união do terço apical com os dois terços de distância do *annulus*, e estão, habitualmente, organizados em dois grupos: antero-lateral e postero-medial. Por vezes, é possível distinguir um ou dois

músculos papilares intermediários, implantados entre os grupos principais que fornecem cordas para os segmentos médios (A2 e P2).

Carpentier descreveu cinco tipos de músculos papilares,⁵³ atendendo à sua morfologia: I- músculo papilar largo e maciço, com uma cabeça única gerando várias cordas; II- músculo papilar largo e maciço, com várias cabeças unidas a múltiplas cordas; III- músculo papilar fino e com poucas cordas; IV- músculo em forma de arco, de onde partem várias cordas; V- músculo aderente à parede ventricular que dá, também, origem a várias cordas.

O músculo papilar anterior tem uma configuração do tipo I na maioria das vezes (70%), apresentando, ocasionalmente, um músculo papilar adjacente do tipo III que fornece as cordas comissurais. A sua implantação é mais superior e situa-se na junção do septo interventricular com a parede posterior do VE. É vascularizado por ramos da artéria coronária esquerda, mais precisamente por um ramo obtuso marginal da artéria circunflexa e por um ramo diagonal da artéria descendente anterior.

O músculo papilar posterior tem normalmente uma configuração do tipo II (60%), com uma cabeça, dando cordas para o folheto anterior, outra, emitindo cordas comissurais e uma terceira enviando cordas para o folheto posterior. Insere-se inferiormente na parede postero-inferior do VE e tem uma vascularização única, o que o torna mais sensível à isquémia crónica (disfunção do músculo papilar e regurgitação mitral crónica) e também à isquémia aguda (rotura do músculo papilar pós-enfarte agudo do miocárdio e regurgitação mitral aguda). É irrigado em 85% dos casos por ramos da artéria coronária direita e em 10% a 15% por ramos da artéria circunflexa.

1.2.2 O funcionamento da válvula mitral

A válvula mitral faz parte de um sistema dinâmico ou unidade funcional, onde também se incluem a aurícula esquerda e o ventrículo esquerdo que, trabalhando em perfeita sincronia, permitem um funcionamento aperfeiçoado do mecanismo valvular (abertura e encerramento dos folhetos valvulares mitrais). Os recentes desenvolvimentos dos métodos de imagem,⁹¹ como a ressonância magnética e a ecografia/ultrasonografia, potenciaram a nossa percepção desta estrutura intrincada. O conhecimento detalhado dos

seus componentes permitiu uma melhor compreensão da sua fisiopatologia, para além da avaliação das consequências fisiológicas da intervenção cirúrgica na válvula mitral.

A contracção e o relaxamento da aurícula e do ventrículo esquerdos e o padrão de fluxo sanguíneo, através do orifício valvular mitral, desempenham um papel crucial na função valvular. No entanto, a contracção auricular eficaz e a sincronização aurículo-ventricular normal não são, por si só, condições necessárias para a manutenção de uma válvula mitral competente.

O *annulus* sofre grandes transformações durante o ciclo cardíaco, quer na sua forma, quer na sua mobilidade e dimensões. Ele assume uma forma grosseiramente elíptica (em forma de rim) e com maior excentricidade (menos circular) durante a sístole, conseguindo, desta forma, reduzir o seu diâmetro antero-posterior e maximizar a superfície de coacção dos folhetos. As regiões do anel adjacentes ao folheto posterior, onde este se une directamente ao endocárdio auricular e ventricular, movem-se em direcção anterior durante a sístole e afastam-se em direcção contrária durante a diástole.⁹² Como já foi previamente referido, o *annulus* mitral move-se superiormente em direcção à aurícula esquerda, na diástole, e em direcção ao ápex do VE durante a sístole. A área do anel mitral pode modificar-se em 20% a 40% durante o ciclo cardíaco, sendo máxima na fase final da diástole, reduzindo no período pré-sistólico e sendo mínima no início e na parte média da sístole.⁷⁹

Apesar da abertura e do encerramento dos folhetos valvulares mitrais serem, de forma predominante, determinados por um gradiente de pressão através da válvula mitral, estes eventos não são meramente passivos, mas uma consequência da actuação conjunta de todos os constituintes do aparelho valvular mitral. A abertura dos folhetos inicia-se no centro da válvula e não na sua margem livre. No entanto, a nível dos folhetos, a zona média dos bordos livres parece separar-se primeiro que as zonas adjacentes às comissuras. O início da abertura dos folhetos é muito rápido (onda *e*) e, uma vez atingida a máxima abertura, os bordos livres revelam um movimento de flutuação que é interrompido por novo impulso de abertura, correspondendo à contracção auricular (onda *a*). No final da diástole, os folhetos afastam-se gradualmente da parede do VE. O encerramento valvular começa com a protrusão dos folhetos para a aurícula esquerda ao nível do seu ponto de fixação ao *annulus*. A velocidade de encerramento do folheto

anterior é de quase o dobro da do posterior, assegurando, deste modo, que ambos os folhetos cheguem em simultâneo à posição de coaptação.⁹³

Os vórtices que se geram por detrás dos folhetos abertos no final da sístole auricular conduzem ao movimento de encerramento e a sístole ventricular proporciona o ímpeto final para uma coaptação cerrada. O folheto anterior é o principal responsável pelo mecanismo de encerramento da válvula mitral devido à sua maior mobilidade que lhe é conferida pela sua maior altura (base-bordo livre). O folheto posterior com uma maior sustentação basal, move-se em direcção anterior com a parede ventricular durante a sístole e funciona como uma “parede” contra a qual o folheto anterior se encaixa. A maior parte da tensão é sentida na zona de contacto dos folhetos (zona rugosa), o que permite uma menor sobrecarga sobre o aparelho tendinoso.

Os músculos papilares apresentam um atraso na contracção relativamente ao miocárdio ventricular, ou seja, alongam durante o início da sístole enquanto a massa ventricular esquerda está a contrair e encurtar. Esta acção diferida facilita o encerramento inicial dos folhetos mitrais, assegurando o contacto precoce daqueles ao nível da linha de coaptação e maximizando a superfície de coaptação durante a fase inicial da sístole ventricular. Na fase final da sístole, os músculos papilares encurtam, contrabalançando a elevação do gradiente trans-valvular mitral prevenindo, deste modo, o prolapso dos folhetos. Durante a fase inicial da diástole ventricular, os músculos papilares permanecem encurtados enquanto o restante músculo ventricular está a relaxar. Este atraso no relaxamento facilita a abertura dos folhetos, na medida em que os retrai, afastando-os um do outro. Uma vez que a válvula mitral se encontre aberta, surge o relaxamento dos músculos papilares, em preparação para o ciclo cardíaco subsequente.

1.3 ETIOPATOGENIA DA DOENÇA VALVULAR MITRAL

1.3.1 Disfunção valvular – “Classificação funcional”

O conhecimento da fisiopatologia da doença mitral tornou-se, desde muito cedo, fundamental. A compreensão dos mecanismos que faziam dela uma válvula

disfuncionante e a constatação das consequências fisiológicas dessa disfunção valvular, permitiram adequar especificamente determinado acto cirúrgico ao *primum movens* em questão. A cirurgia reparadora moderna é um exemplo paradigmático dessa filosofia, na medida em que o tratamento cirúrgico se baseia na correcção das lesões que causam a disfunção valvular e não no tratamento do efeito das lesões, de que a regurgitação é um exemplo.

A avaliação de todos os componentes do complexo valvular mitral, durante o procedimento cirúrgico, permitiu a integração de múltiplas técnicas com o objectivo de abordar detalhadamente cada alteração observada. Para tratar uma dilatação do *annulus*, desenvolveram-se diferentes anéis protésicos com o intuito de remodelar da melhor forma. As alterações do aparelho subvalvular tendinoso passaram a incluir técnicas, desde a substituição por cordas artificiais até procedimentos mais complexos, como o encurtamento e transposição de cordas. Os folhetos “doentes” também foram incluídos na reparação: ressecção, plicaturas, extensão e união (técnica de Alfieri). Por fim, os próprios músculos papilares passaram a ser alvo de intervenção, como por exemplo, através do seu encurtamento.

Carpentier desenvolveu o conceito de tríade fisiopatológica da doença valvular mitral: a **etiologia** (causa da doença) leva ao aparecimento de **lesões** (consequência da doença), que, por sua vez, causam **disfunção valvular** (efeito das lesões).¹ Esta tríade tem grande relevância clínica para o doente, pois o prognóstico a longo prazo depende: da etiologia (a durabilidade da reparação é diferente entre as diversas etiologias); do tipo de disfunção (mobilidade excessiva/restricção dos folhetos, dilatação isolada do anel mitral) e das lesões encontradas (selecção das técnicas cirúrgicas para as corrigir).

Uma válvula tipicamente normal tem um orifício em forma de rim, com uma relação perfeita entre a área orifical e a quantidade de tecido dos folhetos, devendo estes ser completamente móveis, com uma grande superfície de coaptação e um bordo livre que se posiciona bem abaixo do plano do orifício. Qualquer anomalia destas características específicas pode resultar em regurgitação valvular mitral.

A classificação “funcional” criada por Carpentier teve o mérito de englobar as alterações encontradas com mais frequência, no âmbito da disfunção valvular, sem ser

demasiada simplista, como era a classificação em regurgitação, estenose ou lesão mista, ou excessivamente descritiva, englobando todos os tipos de lesões encontrados.

Foram considerados três tipos:

Tipo I- disfunção valvular com mobilidade normal dos folhetos: a regurgitação deve-se a uma perfuração, rasgadura ou vegetação de um folheto, ou, mais frequentemente, a uma deficiente coaptação dos folhetos por dilatação do anel;

Tipo II- disfunção valvular com mobilidade excessiva (prolapso): o bordo livre de um ou mais segmentos valvulares ultrapassa o plano do orifício durante o encerramento valvular. O prolapso pode ser consequência da rotura ou do alongamento de cordas tendinosas, ou da rotura ou alongamento do músculo papilar;

Tipo III- disfunção valvular com restrição da mobilidade dos folhetos: quando a restrição ocorre na abertura valvular (IIIa), há um componente estenótico combinado com a regurgitação (válvulas reumáticas); quando sobrevém no encerramento (IIIb), relaciona-se com a patologia funcional (isquémica e cardiomiopatia dilatada).

Este conceito “funcional” foi, posteriormente, complementado com a “análise segmentar” da válvula mitral, o que permitiu a identificação precisa do folheto (segmento) disfuncionante e facilitou o diálogo entre o cirurgião e o cardiologista.

A válvula é dividida em 8 segmentos, utilizando os escalopes do folheto posterior como referência. Tendo como ponto de início a comissura anterior e terminando na posterior, descrevem-se os segmentos P1-A1, P2-A2 e finalmente P3-A3 (Figura 1-11).

A segmentação é mais evidente no folheto posterior, na medida em que este se encontra dividido em três porções (segmentos) reais, separadas por chanfraduras. No entanto, por convenção, o folheto anterior assume a mesma numeração.

1.3.2 Etiologia degenerativa

A diminuição da incidência da febre reumática e o aumento da esperança média de vida nos países ditos industrializados levou a uma modificação progressiva da distribuição das etiologias da doença valvular mitral, convertendo-se a regurgitação mitral degenerativa na apresentação mais comum.^{15,94}

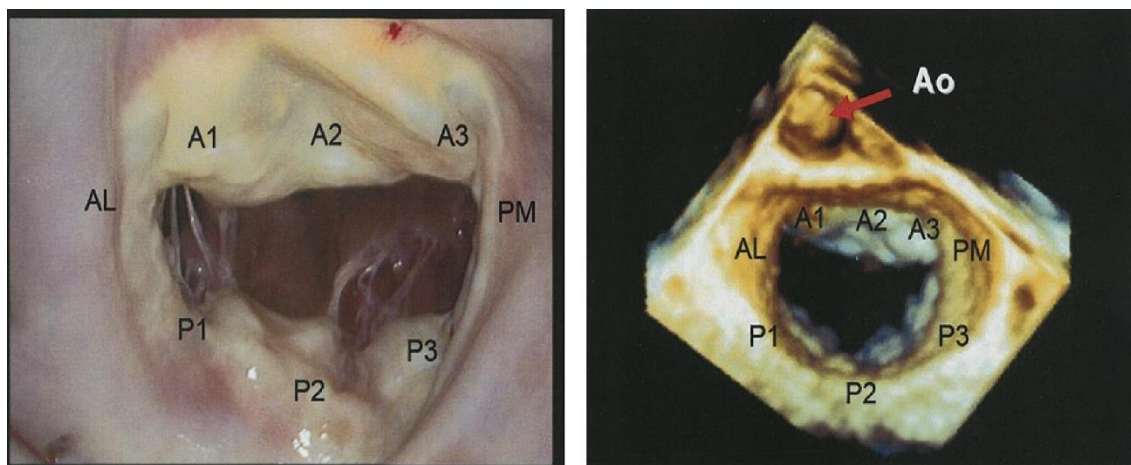


Figura I-11. Vista operatória (esquerda) e imagem obtida com ecocardiograma transesofágico 3D em tempo real (direita).

A1, A2, A3- segmentos anteriores; Ao- aorta; AL- comissura antero-lateral; P1,P2,P3- segmentos ou escalopes posteriores; PM- comissura postero-medial. (com permissão de O'Gara P, Sugeng L, Lang R et al. *Journal of The American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* 2008; 1: 221-237).

A doença valvular mitral degenerativa engloba um vasto espectro de condições que se caracterizam por alterações morfológicas no tecido conjuntivo da própria válvula. Estas alterações causam lesões estruturais que previnem o seu normal funcionamento. As lesões tipicamente associadas a esta entidade nosológica são: o alongamento de cordas tendinosas; a rotura de cordas; o excesso de tecido dos folhetos e a dilatação do *annulus*. De uma forma geral, a disfunção resultante destas lesões, isoladamente ou em associação, é o prolapso do(s) folheto(s) com conseqüente regurgitação mitral. Em termos funcionais, a doença degenerativa pode assumir o tipo I ou o tipo II da classificação de Carpentier.

A ausência de uma terminologia universal, para a definição de doença degenerativa, tem sido uma das maiores barreiras à interpretação dos estudos que propõem a reparação mitral como técnica de eleição para o seu tratamento cirúrgico. Termos como “billowing”, “prolapso”, “flail”, “Barlow”, “floppy valve”, “doença mixomatosa” e “doença fibroelástica” são utilizados de uma forma intercambiável, sem distinguirem, por vezes, a etiologia da lesão e comprometendo, desta forma, a introspecção necessária para a avaliação da disfunção valvular que causa a regurgitação mitral. Carpentier descreveu esta pletora de termos como “Síndrome de Babel”¹, referindo-se à história bíblica que descrevia o fracasso na construção da torre de Babel, pelo simples facto das pessoas não se entenderem a trabalhar juntas, por não falarem a mesma língua.

Num dos polos do espectro da doença degenerativa encontra-se a **Doença fibroelástica** (Figura 1-12A e B), caracterizada pela insuficiente existência de tecido numa válvula de tamanho normal, cujos folhetos são finos e translúcidos e as cordas “frágeis” e finas.

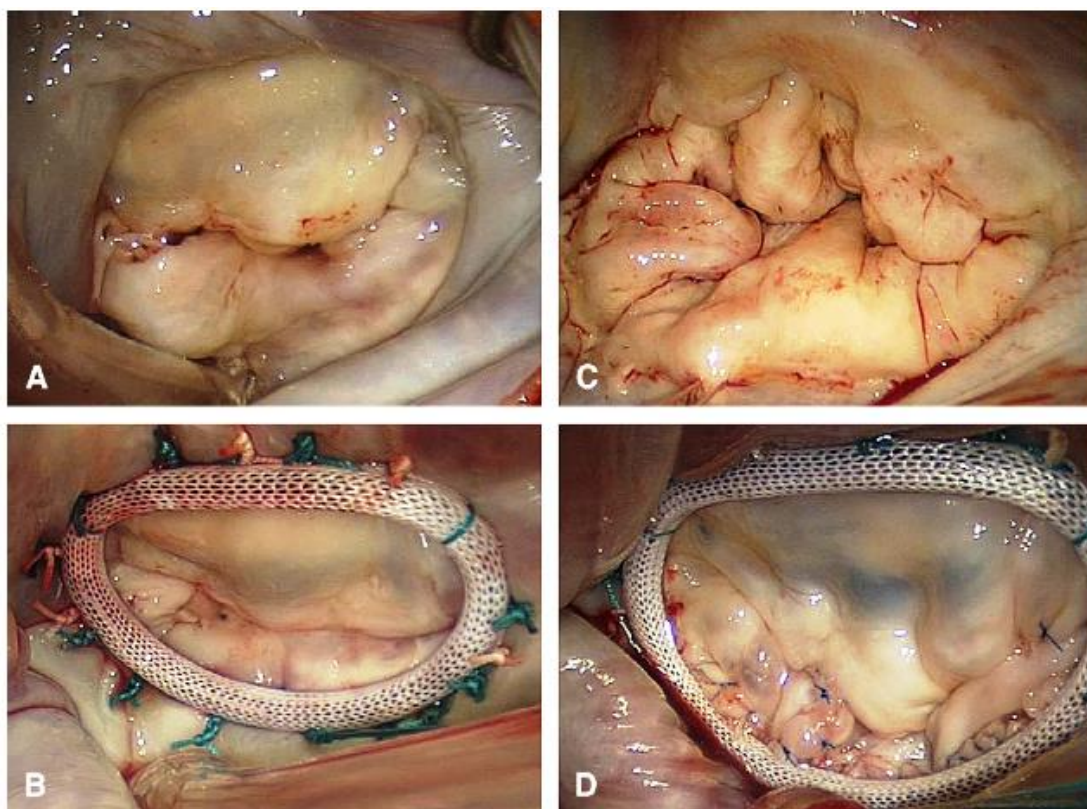


Figura 1-12. Comparação das duas formas mais frequentes da doença mitral degenerativa. A e B- doença fibroelástica, antes (rotura de cordas P1) e depois da reparação (ressecção triangular limitada e implantação de anel). C e D- doença de Barlow, antes (múltiplas zonas de prolapso e tecido redundante) e depois da reparação (ressecção alargada, plicatura anelar, plastia de deslizamento, comissuroplastia e anel de grandes dimensões). (com permissão de Adams DH e Anyanwu AC. *Seeking a higher standard for degenerative mitral valve repair: Begin with etiology. J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 361: 551-556).

A regurgitação deve-se sobretudo à rotura isolada de uma corda, associada a prolapso de um único segmento (normalmente P2 ou A2), resultando numa disfunção do tipo II. No contexto da regurgitação mitral crónica, o segmento prolapsante pode tornar-se distendido e espessado por uma degenerescência mixomatosa focal. No caso de uma zona extensa de prolapso, a ressecção deve ser vista com precaução, pelo risco de incorrer em défice de tecido para completar a reparação.

No extremo oposto está a **Doença de Barlow** (Figura 1-12C e D), caracterizada por abundante tecido valvular, envolvendo múltiplos segmentos, numa válvula severamente

alargada. Os folhetos encontram-se marcadamente espessados e redundantes, dando o aspecto de uma “couve-flor”, com as cordas tendinosas geralmente espessadas e alongadas em forma de malha, embora também possam ser finas e estar ou não rotas. A regurgitação deve-se a múltiplas zonas de prolapso (disfunção tipo II). A ressecção agressiva de tecido valvular e a reconstrução de cordas são o esteio da reparação destas válvulas complexas e desafiantes.

Algumas válvulas têm uma posição intermédia entre estes dois polos, apresentando tecido excessivo e espessamento dos folhetos e também estão englobadas na doença mixomatosa, para efeito desta dissertação. Carpentier e Adams designam esta forma intermédia como “forme fruste”⁹⁵ (Figura 1-13).

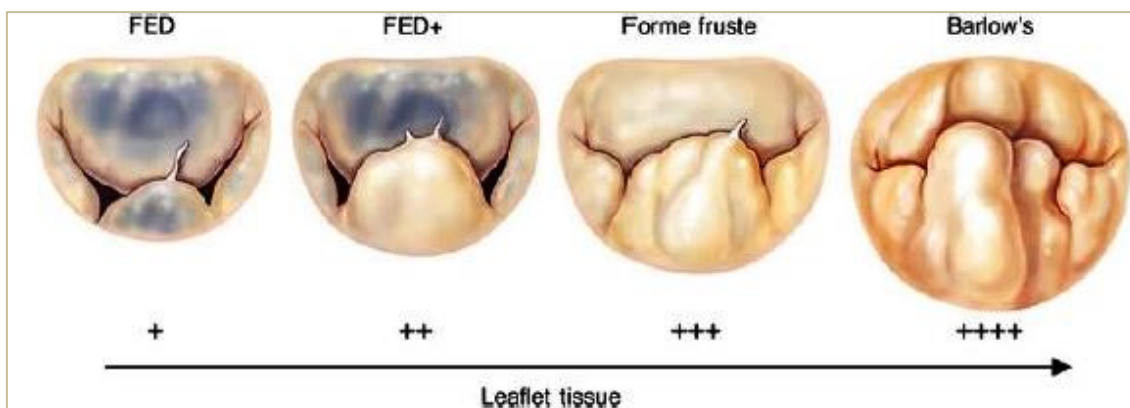


Figura 1-13. Espectro da doença mitral degenerativa.

Existe um espectro de doença degenerativa que varia desde a deficiência fibroelástica (FED) até à doença de Barlow. Na FED, existe uma deficiência de colagénio, sendo os folhetos finos e transparentes e apresenta, em regra, uma corda fina rota. Num prolapso de longa evolução, podem ocorrer alterações patológicas mixomatosas no segmento prolapsante, resultando num espessamento e abaulamento do folheto (FED+). Designa-se como “Forme fruste” à doença degenerativa com excesso de tecido e alterações mixomatosas em mais que um segmento de um folheto, embora não seja uma válvula exageradamente aumentada, como no caso da doença de Barlow. Nesta última, as características típicas são o grande tamanho valvular, com alterações mixomatosas difusas e presença de tecido excessivo e redundante, cordas tendinosas espessadas, alongadas e por vezes rotas. (com permissão de Adams D, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: Best practice revolution. *European Heart journal* 2010; 31:1958-1967).

1.3.2.1 Doença fibroelástica

A doença fibroelástica caracteriza-se histologicamente por uma deficiência de tecido conjuntivo (colagénio, elastina e proteoglicanos), resultando num adelgaçamento do tecido valvular.⁹⁶ Como já referido, pode, por vezes, exibir deposições mixóides no segmento prolapsante e resultar macroscopicamente num segmento espessado e

redundante. A arquitectura das três camadas dos folhetos (fibroelástica, fibrosa e esponjosa) está mantida. Desconhece-se a razão desta deficiência, mas parece estar relacionada com a idade, pois é mais frequente em doentes mais idosos (> 60 anos) em comparação com o que se observa nos casos de doença de Barlow.

Do ponto de vista clínico, estes doentes são tipicamente assintomáticos até ao momento da rotura de uma corda, reportando, na maioria dos casos, um início recente de fadiga e/ou dispneia de esforço. Por vezes, o próprio doente relata com precisão a data de início dos sintomas, que coincide com a rotura de cordas. Em regra, não têm história antiga de “sopro cardíaco” e, classicamente, trata-se de um sopro áspero, holo-sistólico e com irradiação para a axila.

A ecocardiografia bi-dimensional com *doppler* a cores (transtorácica ou transesofágica), permite a determinação precisa do segmento prolapsante, que normalmente é único (P2 ou A2), sendo, por vezes, também detectada a rotura de cordas. A ecografia tridimensional tem vindo a ser cada vez mais utilizada e revela-se promissora, quer na avaliação pré-operatória da válvula mitral, quer na avaliação dos resultados após a reparação.⁹⁷ A determinação semi-quantitativa do grau de regurgitação (comprimento máximo e área do jacto regurgitante, *ratio* área do jacto/área da aurícula esquerda, vena contracta) e quantitativa (orifício regurgitante efectivo, volume regurgitante) são essenciais na avaliação da severidade da doença. No entanto, apesar de ser o método diagnóstico de escolha, é importante enfatizar que a regurgitação mitral é um processo dinâmico, altamente dependente das condições de enchimento (*preload*) e de esvaziamento (*afterload*). Por isso, a avaliação intra-operatória, com ecocardiograma transesofágico, pode estar sujeita a viés, pois os anestésicos utilizados diminuem ambos os parâmetros fisiológicos, camuflando a importância da regurgitação mitral. Em caso de necessidade, poder-se-á simular o estado de vigília, utilizando vasopressores e infusão de volume. Na doença fibroelástica, os folhetos no ecocardiograma são finos e não demonstram redundância; a dilatação do anel é menos pronunciada do que no envolvimento mixomatoso e a calcificação está tipicamente ausente.

Durante a cirurgia, as lesões clássicas encontradas são a rotura de uma ou mais cordas tendinosas de um segmento e o seu afilamento generalizado. Os folhetos são finos, escassos, mas com uma altura adequada ao diâmetro antero-posterior da válvula,

excepto no que respeita ao segmento prolapsante, que se pode apresentar espesso e globoso. O diâmetro médio do anel protésico normalmente utilizado é o de 32mm, mas deverá ser adaptado, não só às características da válvula (distância inter-trigonal e altura do folheto anterior), como à superfície corporal do doente, para que não se torne restritivo.

As lesões que causam regurgitação podem ser tratadas, utilizando desde as técnicas clássicas de ressecção limitada (prolapso posterior) e transposição de cordas, até às técnicas que não empregam ressecção e utilizam cordas artificiais (prolapsos anterior e posterior).

1.3.2.2 Doença mixomatosa (incluindo a doença de Barlow)

A infiltração mixóide da válvula mitral resulta no aspecto mixomatoso típico desta entidade que se caracteriza, particularmente, por abundante tecido valvular e marcadamente espessado. As cordas podem ser finas, mas frequentemente são espessadas, fundidas ou mesmo calcificadas. O seu alongamento é mais frequente que a rotura. A sua etiologia também é desconhecida, embora tenham sido detectados alguns casos com componente genético ou familiar.^{98,99} A infiltração mixóide dos folhetos destrói a sua arquitectura, sendo também observadas alterações do colagénio no exame histopatológico.⁹⁶ Uma vez que a infiltração afecta toda a válvula, é muito frequente encontrar prolapso de múltiplos segmentos.

Os doentes com doença de Barlow são tipicamente jovens (< 40 anos), com predomínio do sexo feminino, assintomáticos aquando do diagnóstico e com um sopro detectado no exame físico. Muitos destes doentes são seguidos em consultas regulares não especializadas até serem enviados a um cardiologista. A referenciação a uma equipa cirúrgica faz-se muitas vezes passados alguns anos do diagnóstico e ocorre quando se verifica uma deterioração da função ventricular, início de fibrilhação auricular ou desenvolvimento de sintomatologia (palpitações, astenia, dispneia e pré-síncope). Os achados à auscultação foram bem descritos e, classicamente, incluem um estalido meso ou tele sistólico e um sopro sistólico agudo e tardio.

A ecocardiografia é fundamental na avaliação destes doentes. A sua vertente transesofágica é muitas vezes necessária para confirmar o diagnóstico de regurgitação

severa, para identificação dos folhetos e segmentos que prolapsam, ou fazem apenas *billowing*, e também para delinear as lesões primárias (alongamento, rotura, espessamento de cordas e folhetos) e secundárias (calcificação e dilatação do anel). Estas válvulas são largas, espessadas (>3mm) e volumosas, apresentando, tipicamente, um *billowing* do corpo de um ou de ambos os folhetos, com prolapso da margem livre de qualquer um ou dos dois folhetos.

A regurgitação resulta do prolapso do bordo livre e não do *billowing*. Quando o prolapso se deve a um alongamento de cordas a regurgitação ocorre, normalmente, no meio ou no fim da sístole, o oposto da regurgitação holo-sistólica característica da rotura de cordas. Outro traço particular desta doença é o afastamento da inserção do folheto posterior relativamente à crista ventricular em direcção à aurícula, criando uma evaginação na base do folheto. A dilatação marcada do anel mitral é um traço comum praticamente a todos os doentes.

Intraoperatoriamente, o que realça a diferença entre os dois tipos de doença degenerativa é o tamanho da válvula e o excesso de tecido que esta entidade revela (Figura 1-14).

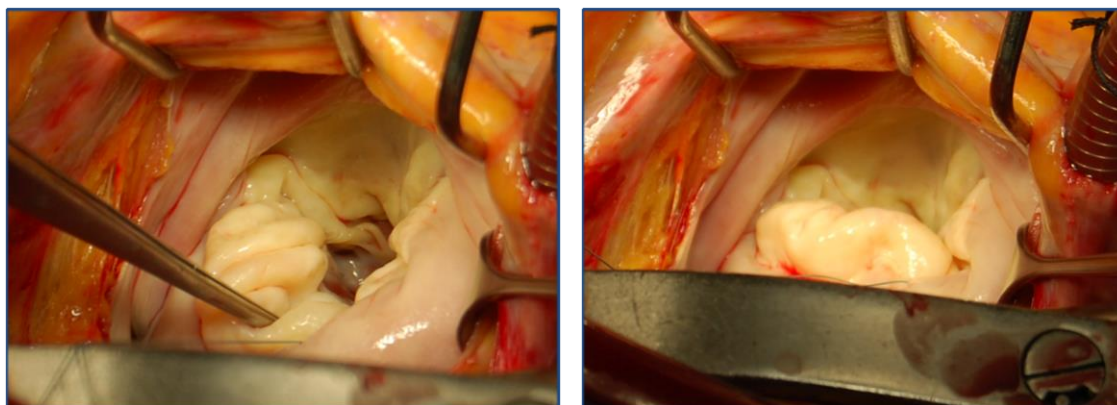


Figura 1-14. Vista intra-operatória da válvula mitral com alterações mixomatosas marcadas (Barlow). Apresentando espessamento marcado e redundância dos folhetos, para além de dilatação significativa do anel mitral.

Estas válvulas apresentam prolapso de múltiplos segmentos, quer por alongamento, quer por rotura de cordas. As cordas podem ser finas, mas, com frequência, são espessas e, em estádios avançados da doença, podem encontrar-se fundidas e retraídas, levando à restrição do movimento dos folhetos. O anel está invariavelmente dilatado, podendo

observar-se, por vezes, pequenas calcificações. Normalmente, é necessário a implantação de um anel protésico de grandes dimensões ($\geq 36\text{mm}$).

A reparação anatómica ideal deve corrigir todas as alterações encontradas, incluindo ressecção do excesso de tecido valvular, restauração da relação normal dos folhetos e a dimensão do anel (Figura 1-15).

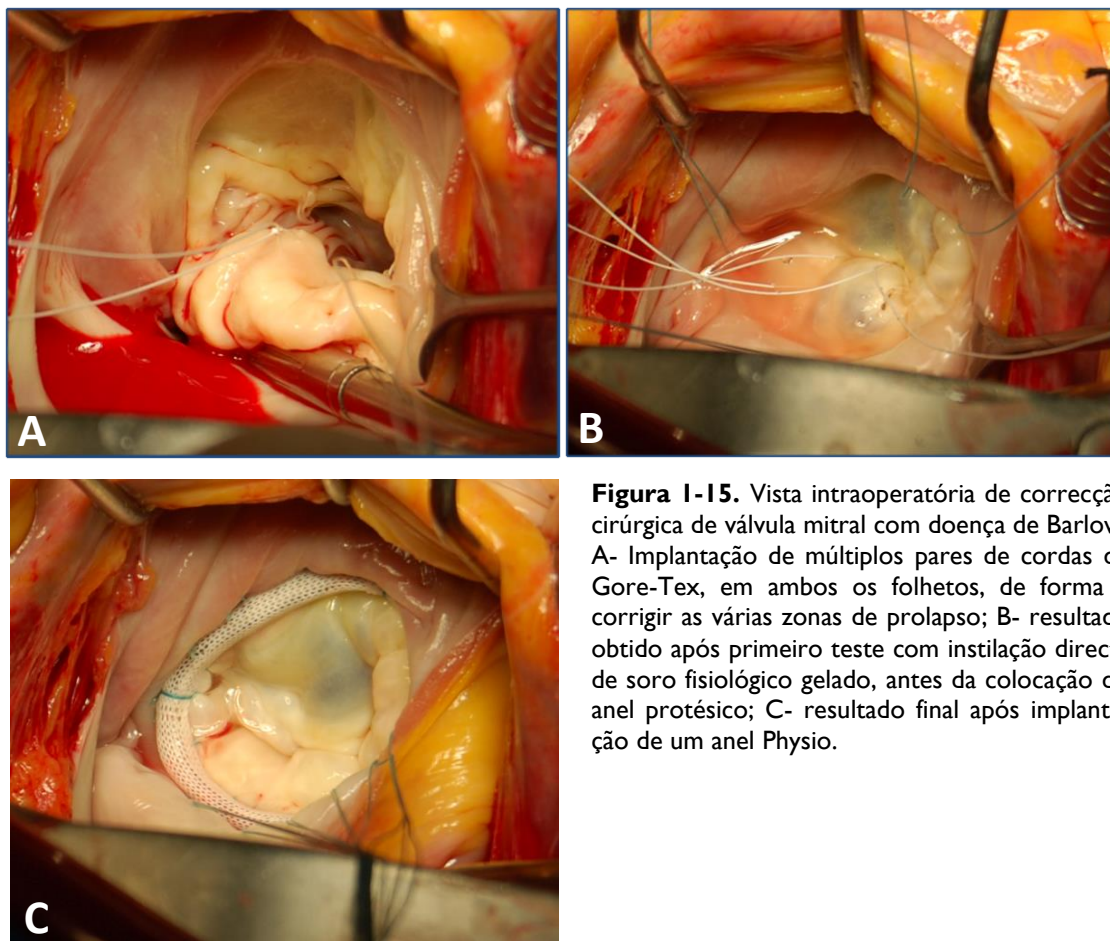


Figura 1-15. Vista intraoperatória de correcção cirúrgica de válvula mitral com doença de Barlow. A- Implantação de múltiplos pares de cordas de Gore-Tex, em ambos os folhetos, de forma a corrigir as várias zonas de prolapso; B- resultado obtido após primeiro teste com instilação directa de soro fisiológico gelado, antes da colocação do anel protésico; C- resultado final após implantação de um anel Physio.

Uma alternativa a esta reparação é a cirurgia de *Alfieri* com implantação de um anel. No entanto, é importante lembrar que esta cirurgia apenas trata a regurgitação e não elimina as lesões que estão na génese primária da disfunção valvular.

1.3.2.3 Indicações cirúrgicas e resultados da cirurgia valvular mitral degenerativa

As indicações para a cirurgia valvular mitral têm-se modificado, em consonância com o desenvolvimento tecnológico e o aperfeiçoamento das técnicas e cuidados cirúrgicos. Na Europa, num espaço de cinco anos, foram publicadas duas *guidelines*^{16,100} (2007 e 2012) para a doença valvular e ambas destacam a cirurgia reparadora mitral como método preferencial de tratamento, sempre que o resultado final esperado seja duradouro (classe I), em detrimento da substituição por prótese. As *guidelines* europeias e americanas^{90,101} não diferem muito quanto à indicação para cirurgia (Tabela 1-2). Todavia, no que concerne à dimensão sistólica do VE, no doente assintomático com regurgitação severa, as indicações americanas consideram um “cut-off” superior a 40mm e as europeias a 45mm.

Tabela 1-2. Indicações para cirurgia mitral no contexto de regurgitação mitral crónica primária de acordo com as *guidelines* europeias e americanas.

Recomendações para cirurgia na regurgitação mitral severa degenerativa		
Indicações	ACC/AHA¹⁰¹	ESC/EACTS¹⁶
Doentes sintomáticos	Classe I	Classe I
Doentes assintomáticos		
· Disfunção sistólica VE ¹	Classe I	Classe I
· PSAP > 50mmHg em repouso	Classe IIa	Classe IIa
· PSAP > 60mmHg durante exercício	Classe IIa	Classe IIb
· Fibrilhação auricular	Classe IIa	Classe IIa
· Função VE normal, reparação possível	Classe IIa	Classe IIa

ACC/AHA- American College of Cardiology/American Heart Association; ESC/EACTS- European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar.

A aceitação de doentes para cirurgia cada vez mais precocemente e em fases iniciais da sua doença (doentes assintomáticos), está relacionada com o conhecimento do impacto da regurgitação mitral severa, não tratada cirurgicamente, na sobrevivência,¹⁰²⁻¹⁰⁴ na qualidade de vida e na preservação da função ventricular esquerda.¹⁰⁵ Na última década,

¹Definida como fracção de ejeção ≤ 60% ou aumento do diâmetro tele-sistólico (≥ 40mm nas *guidelines* ACC/AHA; ≥45mm nas *guidelines* ESC/EACTS).

foram publicados os resultados a longo prazo da reparação mitral em centros de excelência^{3-5,7,54,106} e que têm sido surpreendentes, com taxas de reoperação passados vinte anos da cirurgia de apenas 5%. A taxa reportada de reparação, em centros especializados neste tipo de cirurgia, é superior a 90%, aproximando-se, quase, dos 100% em determinadas lesões.¹⁰⁷ No entanto, estes relatos não são o paradigma do panorama global internacional. Na América do Norte, apesar da tendência crescente para a reparação, esta não ultrapassa, em média, os 70%.^{55,56} Os dados apresentados no Reino Unido (base de dados da cirurgia cardíaca do adulto do Reino Unido) ainda são mais desanimadores,^{108,109} com uma taxa de reparação a nível nacional de 51%, variando de 20% a 90% entre diferentes centros. No resto da Europa, existem relatos isolados multicêntricos¹¹⁰ que revelam uma taxa de reparação mais elevada (80%). No entanto, são centros com grande volume cirúrgico no tratamento desta doença e não podem ser vistos como a generalidade dos centros europeus. Infelizmente, em Portugal, não há dados sobre a percentagem de reparações mitrais nos diferentes centros, nem sobre os resultados da cirurgia valvular mitral. Por este motivo, é difícil ter uma noção sobre o crescimento das técnicas reparadoras na patologia degenerativa.

Apesar da aceitação da superioridade da cirurgia reconstrutiva, em relação à cirurgia de substituição nesta etiologia,^{9,54,56,95} a verdade é que a implantação de uma prótese, com manutenção do aparelho subvalvular e de ambos os folhetos, se revelou como uma mais-valia na preservação da função ventricular a longo prazo.¹¹¹⁻¹¹³

1.3.3 Etiologia reumática

A incidência de febre reumática e das suas sequelas valvulares tem diminuído vertiginosamente na América do Norte e na Europa nas últimas décadas. No entanto, dois terços da população mundial vivem em países em desenvolvimento, nos quais a prevalência desta doença é ainda elevada, resultando numa grande população com estenose reumática. Julga-se que cerca de 30 milhões de crianças em idade escolar e jovens adultos têm doença cardíaca reumática crónica.^{114,115}

Nos indivíduos com doença valvular reumática, uma história de febre reumática está presente em apenas 50% a 60% dos casos. O sexo feminino é o mais atingido num

ratio, de 2:1 a 3:1. Apesar de, normalmente, se atingir a doença entre os 10 e os 20 anos, a sua manifestação, em termos de doença valvular, só se torna clinicamente evidente uma a três décadas mais tarde.

O agente etiológico para a febre reumática aguda é o *streptococcus* do grupo A β -hemolítico. No entanto, os mecanismos imunológicos e inflamatórios específicos que levam à valvulite permanecem por esclarecer. Os antígenos estreptocócicos parecem ter uma reacção cruzada com o tecido humano, conhecido como o mimetismo molecular, e podem estimular a resposta imunológica do organismo.^{116,117} Os componentes implicados na virulência do microorganismo incluem o ácido hialurónico da cápsula e a proteína M estreptocócica, bem como os seus peptídeos. O mimetismo entre os antígenos estreptocócicos e as proteínas do tecido cardíaco, combinados com a produção elevada de citocinas pró-inflamatórias e reduzida de interleucina-4, leva ao desenvolvimento de reacções auto-ímmunes e à lesão do tecido cardíaco.

Para além de atingir as válvulas cardíacas, a doença cardíaca reumática comporta-se como uma pancardite, afectando o endocárdio, o miocárdio e o pericárdio em vários graus.^{118,119} As válvulas mais atingidas, por ordem de frequência, são a mitral, a aórtica, a tricúspide e a pulmonar. A “valvulite mitral aguda” caracteriza-se por edema e infiltração celular, evoluindo para degeneração hialina dos folhetos com a formação de pequenos nódulos verrugosos, na sua margem livre, que se podem, igualmente, estender ao aparelho subvalvular.¹²⁰ Estas “vegetações reumáticas” são usualmente punctiformes, muito aderentes e constituídas por depósitos de hemácias e plaquetas envoltos em filamentos de fibrina.

Todos os componentes da válvula, incluindo o *annulus*, podem estar envolvidos neste processo agudo que, eventualmente, irá conduzir tanto ao espessamento dos folhetos e das cordas tendinosas como à fusão comissural durante a fase crónica. Nesta fase, o *annulus* encontra-se marcadamente dilatado e deformado, por vezes de forma assimétrica. Estas alterações atingem mais frequentemente o segmento P3 e a comissura postero-medial. Todo o tecido valvular apresenta adulterações marcadas, mas que diferem consoante a localização. Normalmente, o folheto posterior encontra-se espessado e a zona das indentações ou chanfraduras entre os escalopes não é distinguível. Por outro lado, o folheto anterior é geralmente menos atingido, com a

excepção da zona de coaptação, podendo apresentar áreas de prolapso e espessamento ou até calcificação.¹²¹ As cordas com inserção neste folheto podem estar alongadas ou mal posicionadas, nomeadamente as paramedianas. Pelo contrário, as cordas do folheto posterior encontram-se, geralmente, encurtadas, espessadas e fundidas. A altura dos folhetos está reduzida, em parte por este processo de retracção. Acresce, ainda, o espessamento e fusão comissural que está presente na maioria dos casos de doença crónica.

Enquanto a regurgitação mitral é a consequência precoce e tardia mais frequente da febre reumática aguda, a estenose mitral é, normalmente, a manifestação tardia que surge meses ou anos após a crise inicial ou após “ataques” recorrentes da doença.

Historicamente, o tratamento cirúrgico durante a fase aguda estava proscrito. No entanto, o tratamento médico, habitualmente usado nos adultos, e que envolvia altas doses de antibióticos e corticóides, tinha pouco impacto no processo inflamatório em crianças com doença valvular. Surpreendentemente, começaram a aparecer relatos de cirurgia reconstrutiva mitral neste contexto, com retrocesso do processo inflamatório após melhoria das condições hemodinâmicas.¹²² Não obstante, o tratamento médico continua a ser um complemento fundamental na abordagem terapêutica subsequente destes doentes. Após a cirurgia valvular reumática, está indicado cumprir um período com anti-inflamatórios (AAS ou corticóides) e, eventualmente, profilaxia com penicilina (mensal) para toda a vida.¹²³

Os doentes com regurgitação mitral pura ou predominante apresentam, na sua grande maioria, uma dilatação marcada do anel valvular mitral (88%) e um prolapso do folheto anterior, por alongamento de cordas (73%). Estes dois factores podem coexistir em cerca de 78% dos casos. Outras causas de regurgitação podem ser a rotura de cordas tendinosas e os folhetos redundantes. Além disso, a fibrose marcada e a retracção dos folhetos, com graus variáveis de fusão comissural, ocorrem em, aproximadamente, um terço dos casos e são responsáveis pela estenose associada. Numa série de 951 doentes,¹²⁴ em que os autores revelavam os resultados a longo prazo (até 29 anos) da cirurgia reconstrutiva na insuficiência mitral reumática, os mecanismos de disfunção descritos foram: Tipo I (7.5%), caracterizada pela dilatação isolada do anel; Tipo II (32.7%), com prolapso do folheto; Tipo IIIb (36.3%) pela mobilidade reduzida dos

folhetos e uma combinação Tipo II/IIIb (23.6%), em que havia uma associação entre o prolapso anterior com a retracção do folheto posterior.

Por sua vez, a estenose mitral reumática (EMi) apresenta especificidades fisiopatológicas e diagnósticas que merecem ser descritas separadamente. Pode ocorrer na sua forma puramente estenótica, em 40% dos doentes com envolvimento valvular reumático, ou associada a algum grau de regurgitação. As características típicas são a fusão comissural, espessamento e retracção dos folhetos, com rigidez na sua mobilidade, e atingimento do aparelho subvalvular com espessamento, encurtamento e fusão das cordas tendinosas. Todas estas alterações provocam um estreitamento do orifício valvular conferindo-lhe a forma típica de “boca-de-peixe”. É de salientar que a obstrução ao fluxo transmitral não é apenas valvular, pois o envolvimento subvalvular pode ser de tal ordem que a retracção exagerada das cordas faça com que os músculos papilares adquiram uma posição quase ao nível do anel mitral e que, inclusivamente, os folhetos se insiram directamente neles (Figura 1-16).

Em doentes com atingimento valvular reumático, a área valvular mitral vai estreitando gradualmente, cerca de $0.1-0.3\text{cm}^2$ por ano. Isto explica o motivo dos doentes permanecerem assintomáticos durante muitos anos.¹²⁵

Os sintomas relacionam-se com a congestão pulmonar ou com o baixo débito cardíaco que se podem vir a desenvolver. Por esse motivo, as queixas são, sobretudo, de dispneia com o esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna e cansaço fácil. Existe uma correlação entre o aparecimento dos sintomas e a área valvular, que surgem, normalmente, quando a área diminui até aos $1-2\text{cm}^2$ (normal $4-6\text{cm}^2$) e estando quase sempre presentes quando a estenose se torna crítica ($<1\text{cm}^2$). Da mesma forma, o gradiente transmitral só se torna clinicamente evidente quando a área mitral é inferior a 2cm^2 .

Nos doentes com EMi existe um gradiente transvalvular entre o VE e a aurícula esquerda nas diversas fases da diástole (início, meio e fim). A pressão média da aurícula esquerda em doentes com estenose severa ronda os 15-20mmHg em repouso, sendo o gradiente transvalvular médio superior a 10mmHg. Na presença de uma elevação da frequência cardíaca, a duração do enchimento do VE diminui devido à redução do tempo de diástole, levando a um aumento do gradiente transvalvular médio e,

consequentemente, a uma elevação da pressão da aurícula esquerda. Esta última poderá não se encontrar tão elevada em doentes em ritmo sinusal, comparativamente com os doentes em fibrilhação auricular, devido ao efeito da contracção auricular que só se encontra presente nos primeiros.

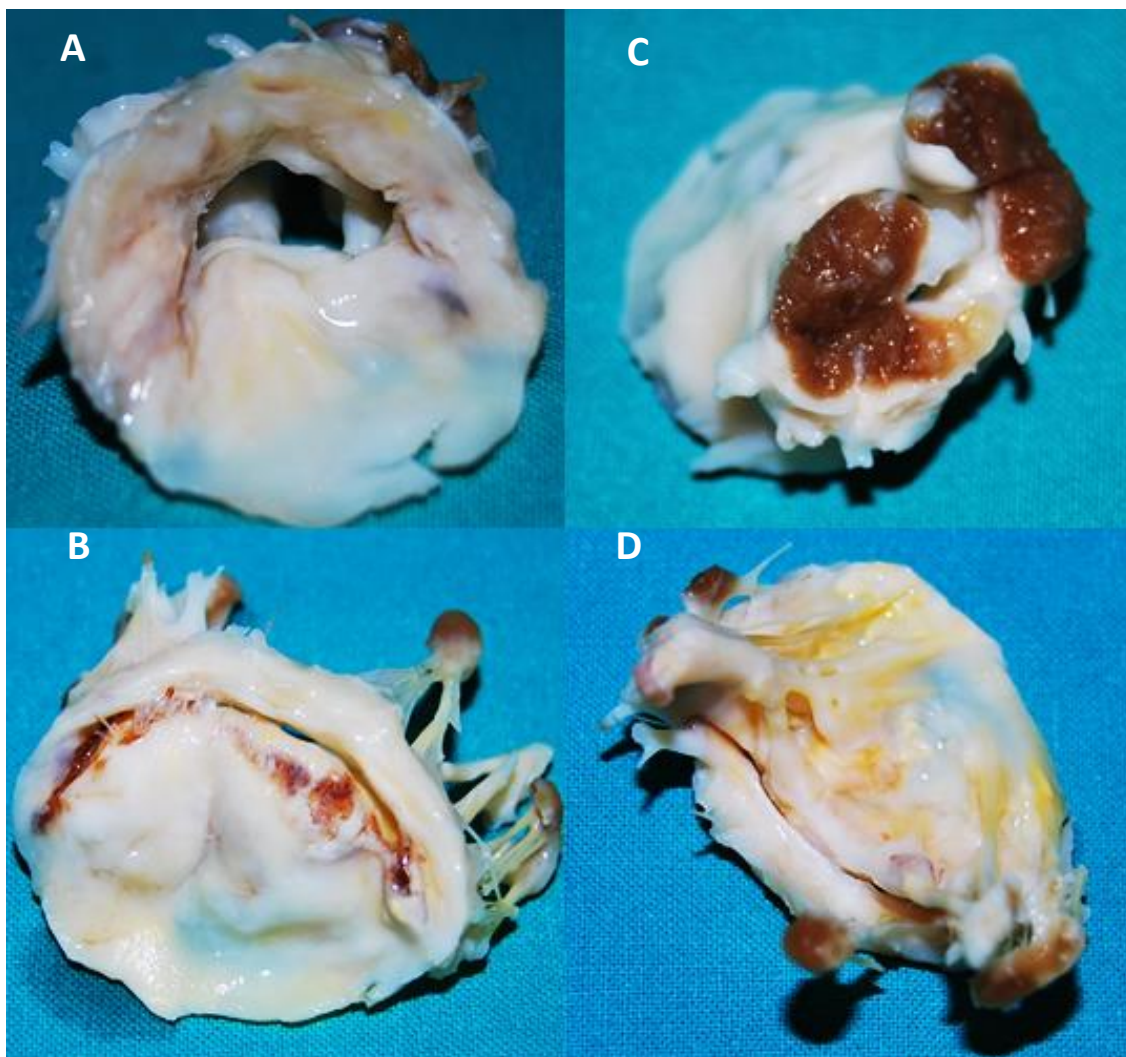


Figura I-16. Válvulas mitrais reumáticas

A e B: imagens a partir da face auricular após excisão cirúrgica. Observa-se espessamento e fibrose (margens livres) de ambos os folhetos, retracção marcada do folheto posterior, fusão de ambas as comissuras e redução da área orifical. **C e D:** Vista da face ventricular, observando-se o espessamento severo do aparelho subvalvular e o orifício valvular muito estreitado.

Para além disso, o ritmo sinusal aumenta o fluxo através da válvula estenótica, ajudando, assim, a manter um débito cardíaco anterógrado favorável.

O aparecimento de fibrilhação auricular diminui em 20% o débito cardíaco. Por este motivo, estes doentes relatam o início dos sintomas com a entrada em fibrilhação auricular. Quando a resposta ventricular é muito rápida, podem desenvolver, facilmente, edema agudo do pulmão.

Habitualmente, nos doentes com EMI isolada, o diâmetro tele-diastólico do VE é normal ou inferior ao normal. A diminuição do débito cardíaco, associada a esta patologia, é o resultado da obstrução ao fluxo transmitral que leva ao deficiente enchimento do VE e não a um problema de contractilidade miocárdica.¹²⁶ Apesar disso, aproximadamente 25% a 50% destes doentes desenvolvem disfunção sistólica do VE, como consequência de problemas associados (doença valvular aórtica concomitante, doença coronária isquémica, miocardite reumática ou pancardite e fibrose endomiocárdica), ou por algum grau de constrição interna, provocada pela combinação de uma válvula rígida com a redução da pré-carga e do aumento reflexo na pós-carga.¹²⁷ A disfunção diastólica nestes doentes foi menos estudada que a disfunção sistólica, mas sabe-se que a *compliance* do VE é anormal nestes casos.¹²⁸

As pressões elevadas da aurícula esquerda conduzem, progressivamente, à hipertrofia e dilatação desta cavidade, o que contribui, não só para a instalação de alterações da condução eléctrica, nomeadamente a fibrilhação auricular, como também para o favorecimento da estase sanguínea e a consequente formação de trombos. Salienta-se que 20% dos doentes com EMI são vítimas de tromboembolismo sistémico, podendo ser este a primeira manifestação da doença. A embolização recorrente pode ocorrer em 25% dos doentes não tratados.¹²⁹ Acresce ainda que, 40% a 75% dos doentes com EMI sintomática, se encontram em fibrilhação auricular, o que normalmente é um factor precipitante dos sintomas. Este evento aumenta de modo exponencial o risco de embolização sistémica e reduz significativamente o débito cardíaco, com consequências negativas para a tolerância ao exercício físico.¹³⁰

As alterações na vasculatura pulmonar assumem uma posição preponderante no manejo destes doentes, pois, no extremo da gravidade, podem ditar a sua inoperabilidade. Doentes com EMI severa têm as resistências vasculares pulmonares aumentadas e a pressão pulmonar arterial elevada em repouso, podendo esta última atingir valores sistémicos durante o exercício. Uma pressão arterial pulmonar superior a 60mmHg

provoca um aumento significativo da impedância ao esvaziamento do ventrículo direito e produz pressões tele-diastólicas ventriculares e auriculares direitas elevadas. Por outro lado, a pressão auricular esquerda elevada produz também vasoconstrição pulmonar, exacerbando ainda mais as resistências vasculares pulmonares, já de si elevadas. Quando a pressão auricular média ultrapassa a pressão oncótica ($> 30\text{mmHg}$), ocorre transudação de fluido para o interstício pulmonar, com a consequente redução da distensibilidade pulmonar.

Existem vários mecanismos implicados no desenvolvimento da hipertensão pulmonar nestes doentes: transmissão passiva das pressões auriculares esquerdas elevadas, hipertensão venosa pulmonar, constrição arteriolar pulmonar e alterações obliterativas vasculares pulmonares.¹³¹ O agravamento da hipertensão pulmonar vai incitar a insuficiência cardíaca direita, o que conduz a uma incompetência da válvula tricúspide.

Apesar desta entidade ser muito rica em termos semiológicos, com achados auscultatórios (reforço pré-sistólico, aumento do S1, estalido de abertura, rodado diastólico) e radiológicos (protrusão posterior da aurícula esquerda na vista de perfil da radiografia do tórax, duplo contorno do bordo direito cardíaco na vista postero-anterior, elevação do brônquio principal esquerdo e proeminência das artérias pulmonares) muito característicos, o exame de eleição é o ecocardiograma. Este exame permite: abordar a severidade da doença através da quantificação da área valvular mitral (planimetria, tempo de semi-pressão) e determinar os gradientes transvalvulares (máximo e médio) pelo *doppler*, em repouso e durante o exercício; averiguar a pliability da válvula (movimento do corpo do folheto anterior em forma de cúpula durante a diástole-“doming”), dado muito importante na avaliação da exequibilidade de utilização de estratégias reparadoras (percutâneas ou cirúrgicas) e determinar o grau de regurgitação mitral e de hipertensão pulmonar. Na sua vertente transesofágica, permite uma avaliação ainda mais detalhada da morfologia da válvula mitral (espessamento e mobilidade dos folhetos, do aparelho subvalvular e o grau de calcificação), possibilitando calcular os *scores* reumáticos^{132,133} e detectar a presença de trombos na aurícula e/ou apêndice auricular esquerdo.

O tratamento da EMI grave passa pela abertura do orifício estenótico, quer através da valvuloplastia mitral percutânea com balão (VMP), quer através da comissurotomia

mitral cirúrgica (aberta ou fechada, esta última em países subdesenvolvidos), uma vez que o tratamento farmacológico não é eficaz na resolução da sintomatologia ou evicção das complicações (Figura 1-17). Na actualidade, o tratamento de eleição da EMI sintomática (área mitral $<1.5\text{cm}^2$) é a VMP, sempre que existam condições favoráveis à sua realização (Classe I, ESC *guidelines*, 2012),¹⁶ características anatómicas propícias (Wilkins <8 e Cormier <3), ausência de calcificação marcada e/ou trombos na aurícula esquerda, ausência de doença tricúspide, aórtica ou coronária que necessite de intervenção cirúrgica e ausência de regurgitação mitral significativa. A cirurgia valvular mitral na EMI é apresentada nestas últimas *guidelines* como um tratamento de segunda linha, sendo a substituição valvular mitral considerada o tratamento cirúrgico preferencial. Todavia, como ficará demonstrado ao longo desta dissertação, a cirurgia reconstrutiva mitral pode, ainda, desempenhar um papel importante nos doentes com patologia reumática, inclusivamente naqueles cuja forma predominante é a estenose. De salientar que, apesar do decréscimo desta etiologia nos países ocidentais, a incidência pode ainda ser quase endémica nos países em desenvolvimento e daí a importância de se conhecerem os resultados a médio/longo prazo das técnicas reparadoras nesta franja populacional.

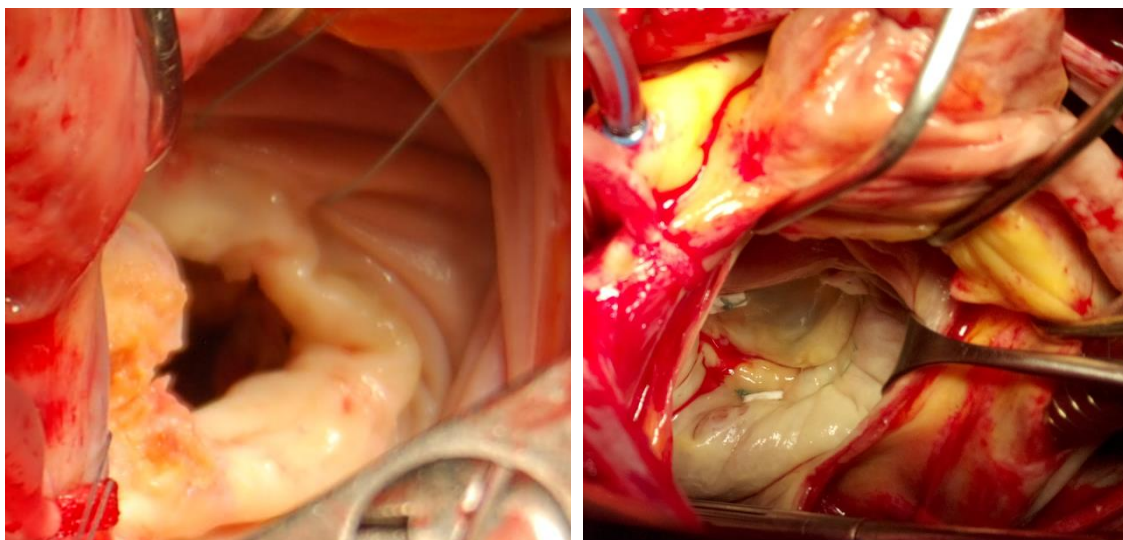


Figura 1-17. Vista intraoperatória de correcção cirúrgica de válvula mitral reumática. Esquerda- vista da válvula mitral após abertura da aurícula esquerda; Direita- vista após realização de valvuloplastia mitral (comissurotomia mitral bilateral com papilotomia concomitante e anuloplastia de contenção do folheto posterior) e teste da válvula com instilação de soro fisiológico gelado.

Na figura 1-18 encontra-se um diagrama simplificado da estratégia que pode ser adoptada no tratamento dos doentes com EMI.¹²⁷

Apesar dos resultados da reparação mitral na etiologia reumática não serem tão satisfatórios como no caso da patologia degenerativa, nomeadamente em termos de durabilidade,^{5,102,104,114} estudos recentes mostraram que a implementação de novas técnicas permitiu uma melhoria significativa da longevidade destas válvulas, quase ao nível da patologia degenerativa.¹³⁵

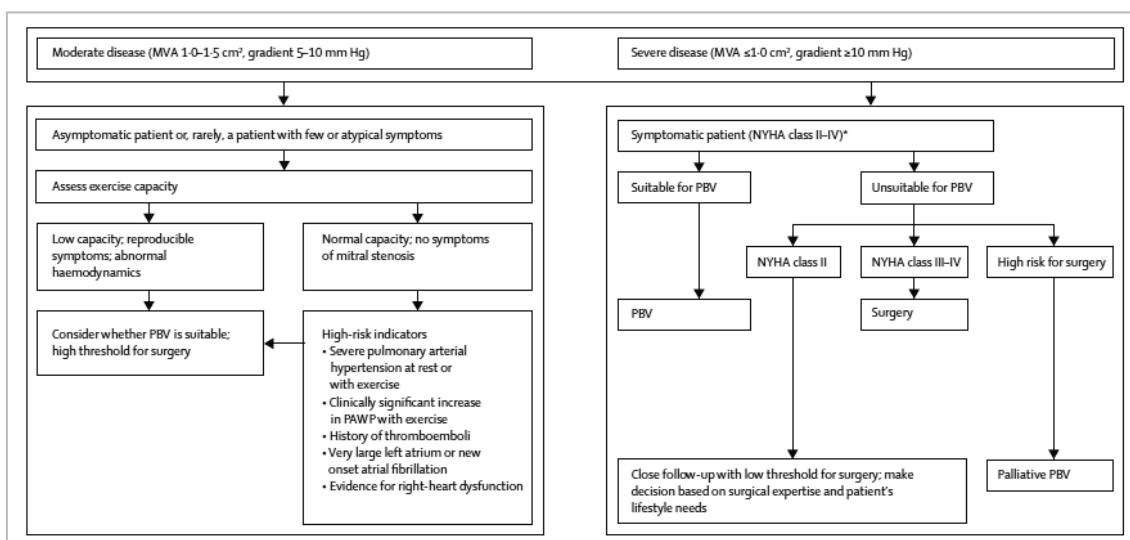


Figura 1-18. Estratégias no tratamento da estenose mitral. PBV- percutaneous balloon valvuloplasty, PAWP- Pulmonary artery wedge pressure. (reproduzida com permissão de Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. Lancet 2009; 374: 1271-83).

Contudo, a substituição valvular mitral continua a ser um esteio no tratamento destas válvulas, nomeadamente nas que se encontram muito deformadas pelo processo reumático, com calcificação marcada dos diversos componentes valvulares e maleabilidade reduzida, principalmente do folheto anterior. Relevante será avaliar a importância da preservação do aparelho subvalvular nestes casos, uma vez que é um assunto muito pouco debatido na literatura e que pretendemos aprofundar com a apresentação dos nossos próprios resultados.

1.3.4 Etiologia funcional ou regurgitação mitral secundária

A regurgitação mitral secundária, também designada como funcional, representa uma entidade nosológica da patologia mitral, na qual os folhetos e as cordas tendinosas são estruturalmente normais. Nesta etiologia, a regurgitação mitral advém da distorção geométrica do aparelho subvalvular, secundária ao alargamento e remodelação do VE, e pode ser uma consequência da cardiomiopatia dilatada ou da doença coronária isquémica. Por conseguinte, a regurgitação mitral secundária não é uma doença valvular primária, mas o resultado do repuxamento dos folhetos (“*tethering*”) causado pelo deslocamento apical e lateral dos músculos papilares, dilatação anelar e diminuição das forças de encerramento da válvula mitral, por efeito da disfunção ventricular (redução da contractilidade e/ou dissincronia do VE).

Uma vez que, neste caso, a regurgitação mitral coexiste com outros componentes da doença (disfunção severa do VE, doença coronária, doença miocárdica idiopática e outros), a restauração da competência da válvula mitral não é por si só curativa. Por este motivo, a determinação do melhor tratamento para a regurgitação mitral secundária crónica tem menor sustentação científica do que no caso da regurgitação mitral crónica primária.

1.3.4.1 Regurgitação mitral secundária isquémica

A regurgitação mitral isquémica (RMI) tem sido alvo de aceso debate e crescente interesse na literatura dos últimos anos, por várias razões. Em primeira instância, destacam-se as proporções “quase endémicas” desta patologia, julgando-se que só nos EUA existam cerca de 1.6 a 2.5 milhões de pessoas afectadas por esta doença, quer pelo envelhecimento da população, quer pelo incremento de sobreviventes após enfarte agudo do miocárdio (EAM).

O impacto negativo da regurgitação mitral (RM) após o EAM foi reportado em diversos estudos: análises paralelas ao estudo SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Trial*) mostraram, pela primeira vez, que a presença de RMI após EAM, mesmo que ligeira, estava associada a uma elevada mortalidade.¹³⁶ Um estudo prospectivo recente, que avaliou 1190 doentes após EAM, revelou que a existência de regurgitação mitral,

após o episódio agudo, era um preditor independente de insuficiência cardíaca e de mortalidade a longo prazo. Curiosamente, apesar do risco estar directamente relacionado com o grau de severidade da regurgitação, a mera presença de regurgitação mitral ligeira também se associou a um maior risco de insuficiência cardíaca ao longo do tempo.¹³⁷ Grigioni *et al*,¹³⁸ mostraram que, na fase crónica após EAM, a presença de RMI estava associada a uma mortalidade excessiva, independentemente das características prévias dos doentes e do grau de disfunção ventricular esquerda. O risco de mortalidade relacionava-se com o grau de RMI, determinado pelo orifício regurgitante efectivo ($\geq 20\text{mm}^2$) e pelo volume regurgitante ($\geq 30\text{ml}$).

Por fim, temos também os resultados decepcionantes do tratamento cirúrgico. Isto deve-se, não só à elevada taxa de recorrência da regurgitação após a reparação, como também à sobrevivência reduzida desta sub-população. Este facto, por sua vez, desafia a comunidade científica a encontrar a melhor abordagem no seu tratamento.

Apesar de ser controverso a cirurgia poder alterar o curso da história natural da RMI, é um facto que a maioria das terapêuticas não cirúrgicas não reduz o risco associado a esta condição. Recentemente, um estudo que avaliou os resultados a longo termo de 711 doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) demonstrou que a presença de regurgitação mitral moderada a severa, na altura da ICP, estava associada a uma sobrevivência aos 5 anos de apenas 57%, comparada com os 97% daqueles sem regurgitação na altura do procedimento. Constatou-se, igualmente, que a presença de uma regurgitação mitral, ainda que ligeira, constituía um factor de risco para a mortalidade (sobrevivência aos 5 anos - 83%).

Outro dado importante, no conhecimento da evolução desta doença, foi a comprovação de que a cirurgia coronária isolada não elimina a RMI moderada. Cerca de 20% a 40% dos doentes permanecem com regurgitação moderada após revascularização cirúrgica isolada.¹³⁹ Ao contrário da patologia degenerativa, em que a cirurgia reparadora assume um papel preponderante e preferencial relativamente à substituição valvular, no caso da RMI mantém-se a controvérsia quanto ao tratamento ideal. Os proponentes da cirurgia reparadora baseiam-se na menor mortalidade peri-operatória e nos menores riscos associados à existência de uma prótese (tromboembolismo, endocardite, acidentes hemorrágicos).^{140,141} Por outro lado, os defensores da cirurgia de substituição

argumentam, alegando a elevada taxa de recorrência da regurgitação com a primeira técnica e a similar sobrevivência entre ambas as técnicas, desde que se preserve o aparelho subvalvular aquando da substituição.¹⁴²

A RMI é uma complicação frequente da remodelação patológica global e regional do VE devido à doença coronária isquémica crónica. Como já referido, não é verdadeiramente uma doença valvular, mas representa as consequências valvulares do aumento das forças de *tethering* (deslocamento dos músculos papilares condicionando uma posição mais apical dos folhetos, assim como do seu ponto de coaptação) e da redução das forças de encerramento valvular (pela diminuição da contractilidade e dissincronia dos músculos papilares e do miocárdio VE). Apesar da regurgitação mitral poder mesmo ter um efeito “descompressor”, na medida em que reduz a impedância (pós-carga), na realidade, a sobrecarga de volume que impõe provoca, ainda, maior dilatação ventricular e, conseqüentemente, o aumento da tensão na parede do VE, o que provoca um decréscimo no desempenho ventricular.

É essencial a distinção entre RMI aguda e crónica, pois representam entidades distintas, no que respeita à sua forma de apresentação, incidência e tratamento. A RMI aguda pode apresentar-se sob a forma de rotura de um músculo papilar, habitualmente três a cinco dias pós-EAM, ou, simplesmente, surgir após um episódio isquémico transitório, em que veríamos uma verdadeira RMI, situação muito rara. A incidência de rotura do músculo papilar tem diminuído drasticamente com a revascularização percutânea precoce no contexto de EAM. Por ter uma vascularização única, a cabeça do músculo papilar postero-medial é atingida com mais frequência. Neste caso, o doente apresenta-se habitualmente em choque cardiogénico, devido à súbita sobrecarga de volume imposta nas cavidades esquerdas, que não têm *compliance* suficiente. Estes doentes contam com uma elevada mortalidade apesar da cirurgia, sendo o mais indicado a substituição da válvula mitral por uma prótese.

Por outro lado, a RMI crónica é, sem sombra de dúvida, a forma de apresentação mais frequente de RMI. A sua fisiopatologia é bem mais complexa que aquela da regurgitação mitral primária, pois a sua ocorrência está directamente relacionada com a lesão miocárdica e a disfunção ventricular pós-EAM, normalmente transmural. A parede inferior está usualmente envolvida e, a remodelação e distorção local patológica

pós-EAM vai contribuir para o deslocamento apical, posterior e lateral do músculo papilar postero-medial. Este distanciamento condiciona um posicionamento mais apical dos folhetos e do seu ponto de coaptação (Figura 1-19).

O repuxamento, ou *tethering* dos folhetos, é tipicamente predominante na região do escalope postero-medial do folheto posterior (P3) e produz a forma de uma tenda entre o plano do *annulus* e dos folhetos (*tenting*). A área de *tenting* relaciona-se, proporcionalmente, com a área do orifício regurgitante¹⁴³ e, no caso do enfarte pósterio-inferior, é assimétrica, ou seja, maior junto ao folheto posterior (mobilidade reduzida) e ao nível da comissura postero-medial.

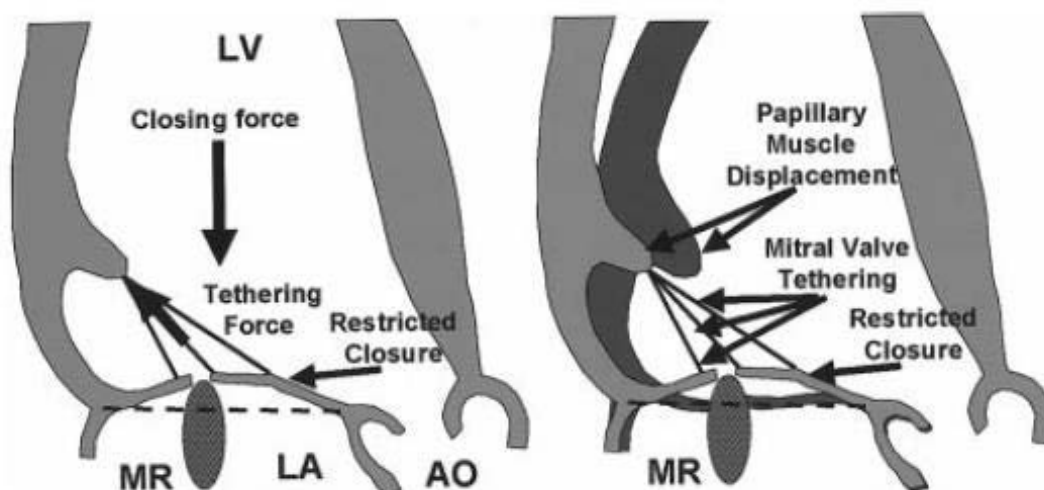


Figura 1-19. Mecanismo de *tethering* na regurgitação mitral isquêmica crônica.

Esquerda: Equilíbrio das forças de encerramento da válvula mitral; Direita: efeito potencial do deslocamento do músculo papilar após enfarte do miocárdio, condicionando restrição do encerramento dos folhetos e consequentemente regurgitação mitral (MR). LV- ventrículo esquerdo; AO- aorta; LA- aurícula esquerda. (com permissão de Liel-Cohen e Guerreiro. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2000; 101: 2756-2763).

Noutros doentes (EAM anterior), a dilatação do VE é mais global, o que o torna mais esférico e, portanto, com uma área de *tenting* mais simétrica e um jacto de regurgitação central. A contribuição da dilatação e achatamento do *annulus* é mais importante nestes casos. É importante enfatizar que, apesar da dilatação do *annulus* ser frequentemente referida como um factor etiológico importante na génese da RMI crónica, a verdade é que a dilatação isolada não causa regurgitação significativa.¹⁴⁴ A noção prévia de que a disfunção do músculo papilar, por si só, era responsável pela RMI é, afinal, incorrecta. O enfarte isolado do músculo papilar não produz regurgitação mitral relevante e, de

facto, a disfunção pode mesmo diminuir paradoxalmente o grau de regurgitação resultante da isquémia infero-basal, através da redução do *tethering*, o que melhora a coaptação dos folhetos.

A definição correcta de RMI crónica assume uma importância preponderante, não só pelas particularidades fisiopatológicas já descritas, como também pelas diferenças significativas na terapêutica e nos resultados pós-cirúrgicos, comparativamente à RM crónica primária. Uma definição usualmente aceite engloba toda aquela regurgitação mitral que ocorre pelo menos uma semana após EAM e apresenta uma ou mais alterações da contractilidade segmentar do VE, doença coronária significativa no território que vasculariza a região, com folhetos e cordas tendinosas estruturalmente normais.

A RMI apresenta também particularidades diagnósticas que urge referir. Os sintomas mais frequentes são os de insuficiência cardíaca, mas podemos, também, encontrar queixas anginosas. O sopro tem características diferentes daquele da RM crónica, na medida em que é ligeiro e não se relaciona com a severidade da regurgitação. Devido ao componente dinâmico desta doença, o grau de regurgitação é variável consoante as condições de enchimento e a presença de exercício físico. Por esta razão, a auscultação pode chegar a ser perfeitamente inocente.

A ecocardiografia assume um papel preponderante na sua avaliação, sendo imprescindível a obtenção de determinadas características, tais como a quantificação da RMI, a função ventricular esquerda e o *remodeling* patológico, o grau de distorção da válvula mitral e, por fim, o componente dinâmico da RMI.

A determinação da gravidade da regurgitação mitral apresenta também especificidades muito próprias, na medida em que graus menores de regurgitação têm consequências deletérias para um ventrículo já de si disfuncionante, em comparação com a regurgitação mitral primária ou orgânica (Figura 1-20). Os métodos preferenciais de avaliação são os métodos quantitativos, nomeadamente o cálculo do volume regurgitante e do orifício regurgitante efectivo (ERO) através do método de convergência do fluxo (*PISA- proximal isovelocity surface area*). Os valores, usualmente aceites para considerar a RMI (secundária) como severa, correspondem a 50% dos adoptados para a RM primária (volume regurgitante >30ml; ERO>20mm²).¹⁴⁵

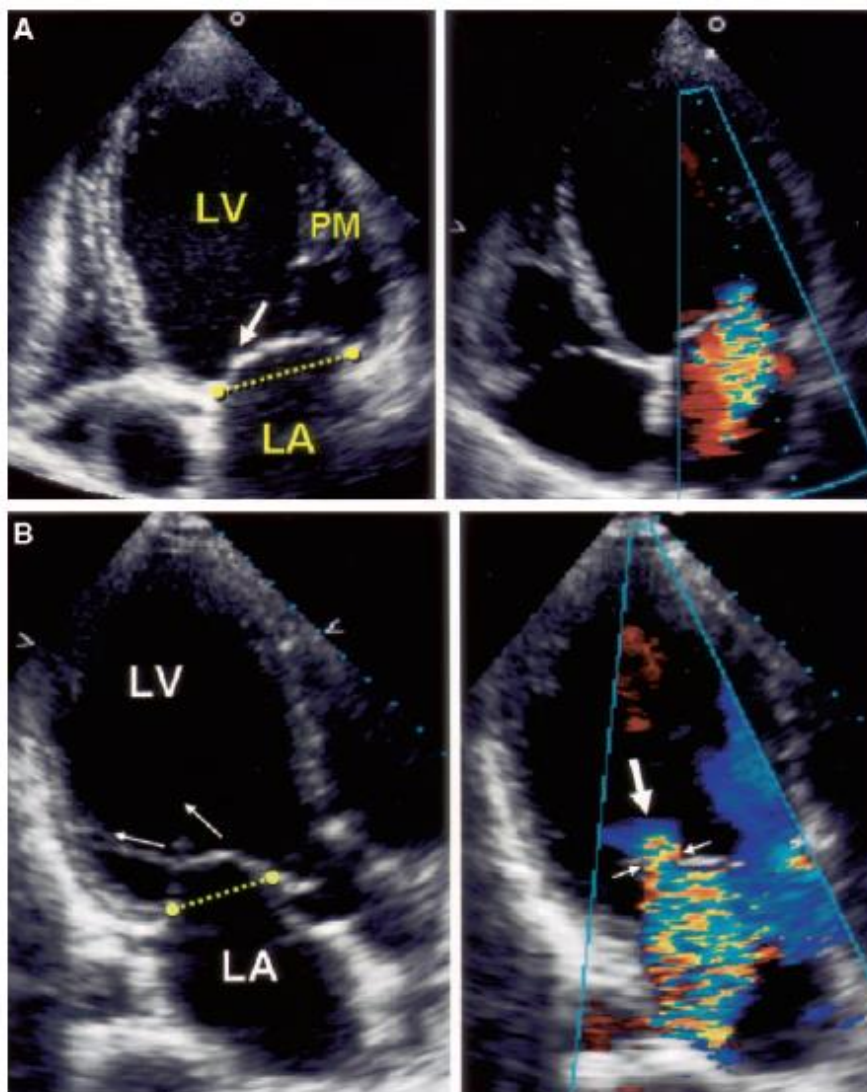


Figura 1-20. Regurgitação mitral isquémica (RMI).

A- RMI num ventrículo esquerdo esférico com disfunção global. Esquerda: restrição apical do encerramento dos folhetos mitrais em relação ao plano do anel (linha tracejada), com presença de uma dobra do folheto anterior ao nível da inserção das cordas basais (seta). Direita: regurgitação mitral moderada. B- RMI pós-EAM inferior. Esquerda: folhetos repuxados (*tethering*) apicalmente com dobra do folheto anterior (seta oblíqua) e corda proveniente da parede posterior restringindo o movimento do folheto posterior (seta horizontal). Direita: regurgitação mitral com *vena contracta* proeminente (estreitamento do colo, setas finas) e fluxo de convergência (seta larga). (com permissão de Levine e Schwammenthal. *Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution – from paradoxes to unifying concepts*. *Circulation* 2005; 112: 745-758).

Devido às características dinâmicas da RMI, com variações do grau de regurgitação durante a sístole (distribuição bi-modal, mais importante no início e no fim da sístole), o ecocardiograma de *stress* pode, nestes casos, revelar resultados paradoxais. Em determinados doentes, a severidade da regurgitação mitral pode mesmo diminuir com o exercício/dobutamina (20%), resultado da reserva contráctil do VE, enquanto 30% dos

doentes desenvolvem um aumento marcado da regurgitação e da pressão sistólica da artéria pulmonar com o exercício.¹⁴⁶ O aumento ou diminuição do grau de regurgitação induzida pelo exercício relaciona-se com as alterações do *remodeling* do VE e da deformação valvular, bem como com as modificações no sincronismo entre o VE e os músculos papilares.

Existem vários parâmetros ecocardiográficos morfológicos que devem ser medidos (Figura 1-21), designadamente os que traduzem o *remodeling* global do VE (diâmetros/volumes do VE, índice de esfericidade), o *remodeling* local do VE (o deslocamento apical do músculo papilar postero-medial, as cordas secundárias e a distância entre os músculos papilares) e a deformação da válvula mitral (área de *tenting* sistólica, distância de coaptação e ângulo postero-lateral mitral).¹⁴⁵

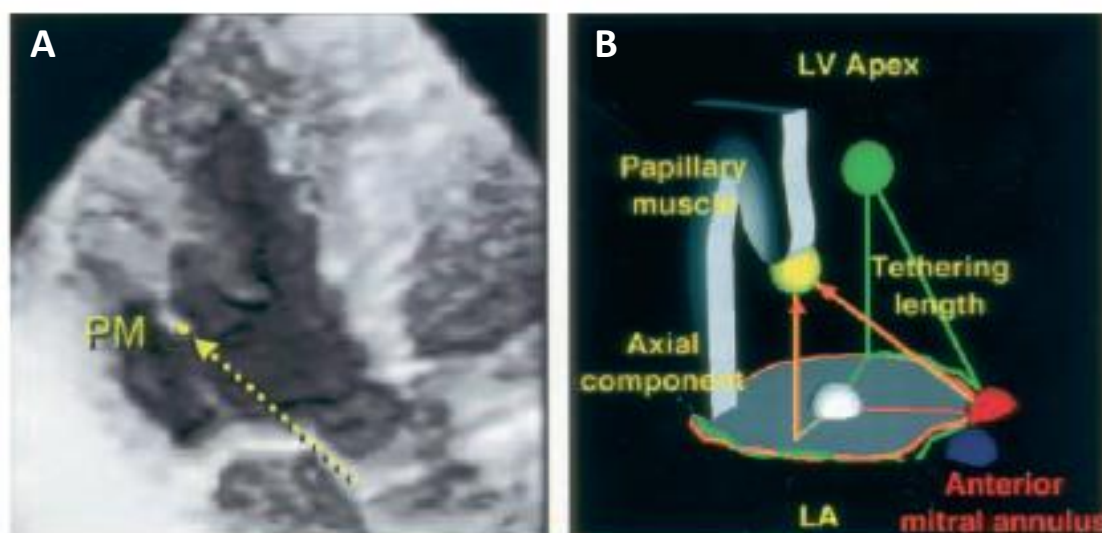


Figura 1-21. Avaliação de *tethering* em três dimensões.

A: reconstrução ecocardiográfica do VE em 3D. Seta tracejada indica o comprimento de *tethering* desde o *annulus* mitral anterior à cabeça mais posterior do músculo papilar postero-medial. **B:** imagem esquemática. PM- músculo papilar; LA- aurícula esquerda; LV- ventrículo esquerdo. (com permissão de Messas e Guerrero. *Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. Circulation* 2001; 104: 1952-1957).

Existem inúmeros preditores pré-operatórios, associados à recorrência da regurgitação mitral secundária após realização de anuloplastia restritiva, que são indicadores de *tethering* severo e se associam a um mau prognóstico: diâmetro telediastólico >65mm, ângulo do folheto posterior mitral >45°, ângulo distal do folheto anterior mitral >25°, área

de *tenting* > 2.5cm², distância de coaptação (distância entre o plano do *annulus* e o ponto de coaptação) > 10mm, distância interpapilar > 20mm, índice de esfericidade ≥ 0.7 e presença de vários jactos de regurgitação complexos.¹⁴⁷

Apesar do conhecimento acumulado na última década, acerca da fisiopatologia e das consequências clínicas desta entidade, continua a existir grande controvérsia sobre a melhor forma de tratamento. A conduta terapêutica preferencial deve incluir uma abordagem individual que incorpore o tratamento médico e considere outras modalidades terapêuticas, tais como a cirúrgica, a percutânea e a terapia de ressincronização cardíaca, atendendo à gravidade da regurgitação, à presença de sintomas, à opção de revascularização e ao grau de *remodeling* ventricular.

A terapêutica médica mantém-se como o esteio do tratamento destes doentes, salientando-se a utilização de vasodilatadores (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina II), bloqueadores- β (carvedilol, bisoprolol, metoprolol), antagonistas da aldosterona, no caso de insuficiência cardíaca e diuréticos em situações de sobrecarga hídrica. Alguns destes fármacos podem influenciar, gradualmente, o *remodeling* inverso do VE e, deste modo, reduzir as forças de *tethering* e a gravidade da RMI.

A terapia de ressincronização cardíaca (CRT) está indicada nos doentes que se mantêm em classe III-IV, com depressão da função VE e um QRS > 120ms, apesar da optimização da terapêutica médica. A CRT produz uma redução imediata no grau de regurgitação através do aumento das forças de encerramento, consequência da ressincronização dos músculos papilares. Os doentes que respondem, podem exibir, ainda, uma redução subsequente da severidade da regurgitação mitral após várias semanas ou meses do procedimento, neste caso através da redução do *tethering* relacionado com o *remodeling* ventricular inverso. A CRT também parece melhorar a contracção do *annulus* mitral e reduzir o componente dinâmico da RMI. No entanto, apesar da redução da severidade da regurgitação, continua a persistir algum grau de regurgitação residual na maioria dos casos.

O tratamento cirúrgico da RMI está envolto por alguma penumbra, pois, ao contrário da regurgitação mitral primária, em que a correcção geralmente elimina a regurgitação a longo prazo, no caso da RMI apenas pode diminuir a sua gravidade. A persistência e

recorrência da RMI, bem como a ausência de evidência quanto ao papel da cirurgia na sobrevivência a longo prazo destes doentes, podem explicar a controvérsia actual. As *guidelines* actuais são um paradigma desta incerteza no seio da comunidade científica: as europeias atribuem apenas uma classe de recomendação I (evidência C) aos doentes com RM severa que vão ser submetidos a revascularização cirúrgica e que têm uma fracção de ejeção superior a 30%; as americanas (AHA/ACC 2014)¹⁰¹ apenas consideram estes doentes numa classe IIa, segundo a qual seria apenas “razoável” operá-los. No contexto de RM moderada e cirurgia coronária, as primeiras atribuem uma classe IIa e as segundas IIb. No entanto, existem factos importantes que importam referir: primeiro, a cirurgia coronária isolada não corrige normalmente a RMI,¹⁴⁸ segundo, a persistência de regurgitação, mesmo que ligeira/moderada está associada a um risco acrescido de mortalidade.

Inicialmente, o tratamento cirúrgico da RMI severa consistia na substituição valvular por prótese, pois restabelecia a competência da válvula e era um procedimento relativamente directo. No entanto, a mortalidade peri-operatória e a longo prazo revelaram-se excessivamente altas devido ao compromisso da função ventricular induzido pela perda da geometria ventricular normal. Esta circunstância foi atribuída à excisão do aparelho subvalvular durante a substituição.

O reconhecimento da importância da preservação da função miocárdica e da restauração da competência valvular canalizou os esforços em duas direcções distintas. Por um lado, optou-se pela manutenção integral de todo o aparelho subvalvular aquando da substituição, uma vez que os folhetos e cordas são finos e plíaveis.¹⁴⁹ Por outro lado, implementaram-se técnicas reparadoras que pareciam ter a vantagem intuitiva de maior resistência às infecções, de maior durabilidade relativamente às próteses biológicas e da não necessidade de anticoagulação crónica.

O conceito de anuloplastia restritiva surgiu com Bach e Bolling,¹⁵⁰ no contexto de regurgitação mitral em doentes com cardiomiopatia dilatada. A fundamentação desta técnica assentava no pressuposto de que a redução do tamanho do *annulus* mitral iria favorecer a coaptação dos folhetos, diminuindo o grau de regurgitação e, assim, prevenindo a deterioração da função ventricular. A implementação de uma anuloplastia restritiva, associada à revascularização coronária, tornou-se, rapidamente, o método

preferencial no tratamento destes doentes. Todavia, começaram a aparecer inúmeros relatos de elevada recorrência da regurgitação mitral, de um baixo *remodeling* ventricular inverso e de uma baixa sobrevivência a médio/longo prazo.¹⁵¹⁻¹⁵³ Não obstante, a maioria dos estudos eram observacionais e muitos apresentavam falhas na concepção do trabalho, o que tornava ainda mais difícil retirar conclusões relativas à eficácia deste procedimento. Alguns autores apontam a inconsistência nas técnicas cirúrgicas utilizadas, nos seguimentos clínicos incompletos, nas populações mal definidas ou heterogêneas e, ainda, nos erros metodológicos e estatísticos como limitações à aplicabilidade de qualquer conduta.¹⁵⁴

Braun *et al*¹⁵⁵ avaliaram 100 doentes, consecutivamente submetidos a anuloplastia restritiva por RMI, e seguiram-nos clínica e ecocardiograficamente, em média 4.3 anos após cirurgia. Cerca de 85% dos doentes não tinham regurgitação, ou era apenas ligeira, e a sobrevivência aos 5 anos era de 71%, substancialmente melhor da reportada noutras séries cirúrgicas. É interessante notar a relação que encontraram entre o diâmetro tele diastólico do VE (DTDVE) pré-operatório e o prognóstico: doentes com DTDVE ≤ 65 mm tiveram uma melhor sobrevivência aos 5 anos (80%) e um *remodeling* ventricular inverso mais sustentado, do que aqueles cujo DTDVE era superior a 65mm (sobrevivência aos 5 anos de 49%; ausência de *remodeling* ventricular). Gazoni *et al*,¹⁵⁶ demonstraram resultados semelhantes na avaliação de 105 doentes com RMI submetidos a reparação, com uma sobrevivência de 84% aos 5 anos e uma baixa incidência de regurgitação mitral a médio prazo após a cirurgia (6.3%).

Ainda assim, é importante reconhecer as lacunas da anuloplastia restritiva. Esta técnica apenas corrige a regurgitação mitral tipo I (pura dilatação anular) e alguns casos de tipo IIIb (restrição no encerramento valvular) da classificação funcional de Carpentier. O *remodeling* ventricular que ocorre após o EAM e o deslocamento apical-lateral dos músculos papilares que condicionam o *tethering* dos folhetos, não são contemplados. Deste modo, o tratamento “completo” da RMI devia visar as alterações secundárias associadas à regurgitação propriamente dita (dilatação ventricular, deslocamento dos músculos papilares, *tethering* das cordas tendinosas e a restrição dos folhetos). As insuficiências deste procedimento conduziram ao desenvolvimento de múltiplas técnicas alternativas, com vista à correção dessas mesmas lesões, não abordadas pela anuloplastia restritiva.

A secção de cordas secundárias na RMI foi introduzida por Messas *et al.*,¹⁵⁷ no contexto de experimentação animal (Figura 1-22), e foi, posteriormente, aplicada no ser humano já por Borger e colegas.¹⁵⁸ O objectivo seria a redução do *tethering* dos folhetos através da secção de cordas tendinosas secundárias e/ou terciárias criticamente posicionadas. As cordas secundárias são as responsáveis pela restrição dos folhetos na RMI crónica, embora não tenham um papel preponderante na prevenção do prolapso.

Na série apresentada por Borger, 43 doentes foram submetidos a secção de todas as cordas secundárias com origem no músculo papilar atingido (habitualmente, o postero-medial) no seu local de inserção a nível dos folhetos anterior e posterior, seguida da implantação de um anel posterior flexível ligeiramente sub-dimensionado (28mm-30mm), verificaram uma melhoria na mobilidade dos folhetos e uma menor recorrência da regurgitação mitral, sem efeitos deletérios óbvios sobre a função ventricular esquerda.

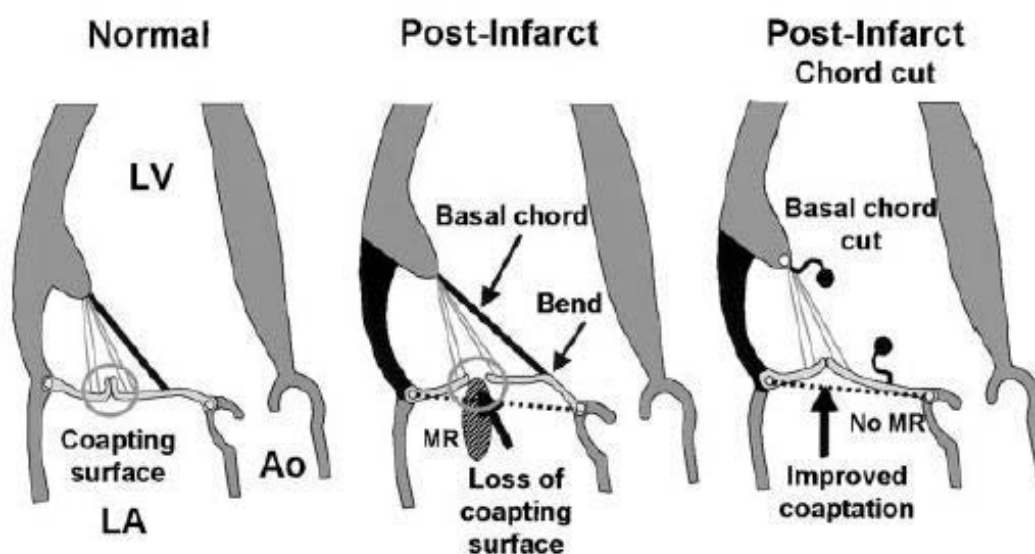


Figura 1-22. Secção de cordas basais para redução do mecanismo de *tethering*.

Esquerda: No início, a área dos folhetos excede a necessária a recobrir o *annulus*, criando uma superfície de coaptação dos folhetos, prevenindo a regurgitação mitral (MR). Centro: o enfarte inferior geralmente distorce a base do folheto anterior, encontrando-se repuxado pelas cordas basais formando uma dobra, reduzindo a superfície de coaptação e causando MR. Direita: a secção de cordas basais pode eliminar esta dobra, melhorar a coaptação e reduzir a MR. As cordas marginais previnem a regurgitação. AO-aorta. (com permissão de Messas e Guerrero. *Chordal cutting: a new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. Circulation* 2001;104: 1958-1963).

Foram também desenvolvidas várias técnicas envolvendo directamente os músculos papilares. Kron e companheiros,¹⁵⁹ criaram uma técnica de reposicionamento do músculo papilar posterior, sobretudo no contexto de repuxamento marcado do segmento P3. Esta técnica consiste na aplicação de uma sutura, de modo a conectar o músculo papilar postero-medial ao *annulus* mitral, na região adjacente ao trígono fibroso direito. Esta sutura é encurtada de forma a aliviar o *tethering* do segmento P3 e aumentar a coaptação dos folhetos.

Hvass e colegas,¹⁶⁰ desenvolveram outra técnica de reposicionamento dos músculos papilares, utilizando uma funda (“sling”) de Gore-Tex que circundava a base trabecular de ambos os músculos papilares e promovia a sua aproximação através da redução da distância inter-papilar.

Menicanti e associados¹⁶¹ desenvolveram um procedimento de restauração da geometria do VE para o tratamento da RMI crónica e da cardiomiopatia dilatada isquémica que consistia na revascularização coronária, procedimento de Dor e imbricação dos músculos papilares. A redução da cavidade VE melhorava a orientação dos músculos papilares e, conseqüentemente, a regurgitação mitral. Concomitantemente, apareceram vários aparelhos de contenção externa que impediam o alargamento ventricular, tais como o CorCap[®], o Coapsys[®] e um balão insuflável de Dacron, também aplicado, externamente, na zona de enfarte.

Tem surgido um grande interesse nas técnicas percutâneas emergentes (MitraClip[®] e anuloplastia transvenosa) em doentes com alto risco cirúrgico. O MitraClip, por exemplo, que se baseia no procedimento de Alfieri, consiste na colocação de um clip metálico a unir ambos os folhetos, de forma a criar dois orifícios.

Foram publicados, recentemente, os resultados aos 4 anos do estudo randomizado Everest II¹⁶² que comparava os resultados obtidos pela cirurgia mitral convencional com a intervenção percutânea, tendo-se verificado não haver diferenças em termos de mortalidade ou persistência de RM \geq 3+ entre os grupos. No entanto, o braço do procedimento percutâneo apresentou uma maior necessidade de reintervenção por disfunção valvular (20.4% vs 2.2%, p<0.001, ao 1 ano e 24.8% vs 5.5%, p <0.001, aos 4 anos).

É importante salientar que, apesar de haver dezenas de estudos comparativos entre a reparação e a substituição mitral no contexto da RMI, a maioria a favorecer a reparação, a evidência da superioridade de uma técnica em relação à outra não é consensual. A adopção preferencial da reparação baseava-se em estudos observacionais, nomeadamente de dois trabalhos relevantes publicados no início de 2000,^{140,141} que demonstraram uma superioridade da reparação em termos de sobrevivência global e livre de complicações valvulares.

Mais recentemente, um estudo do grupo da Mayo Clinic,¹⁶³ que envolveu 431 doentes com cardiomiopatia isquémica [fracção de ejeção (Fej) \leq 45%] e RMI submetidos a cirurgia (reparação e substituição), comparou ambos os grupos através da realização de *propensity-matching*. Os autores identificaram duas fases de risco distintas: uma inicial (primeiro ano), em que os preditores de risco para mortalidade se relacionavam com as condições em que o doente se apresentava na altura da cirurgia e as dificuldades técnicas encontradas (cirurgia coronária prévia, intervenção emergente, Fej baixa); uma fase tardia (>1 ano), em que as co-morbilidades dos doentes (idade, diabetes e insuficiência renal) surgiram como os determinantes da mortalidade. Concluíram que, nesta população de doentes com cardiomiopatia isquémica e RMI, a escolha do procedimento sobre a válvula mitral (reparação ou substituição) não teve influência sobre a sobrevivência.

O único ensaio randomizado realizado até à data, comparando as duas opções cirúrgicas (reparação ou substituição) no contexto de RMI severa, foi apenas publicado em Janeiro de 2014.¹⁶⁴ Os doentes (n=250) foram aleatoriamente randomizados numa proporção 1:1 para reparação ou substituição com preservação do aparelho subvalvular. O objectivo principal do estudo foi o grau de reversão de *remodeling* do VE, avaliado ecocardiograficamente através do índice de volume telesistólico do VE (LVESVI), efectuado 12 meses após a randomização. Os objectivos secundários incluíram a mortalidade, índice composto de eventos *major* cardíacos ou cerebrovasculares (morte, AVC, cirurgia mitral subsequente, hospitalização por insuficiência cardíaca ou um aumento na NYHA \geq 1), regurgitação mitral recorrente, qualidade de vida e re-hospitalização. Após um ano do início do estudo, não houve diferenças no *remodeling* inverso do VE ou na sobrevivência entre os grupos. A substituição providenciou uma correcção da regurgitação mitral mais duradoura (RMI

moderada-severa: 2.3% vs 32.6%, $p < 0.001$), mas não se verificaram diferenças relativas aos resultados clínicos.

A existência de uma panóplia de tratamentos para a RMI significa, *a priori*, que não existe um tratamento ideal. Este facto é comprovado pelos resultados sub-óptimos a longo prazo, nomeadamente quando comparados com a etiologia degenerativa. Avanços recentes, no entendimento da fisiopatologia desta entidade, levaram a um conhecimento mais aprofundado e que se poderá traduzir, futuramente, num refinamento das técnicas cirúrgicas.

1.3.4.2 Regurgitação mitral secundária não isquémica (cardiomiopatia dilatada)

Na última década, paralelamente ao aumento do número de doentes com insuficiência cardíaca (IC), cresceu o interesse na regurgitação mitral funcional como um potencial alvo cirúrgico nestes casos.

A regurgitação mitral (RM) é um sinal de mau prognóstico em doentes com cardiomiopatia dilatada (CMD) terminal e pode estar presente em 30% a 50% dos doentes com insuficiência cardíaca crónica.¹⁶⁵ Este efeito deletério é mais evidente em doentes com regurgitação mitral severa, mas também pode ser observado em doentes com regurgitação mitral apenas ligeira.¹⁶⁶ Não obstante, ainda é incerto se a RM é um precursor ou apenas um marcador da insuficiência cardíaca progressiva.

A RM, no contexto de CMD, resulta, primariamente, do *tethering* dos folhetos, como consequência do *remodeling* ventricular, mais especificamente da perda da geometria elíptica (maior esfericidade do ventrículo) e do aumento da dilatação ventricular e do *annulus* mitral.¹⁶⁷ A disfunção contráctil, na ausência da dilatação ventricular e do aumento da esfericidade, não resulta, por si só, em RM. Estes dois factores condicionam um deslocamento dos músculos papilares e um redireccionamento mais lateral das forças de *tethering*, normalmente perpendiculares ao plano do *annulus* mitral, resultando numa coaptação incompleta dos folhetos.

A RM severa, associada a um *remodeling* ventricular avançado e insuficiência cardíaca, representa uma “doença ventricular” mascarada como uma doença valvular. Embora a eliminação da RM alivie a sobrecarga de volume do VE, se o *remodeling* ventricular

adverso for irreversível, a correcção da RM pode não trazer grandes benefícios. Desta forma, é crucial realizar a cirurgia mitral apenas naqueles doentes com alguma plasticidade cardíaca ou viabilidade no *remodeling* inverso.

Dados recentes, relativamente ao entendimento da fisiopatologia desta doença, revelaram que a morfologia dos folhetos não é completamente normal, como se julgara outrora. Estudos bioquímicos mostraram alterações na matriz extracelular para além das dimensões dos folhetos. A análise de corações explantados na altura da transplantação cardíaca, apresentou um maior nível de ácido desoxirribonucleico, de glicosaminoglicanos e de colagénio, mas menor nível de água. Isto significa que os folhetos mitraes têm alterações das propriedades estruturais intrínsecas, sugerindo que o tecido valvular permanentemente distendido (pelo *tethering*) é incapaz de se estender o suficiente para “preencher” o orifício mitral, não sendo, por isso, a regurgitação, nestes doentes puramente funcional.¹⁶⁸

A terapêutica médica é a base do tratamento destes doentes. A existência de fármacos que influenciam positivamente o *remodeling* geométrico (redução da dilatação do VE ou da esfericidade) leva a crer que possam também restaurar a orientação normal dos músculos papilares (perpendicular em relação ao *annulus* mitral) e, desse modo, reduzir a regurgitação mitral.

Através da redução da sobrecarga do VE, vários agentes vasodilatadores intravenosos e orais [nitroprussiato, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), hidralazina] associados a diuréticos de ansa, podem, em doentes seleccionados, reduzir a RM em 1 ou 2 graus. Além disso, foram já bem descritos os efeitos anti-apoptóticos e inibidores de fibrose dos antagonistas neuro-hormonais (IECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores- β , antagonistas da aldosterona) no tratamento da IC crónica.

A terapia de ressincronização cardíaca (CRT), por outra parte, parece reduzir a RM funcional em doentes seleccionados. Este efeito é alcançado através da redução da área do orifício regurgitante efectivo (até 50%), do aumento do dP/dT do VE (*ratio* da mudança na pressão ventricular em relação com o tempo) e das forças de encerramento sistólico dos folhetos. Acresce, ainda, a possibilidade de uma reversão parcial do *remodeling* do VE com a consequente redução do *tethering* apical da válvula mitral e da

RM. A longo prazo, quanto mais extenso for o *remodeling* do VE proporcionado pela CRT, maior será a redução do grau de RM. No entanto, existe recorrência de RM significativa quando a CRT é interrompida ou descontinuada.

Ainda recentemente, um estudo de De Bonis e associados¹⁶⁹ demonstrou a importância da CRT associada à cirurgia mitral em doentes com CMD idiopática e RM severa, na medida em que providenciava uma melhoria significativa em termos de sobrevivência, no *remodeling* inverso do VE e nos sintomas (Figura 1-23).

A correcção cirúrgica da regurgitação mitral, associada à CMD, era tida, historicamente, como um procedimento proibitivo. Isto devia-se, em parte, à crença de que a RM servia como uma “válvula de escape” de um ventrículo disfuncional, permitindo, dessa forma, a sua descompressão durante a sístole. Bolling e colegas,¹⁷⁰ refutaram esta hipótese e demonstraram que o tratamento cirúrgico da RM podia ser efectuado num ventrículo disfuncionante, com uma mortalidade razoável (<5%) e, inclusivamente, permitir obter uma melhoria da função ventricular.

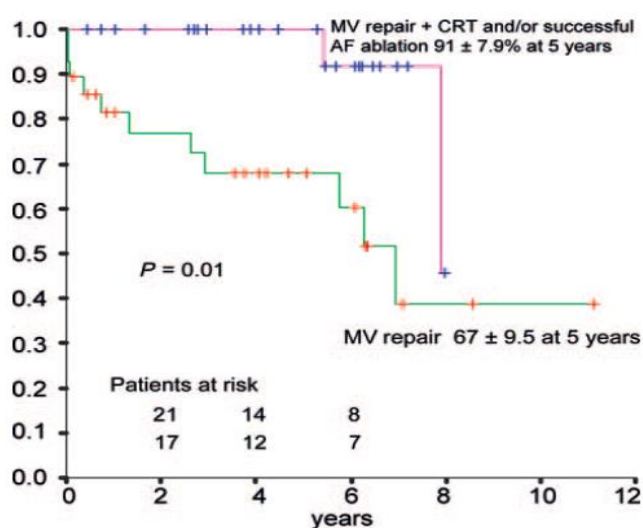


Figura 1-23. Curvas de sobrevivência actuarial em doentes com RM por CMD.

Estudo comparativo entre doentes submetidos a reparação valvular mitral isolada e doentes que fizeram CRT (terapia de ressincronização cardíaca) concomitante e/ou ablação de fibrilhação auricular. (reproduzida com permissão de DeBonis e Taramasso. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 42: 640-646).

Este autor afirmou “que havia uma solução anular para um problema ventricular... em que a reconstrução da anomalia geométrica do *annulus* valvular mitral através de um anel protésico sub-dimensionado (restritivo), restaura a competência valvular, alivia a sobrecarga ventricular excessiva, melhora a geometria ventricular e melhora a função ventricular”.

Apesar do reconhecimento da importância da correcção da regurgitação mitral severa no contexto de CMD, a verdade é que não existem grandes estudos prospectivos multicêntricos e randomizados que demonstrem uma vantagem da cirurgia em relação à terapêutica médica. Sobrevém, ainda, que os dados existentes decorrem de pequenos estudos, alguns com patologia isquémica incluída, o que limita, mais ainda, chegar a um consenso claro acerca dos benefícios da correcção cirúrgica da RM neste contexto. Todavia, a maioria dos relatos cirúrgicos sobre a aplicação da anuloplastia restritiva (normalmente 2 a 4 tamanhos abaixo do anel nativo) parece evidenciar uma melhoria sintomática destes doentes e uma redução da incidência de reinternamentos por descompensação cardíaca. Além do mais, este último procedimento parece estar, também, associado a uma reversão do *remodeling* ventricular, com consequente melhoria da contractilidade (fracção de ejeção, volume de ejeção) e redução dos volumes tele-diastólicos e tele-sistólicos e da esfericidade ventricular.¹⁷¹⁻¹⁷³ O fundamento da sua utilização é o pressuposto de que a eliminação da RM irá aliviar a sobrecarga de volume diastólico e a tensão da parede do VE e melhorar a contractilidade miocárdica, favorecendo, assim, uma geometria elíptica mais eficiente.

As *guidelines* actuais, apesar de considerarem a cirurgia mitral como opção terapêutica em doentes com IC avançada, são bastante cautelosas quanto à classe de recomendação (classe IIa ou IIb). Esta posição é compreendida, como já referido, pela ausência de estudos prospectivos randomizados nesta área, nomeadamente ensaios que comparem a cirurgia mitral com a terapêutica médica em doentes com RM severa e IC avançada, e estudos que comparem as várias opções cirúrgicas (plastia *vs* substituição com preservação do aparelho subvalvular) e diferentes técnicas de reparação.

Apesar destas limitações, a experiência acumulada ao longo dos anos, pelos vários centros que se dedicaram ao tratamento cirúrgico desta entidade, permite-nos fazer alguns comentários. Primeiramente, a cirurgia mitral, e particularmente a anuloplastia restritiva, em doentes com CMD, quando realizada de forma criteriosa e seleccionada, parece ser um procedimento relativamente seguro (mortalidade aos 30 dias entre 1.6% a 5%).^{169,174,175}

Um segundo aspecto, é que a maioria das séries reporta um *remodeling* inverso modesto, mas estatisticamente significativo (aumento da fracção de ejeção, diminuição

dos volumes tele-sistólicos e diastólicos e dos índices de esfericidade do VE), e melhoria franca na qualidade de vida e classe funcional destes doentes. Alguns estudos demonstraram, inclusive, algum benefício na capacidade de exercício.¹⁷³

Em terceiro lugar, com as técnicas actuais de anuloplastia, a recorrência de RM moderada ou maior que moderada pode ocorrer em até 35% dos doentes no primeiro ano após a cirurgia.^{176,177} Lee et al,¹⁷⁸ avaliaram os mecanismos de recorrência de RM em doentes com CMD e encontraram uma associação entre RM recorrente após a cirurgia ($\geq 2+$) e um ângulo distal do folheto anterior elevado, uma grande altura de coaptação e área de *tenting*, um VE de grandes dimensões (volumes) e fracções de ejeção baixas. A utilização de anéis de anuloplastia rígidos em vez de flexíveis está relacionada com uma menor probabilidade de recorrência de RM e, portanto, menor necessidade de reoperação.¹⁷⁹

Em quarto lugar, o risco-benefício de reparação vs substituição permanece por esclarecer nos doentes com IC avançada, contrabalançando o maior risco de recorrência de RM com o menor risco de complicações adversas relacionadas com a válvula, no caso da plastia mitral. Em relação à substituição a situação é inversa.

Por último, temos que o benefício, em termos de sobrevivência, da cirurgia mitral, em relação à terapêutica médica convencional ou às novas terapêuticas percutâneas, ainda não está estabelecido.

A melhor informação clínica, disponível até à data, dos resultados da cirurgia mitral em doentes com CMD, faz parte da análise de um subgrupo do estudo randomizado Acorn CorCap, que foi projectado para avaliar a segurança e eficácia de um aparelho de constrição externa do VE (CorCap).¹⁸⁰ Este ensaio, multicêntrico, envolveu 300 doentes com CMD (maioria idiopática, apenas 6% isquémica) e com sintomas de insuficiência cardíaca. Os doentes foram divididos em 2 grupos *major*: doentes com e sem cirurgia mitral. O primeiro grupo (com cirurgia mitral) continha 193 doentes que foram subdivididos para receberem apenas cirurgia mitral (reparação ou substituição, grupo de controle, n=102) e os restantes foram randomizados para cirurgia mitral com implantação do aparelho CorCap de suporte cardíaco (grupo de tratamento, n=91). Os doentes que não necessitaram de cirurgia mitral (n=107) foram randomizados para terapêutica médica (controle, n=50) ou tratamento isolado com CorCap (tratamento,

n=57). Os critérios de inclusão foram IC em classe NYHA II-IV de natureza isquémica ou não isquémica, fracção de ejeção <35%, dimensão tele-diastólica do VE>60mm e distância no teste de marcha de 6 min<450m. Os resultados aos 5 anos, do ramo que fez cirurgia mitral, foram publicados recentemente e revelaram que a cirurgia pode ser feita com baixa mortalidade peri-operatória (1.6%) e com uma razoável mortalidade a médio prazo (30% aos 5 anos com uma incidência anual de 6%/ano). Houve uma redução estatisticamente significativa de todos os parâmetros volumétricos do VE e uma melhoria na fracção de ejeção e no índice de esfericidade aos 5 anos. Cerca de 19% dos doentes apresentaram recorrência da RM e cinco deles necessitaram de nova cirurgia mitral.³⁰¹

A associação do CorCap providenciou uma redução ainda mais significativa no volume telediastólico do VE, comparativamente ao grupo que fez cirurgia mitral isolada (diferença média de 16.5ml). Salienta-se que 84.2% dos doentes tiveram a sua válvula reparada, não havendo diferenças em termos de sobrevivência ou do grau de *remodeling* inverso entre os doentes com reparação ou substituição.

A selecção apropriada dos candidatos cirúrgicos é fundamental para ter uma mortalidade peri-operatória aceitável (idealmente <2%) e para a optimização dos resultados a médio/longo prazo. Para tal, os doentes devem ter condições cirúrgicas e médicas favoráveis e alguma evidência de viabilidade de *remodeling* ventricular inverso, através de exames complementares de diagnóstico. Doentes com resistências vasculares pulmonares fixas, hipertensão pulmonar irreversível e disfunção ventricular direita avançada são doentes com risco extremamente elevado ou mesmo proibitivo para cirurgia mitral. Doentes com cirurgia cardíaca prévia também apresentam um risco inerentemente mais elevado.

Existem também características clínicas que se associam a um prognóstico mais nefasto, no caso de IC avançada, tais como: taquicardia persistente em repouso; pressão de pulso baixa; tolerância ou necessidade de redução das doses de vasodilatadores ou bloqueadores- β ; hiponatremia, azoto ureico e creatinina sérica elevados na ausência de doença renal intrínseca; duração de QRS prolongado; caquexia cardíaca e insuficiência ventricular direita refractária.¹⁸¹

Inversamente, reconhecem-se vários parâmetros que podem indiciar a potencialidade de obter um *remodeling* inverso após a cirurgia, nomeadamente um índice de esfericidade do VE baixo (medição ecocardiográfica), manutenção da capacidade de torsão do VE durante a sístole [através da ressonância magnética nuclear (RMN)] e níveis baixos de fibrose miocárdica (RMN com realce por gadolínio). O grau de reserva contráctil do VE avaliado por estimulação inotrópica ou exercício é um preditor da função VE após a cirurgia mitral em doentes pouco sintomáticos e na IC de instalação aguda ou crónica sintomática. A ausência de resposta à CRT, apesar da presença de alterações eléctricas favoráveis, pode ser um marcador indirecto de reserva contráctil limitada e/ou viabilidade de *remodeling*.

A abordagem terapêutica destes doentes deve ser feita de uma forma integrada, podendo ser escalonada desde opções menos invasivas até à cirurgia. A terapêutica médica é mandatória e deverá ser optimizada em todos os doentes. A CRT deverá ser instituída em todos os doentes que tenham indicações clínicas/electrocardiográficas favoráveis. Postos estes primeiros passos (terapêutica médica e CRT), o grau de regurgitação mitral deverá ser avaliado. Se a RM continuar a ser severa, a cirurgia deverá ser considerada.

Os doentes devem ser alertados para o risco cirúrgico e para os resultados expectáveis após a cirurgia. A maioria dos estudos na população de doentes com RM severa e IC avançada sugere que a cirurgia mitral deverá resultar numa melhoria modesta da função do VE, bem como num grau também modesto de reversão do *remodeling* do VE e numa melhoria significativa da capacidade funcional dos doentes (uma ou mais classes funcionais da NYHA).

Vários aparelhos de implantação percutânea foram desenvolvidos nos últimos anos, com resultados pouco consistentes, exceptuando o caso do MitraClip[®]. O ensaio randomizado Everest II colocou frente-a-frente, pela primeira vez, uma técnica percutânea (MitraClip[®]) com a cirurgia mitral convencional.¹⁸² Os resultados deste estudo multicêntrico aos 4 anos foram publicados recentemente, como já foi previamente referido, e revelaram que o procedimento percutâneo está associado a uma mortalidade e melhoria sintomática semelhante à da cirurgia convencional. Todavia, os doentes adstrictos ao MitraClip[®] revelaram uma maior incidência de RM persistente e, conseqüentemente, de reoperação, para além de exibirem um *remodeling* ventricular

inverso menos significativo que na cirurgia.¹⁶² No entanto, na análise isolada dos doentes com regurgitação mitral funcional, os resultados (sobrevivência global e sobrevivência livre de reoperação mitral) foram equiparáveis nos dois procedimentos a um ano e mantiveram-se aos quatro anos.

A existência de um consenso crescente, quanto à importância da RM no contexto de disfunção do VE e de insuficiência cardíaca, tem trilhado o desenvolvimento de vários métodos médicos, cirúrgicos e mesmo híbridos no sentido de eliminar a RM. Espera-se que a sua correcção resulte em vantagens de ordem clínica, podendo incluir, ao longo do tempo, uma melhor sobrevivência. Todavia, a morbidade destes novos procedimentos deve ser suficientemente baixa para não ultrapassar os benefícios clínicos obtidos com a redução da RM. Um novo ensaio randomizado - *COAPT Trial (Clinical Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for High Surgical Risk Patients)* - está em processo de recrutamento de doentes e irá randomizar doentes de alto risco cirúrgico com RM funcional clinicamente significativa em terapia médica ou MitraClip®. Os resultados deste ensaio poderão desvendar, um pouco mais, a melhor forma de tratar estes doentes.

1.4 OBJECTIVOS

O conteúdo desta dissertação, fruto do trabalho efectuado pelo autor no Centro de Cirurgia Cardiorácica (CCT) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), durante os últimos quatro anos, resulta da análise da população e dos resultados obtidos em 4032 doentes, a que corresponderam 4276 intervenções valvulares mitrales, isolada ou em associação com outras patologias cardíacas, pela equipa de cirurgiões deste Centro.

Esta análise foi realizada a partir da base de dados dedicada a este grupo, criada, mantida, desenvolvida e actualizada pelo autor.

A patologia valvular mitral tem suscitado grande interesse a nível da comunidade cardiológica e da cirurgia cardíaca, em virtude das alterações na sua expressão fisiopatológica que ocorreram nas últimas décadas e que tiveram como consequência

mudanças na forma de abordar o doente mitral, de o tratar (médica ou cirurgicamente) e de o seguir clinicamente.

Estas alterações têm vindo a ser documentadas na literatura internacional de uma forma consistente, não havendo, contudo, informação relativa a possíveis mudanças no cenário nacional.

Apesar de uma noção empírica destas mudanças na população portuguesa, existe escassez de dados objectivos que nos ajudem a perceber o grau de transformação ocorrida ao longo do tempo. Acresce, ainda, que o desconhecimento da prevalência das diversas patologias que atingem a válvula mitral e que necessitam de tratamento cirúrgico impede a criação de potenciais alvos de intervenção, por forma a melhorar os resultados da cirurgia.

Não obstante o crescimento da cirurgia reconstrutiva mitral, pouco se sabe dos resultados na população portuguesa e da penetração desta técnica como arsenal terapêutico predominante. O objectivo geral do presente trabalho, é dar resposta a esta lacuna aproveitando, para isso, a experiência ímpar acumulada no panorama nacional do CCT dos CHUC, na medida em que neste centro são realizadas valvuloplastias mitrais desde há mais de 25 anos, em todo o espectro de lesões patológicas, o que permite avaliar os resultados das mesmas técnicas a longo prazo.

Este caminho, desbravado no decorrer das duas últimas décadas, poderá ser adaptado e aprimorado por outros que desejem abraçar este tipo de cirurgia.

Apesar do forte componente reparador presente em todo o estudo, foram realizadas mais de 700 substituições da válvula mitral, possibilitando uma comparação destes resultados com os da valvuloplastia, adaptados à realidade portuguesa.

Para os objectivos específicos que se pretendem atingir, foram elaborados vários estudos parcelares dentro das várias etiologias mitrais mais frequentes. Estes estudos encontram-se enquadrados nos quatro grupos abaixo apresentados. Alguns desses estudos resultaram em artigos aceites/publicados em revistas científicas internacionais da especialidade (com *peer-review*) e constituem parte integrante desta dissertação.

DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO DOENTE MITRAL CIRÚRGICO NAS DUAS ÚLTIMAS DÉCADAS

Análise das alterações demográficas dos doentes submetidos a cirurgia mitral no decurso do estudo

- Documentar as alterações verificadas ao longo do tempo nas características basais do doente submetido a cirurgia valvular mitral, com especial incidência na idade de apresentação à cirurgia, distribuição pelo sexo, presença de co-morbilidades e prevalência do tipo de etiologia dominante em cada década contemplada no trabalho.
- Discriminar as cirurgias associadas à cirurgia mitral e sua distribuição temporal.

Análise das lesões valvulares verificadas durante a cirurgia

- Relatar as alterações encontradas intraoperatoriamente, especificando o tipo de lesões primárias, o atingimento dos segmentos valvulares e a co-existência de lesões secundárias.

Análise da cirurgia reconstrutiva e de substituição mitral

- Documentar a prevalência e evolução ao longo do tempo das várias opções terapêuticas (substituição e reparação mitral), dentro das patologias predominantes (reumáticas e não reumáticas).
- Estabelecer um perfil clínico associado a cada uma das técnicas.

Análise das reoperações mitrais

- Documentar a evolução das reoperações mitrais ao longo do período do estudo e a sua relação com as diferentes etiologias da doença valvular mitral.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA CIRURGIA NA PATOLOGIA MITRAL DEGENERATIVA

Prolapso isolado do folheto posterior

- Avaliar os resultados da cirurgia valvular mitral em doentes com prolapso isolado do folheto posterior.

- Descrever as técnicas empregues na reparação deste tipo de lesão e alterações ocorridas ao longo do tempo.
- Avaliar a reparabilidade e factores que a possam influenciar.
- Determinar a sobrevivência global destes doentes, comparando com a população portuguesa geral ajustada ao sexo e idade.
- Determinar a durabilidade da reparação, tendo como indicador indirecto a incidência de reoperações.

Prolapso do folheto anterior ou prolapso de ambos os folhetos

- Avaliar os resultados da cirurgia valvular mitral em doentes com prolapso isolado do folheto anterior ou prolapso de ambos os folhetos.
- Descrever as técnicas empregues na reparação e alterações ocorridas, desde a utilização das técnicas clássicas de Carpentier até às técnicas mais “acessíveis”, como a aplicação de cordas artificiais.
- Avaliar a reparabilidade e factores que a possam influenciar.
- Determinar a durabilidade da reparação e factores prognósticos negativos associados.

Valvuloplastia no doente assintomático com função preservada

- Avaliação da cirurgia mitral (valvuloplastia) no doente assintomático com função preservada.
- Determinação do impacto da cirurgia mitral precoce neste contexto e identificação de sub-grupos de risco.

Complicações da cirurgia reparadora mitral

- Apresentação de complicações possíveis da cirurgia reparadora mitral, em particular, a rotura de cordas artificiais e o enfarte peri-operatório.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA CIRURGIA NA PATOLOGIA MITRAL REUMÁTICA

Introdução ao score morfológico reumático

- Avaliação do impacto do score na predição da reparabilidade e na durabilidade da valvuloplastia mitral.

- Determinação de factores associados à substituição por prótese/reparação.
- Avaliação de factores preditores independentes da necessidade de reoperação ao longo do tempo.

Comparação da cirurgia de reparação vs substituição na patologia reumática

- Análise do impacto das duas técnicas na mortalidade precoce e tardia.
- Determinação de factores preditores de mortalidade e de reoperação (causas de falência da reparação) a longo prazo.

Avaliação da cirurgia mitral após a valvuloplastia mitral percutânea

- Avaliação da exequibilidade da reparação mitral neste contexto e análise dos resultados da cirurgia após recorrência da doença mitral e/ou falência do procedimento percutâneo.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL E AÓRTICA COMBINADA

Análise da cirurgia valvular aórtica e mitral concomitante (reparação ou substituição da válvula mitral?)

- Determinação do impacto da opção cirúrgica, reparação vs substituição da válvula mitral, na sobrevivência e eventos adversos ao longo do tempo.

Avaliação do impacto da presença de regurgitação mitral secundária ou funcional no contexto de cirurgia valvular aórtica

Capítulo 2

METODOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

2.1 POPULAÇÃO – DEFINIÇÃO, ORIGEM E COLHEITA DE DADOS

Este estudo engloba a análise de 4276 cirurgias valvulares mitrais com o auxílio de circulação extracorpórea, no Centro de Cirurgia Cardiorácica (CCT) no período compreendido entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2012. Na medida em que existiram doentes que foram submetidos mais do que uma vez a cirurgia valvular mitral, no decorrer do estudo, o número total de doentes contemplado na análise é de 4032.

Na avaliação foi incluído todo o espectro da etiologia da doença mitral (doença degenerativa, reumática, secundária ou funcional, protésica, endocardite e outras), excepto a patologia congénita. Também se contemplaram as várias formas de apresentação da patologia mitral: isolada, associada (outra doença valvular, doença coronária, doença da aorta ascendente e outras) e reoperação (protésica e não protésica).

Os dados referentes a esta população de doentes provieram de registos electrónicos e não electrónicos. O Centro de Cirurgia Cardiorácica dispõe de uma base de dados desde 1988, projectada para o registo prospectivo de informação de doentes submetidos a cirurgia valvular. No entanto, em virtude da especificidade da análise idealizada para esta tese e da ausência de dados considerados relevantes para o trabalho na base generalista da doença valvular, foi necessária a criação de uma nova base de dados que incluiu, apenas, o registo da cirurgia valvular mitral (Apêndice I).

Foram, escrupulosamente, analisados pelo autor todos os relatórios cirúrgicos, onde estão descritos os detalhes da patologia observada intra-operatoriamente, as técnicas cirúrgicas utilizadas, os resultados dos testes com instilação de soro fisiológico gelado, no caso de reparação mitral, e a avaliação ecocardiográfica transesofágica e hemodinâmica após saída de *bypass* cardiopulmonar.

Em dezoito doentes (0.4%) não foi possível averiguar a etiologia mitral em causa. Sempre que não foi possível obter dados sobre determinada variável (demográfica, ecocardiográfica, operatória), optou-se por deixar como *missing*, não substituindo o valor/dado em falta, pela mediana ou média da amostra em análise.

O *follow-up* dos doentes incidiu, na generalidade, na avaliação da sobrevivência global e livre de reoperação mitral. A obtenção dos eventos e/ou verificação da morte do doente, foi feita através da pesquisa informática no sistema hospitalar [incluindo o RNU

(rede nacional de utentes)], do registo de conservatória civil e contactos telefónicos. Em várias sub-populações foi possível um seguimento mais detalhado, incluindo capacidade funcional (classe funcional da *New York Heart Association*), eventos adversos e *follow-up* ecocardiográfico. Os doentes oriundos do estrangeiro foram excluídos neste tipo de análise. Os dados do seguimento clínico foram introduzidos num formulário em separado (Apêndice II).

A data de encerramento do *follow-up* foi 31-12-2013.

A descrição e a definição das variáveis analisadas (pré-operatórias, operatórias e pós-operatórias) encontram-se detalhadas no apêndice III.

2.2 REFERENCIAÇÃO DOS DOENTES

O Centro de Cirurgia Cardiorádica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra recebe doentes de todo Portugal continental e insular, assim como, doentes de fora do país.

A referenciação dos doentes é feita pelo cardiologista que segue o doente, sendo a apresentação e discussão do caso feita mediante a visualização dos exames a que foram submetidos (ecocardiograma transtorácico ou transesofágico, cateterismo cardíaco, provas de função respiratória, *eco-doppler* carotídeo, TAC torácica, etc). Quando não é possível a discussão presencial do caso com o cardiologista, o doente é enviado a uma consulta no CCT, fazendo-se acompanhar dos seus respectivos exames, para ser observado por um dos cirurgiões especialistas.

Esta consulta permite uma segunda triagem do doente e a requisição de exames que não foram realizados e considerados importantes pelo médico que fez essa avaliação.

Aproximadamente 55% dos doentes referenciados para cirurgia mitral foram oriundos de Coimbra e da região Centro (Aveiro, Covilhã, Figueira da Foz, Guarda, Leiria, Viseu, entre outros) e cerca de 40 % do resto do país (Figura 2-1).

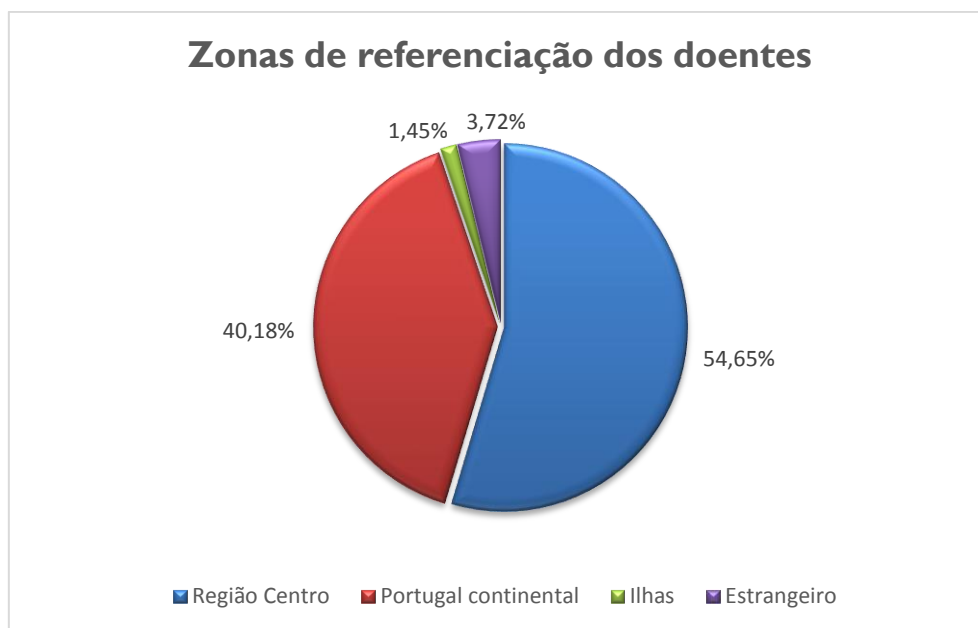


Figura 2-1. Distribuição percentual das áreas de referenciação dos doentes durante o período do estudo.

Os doentes vindos do estrangeiro tiveram como proveniência, na grande maioria dos casos, Israel, Espanha e PALOP (Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa), com um predomínio da etiologia degenerativa mixomatosa nos primeiros países e da etiologia reumática nos doentes vindos dos PALOP.

2.3 METODOLOGIA CIRÚRGICA

2.3.1 Profilaxia antibiótica

A profilaxia cirúrgica realizada foi concebida, em reunião de consenso, com a comissão de infecção dos CHUC. Até uma hora antes da indução anestésica, procede-se à primeira administração de antibióticos, segundo o esquema de profilaxia que agora constitui protocolo do Serviço: vancomicina (30-50 mg/Kg/dia ev até 1gr 12/12 horas) e netilmicina (5mg/Kg/dia ev, toma única) nos doentes que tiverem material protésico (prótese valvular ou anel protésico). No caso de não haver material protésico envolvido, só se administra vancomicina. Nos doentes com alterações renais, detectadas pré-operatoriamente, é feito o ajuste ao seu grau de clearance renal e substituído o

aminoglicosídeo, normalmente, por uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxone ou ceftazidima). Estes esquemas de profilaxia são mantidos, regra geral, por períodos de 48 horas.

2.3.2 Procedimento cirúrgico

A abordagem cirúrgica da válvula mitral é feita, maioritariamente, por esternotomia mediana ou toracotomia anterolateral direita (doentes jovens e/ou reoperações). Após abertura mediana e suspensão do pericárdio (excepto o lado esquerdo do pericárdio), o circuito de circulação extracorpórea é instituído através da canulação da aorta ascendente/arco aórtico e das duas veias cavas. A cava superior é canulada através de uma incisão no apêndice auricular direito e a cava inferior canulada directamente. O tipo de oxigenador utilizado variou durante o período de tempo estudado: entre 1992 e 1994, foi usado apenas o de bolhas; em 1995 e 1996 foram utilizados, aleatoriamente, o de bolhas e o de membrana e, a partir de 1997, apenas o de membrana. A circulação extracorpórea é conduzida com um fluxo arterial de 2.2 a 2.4l/min/m² e a pressão arterial média mantida, regra geral, entre os valores de 55 a 65mmHg.

O método de protecção miocárdica preferencial é a cardioplegia fria cristalóide anterógrada, administrada na raiz da aorta ou directamente nos ostia coronários (na presença de regurgitação aórtica significativa), em hipotermia moderada (28-30°C). Em alguns casos, nomeadamente em reoperações ou no contexto de regurgitação mitral isquémica, também se adopta a fibrilhação ventricular hipotérmica, sem clampagem da aorta. Salienta-se que, na grande maioria das cirurgias mitrais, com cirurgia coronária associada, a metodologia adoptada foi a realização das anastomoses coronárias distais em fibrilhação ventricular hipotérmica, em primeiro lugar, seguida de clampagem aórtica e administração de cardioplegia para realização da cirurgia mitral. As anastomoses proximais, quando existentes, foram realizadas sob clampagem tangencial da aorta e os enxertos colocados na face anterior. Desta forma, conseguimos reduzir o tempo de isquémia em ventrículos por vezes disfuncionantes.

O acesso tradicional à válvula mitral é feito através de uma incisão, paralela ao sulco inter-auricular, após dissecação do sulco de Waterston. A incisão é, geralmente,

estendida superiormente até ao tecto da aurícula esquerda, contornando posteriormente a veia cava superior e, inferiormente, até à face posterior da aurícula esquerda, entre as duas veias pulmonares inferiores. Utiliza-se um afastador manual de Cooley, para expor a anatomia do aparelho valvular mitral quando se emprega esta via de acesso. Em muitos casos, nomeadamente na presença de aurículas direitas volumosas, aquando de cirurgia tricúspide concomitante e/ou reoperações, aborda-se a válvula mitral através da aurícula direita, via septo inter-auricular.

A forma de testar a competência da válvula mitral foi-se alterando até à actualidade. Durante os primeiros tempos, o teste era efectuado para todo o tipo de válvulas (reumáticas e não reumáticas) através de um catéter colocado no ápex do VE (sutura apoiada em dois pledgets de Teflon) ligado à máquina de CEC, com instilação de cardioplegia ou soro gelado sobre alta pressão. No final da primeira “década” do estudo, este teste foi descontinuado para a avaliação das válvulas não reumáticas, numa primeira fase, mantendo-se, apenas, na etiologia reumática porque a rigidez dos folhetos e do aparelho subvalvular impedia uma coaptação correcta dos folhetos, dificultando a interpretação da competência valvular. No entanto, após algumas complicações no local de colocação do cateter, optou-se, também, por abandonar, de forma gradual, esta prática mesmo neste tipo de válvulas. Actualmente, o teste é feito apenas com instilação directa de soro fisiológico gelado no VE, através da válvula mitral, sendo a reparação avaliada após saída de CEC com o eco transesofágico.

A expurga de ar, após realização da cirurgia mitral, é de suma importância. No caso da reparação valvular, utiliza-se um *vent* de aspiração, inserido através da incisão auricular, sob visualização directa na cavidade ventricular esquerda, encerrando-se de seguida a auriculotomia. No caso da substituição valvular com prótese mecânica, é colocada uma sonda de Foley, através da prótese, e insuflado o balão com cerca de 5cc de soro fisiológico, de forma a torná-la incompetente. No caso de prótese biológica, é colocado um dreno ou *vent* de aspiração. São feitas várias manobras de enchimento e aspiração das cavidades esquerdas, através do *vent* ventricular e do aspirador colocado na aorta ascendente, em conjugação com ventilação pulmonar manual, para poder expulsar o ar retido nas veias pulmonares, e massagem cardíaca manual. Todo este processo é feito com o auxílio do ecocardiograma transesofágico que permite verificar a existência de ar

residual, após as manobras de expurga de ar. O *vent* ventricular é normalmente retirado quando já não há ar observável nas cavidades esquerdas no ETE.

2.3.2.1 Técnicas cirúrgicas utilizadas na reparação mitral

O Centro de Cirurgia Cardiorádica do CHUC adoptou, desde muito cedo, pela mão do seu Director, Professor Doutor Manuel Antunes, as técnicas de reparação mitral preconizadas por Carpentier. Deste modo, desde 1988, ano da sua chegada ao centro, que se fazem cirurgias reparadoras da válvula mitral nas suas várias vertentes etiológicas, particularmente, a etiologia reumática e a degenerativa.

A filosofia do CCT pressupõe que, *a priori*, todas as válvulas podem ser reparadas. Baseado nesta presunção, é realizada, antes de se iniciar qualquer procedimento correctivo, uma análise detalhada de todos os componentes da válvula. A utilização do ETE na avaliação intra-operatória, antes da entrada em circulação extracorpórea, serve, desde o início, como um importante adjuvante na compreensão e detecção dos mecanismos subjacentes à disfunção valvular. Possibilita ao cirurgião ter uma noção prévia das lesões que irá encontrar e, de alguma forma, fazer uma delineação primária da abordagem à patologia existente. No entanto, nunca o isenta da análise minuciosa, *in loco*, do anel mitral, dos folhetos, das cordas tendinosas e dos músculos papilares.

Por outro lado, o ETE, após saída de *bypass* cardiopulmonar, proporciona a verificação dos resultados da reparação, quer em termos funcionais, quer em termos anatómicos. Nenhum doente “saiu do bloco” com uma regurgitação observável, no ETE, maior que ligeira (1+). Para além deste aspecto quantitativo, este exame também permite observar a área de coaptação dos folhetos, a profundidade de coaptação, a existência de prolapsos residuais e de SAM (*systolic anterior motion*) da válvula mitral.

A exposição da válvula mitral é condição primordial, para permitir a visualização completa de todos os seus constituintes e identificar as lesões que causam disfunção. A colocação de três suturas, uma na porção média do anel posterior (P2) e as outras duas em cada comissura são elemento chave, na medida em que aproxima a válvula do campo de visão do cirurgião e também permite a abertura do anel mitral. A elevação da mesa operatória, com um ligeiro *tilting* para o lado oposto do cirurgião, e a não suspensão do lado esquerdo do pericárdio (para não levantar o ápex do coração)

também auxilia a sua visualização. Não deve ser menosprezada a observação da aurícula esquerda, quanto ao seu espessamento, presença de trombos, calcificações e lesões de jacto. Estas últimas lesões são importantes, quando presentes, pois podem dar indicação do folheto mitral que se encontra prolapsado (oposto ao local da lesão de jacto) ou com restrição na sua mobilidade, no caso de *tethering* do folheto (do mesmo lado da lesão).

O *annulus* mitral é inspeccionado, verificando-se a presença, ou não, de dilatação. Embora seja, na grande maioria dos casos, a porção posterior que se encontra dilatada, reconhece-se hoje que a porção anterior (fibrosa) também dilata, e, portanto, é imperativo utilizarem-se anéis protésicos completos. Devem, também, ser averiguadas quaisquer deformidades e/ou áreas de retracção anormal associadas, assim como a presença de calcificações.

A utilização de ganchos (“*nerve hooks*”) facilita a exposição e avaliação do aparelho subvalvular, cordas tendinosas e músculos papilares. As cordas tendinosas são examinadas quanto ao número e distribuição, alongamento ou encurtamento, espessura e rotura. A flexibilidade dos tecidos e mobilidade dos folhetos deve ser avaliada, constituindo o segmento P1 um bom ponto de referência, pois encontra-se menos envolvido que os restantes segmentos.

No caso do prolapso de um determinado segmento, o bordo livre normalmente passa o plano do anel mitral e é importante distinguir este aspecto do chamado *billowing* dos folhetos, em que apenas o corpo do folheto ultrapassa o orifício mitral. O *billowing*, ao contrário do prolapso, não causa regurgitação mitral. Torna-se importante identificar a causa de prolapso, se é rotura ou alongamento de cordas tendinosas ou um músculo papilar alongado (fibrose pós-EAM). Todos os segmentos devem ser avaliados, não se podendo esquecer as zonas comissurais. Estas últimas podem ser facilmente identificadas pelo entalhe entre ambos os folhetos e a distribuição das cordas em forma de leque, provenientes do mesmo músculo papilar e dividindo-se, antes de atingirem o bordo livre. Devido à importância que o folheto anterior tem no mecanismo de encerramento da válvula mitral, deve ser dada uma relevância particular a este folheto, nomeadamente na avaliação do seu comprimento e largura pois é de onde advém a área de coaptação da válvula.

A reparação de válvulas reumáticas, apesar de seguir os mesmos princípios da cirurgia reconstrutiva das válvulas degenerativas, foi analisada separadamente, por apresentar especificidades próprias que as distinguem das demais etiologias. Foram reparadas mais de 1600 válvulas mitrais reumáticas desde 1992 até 2012, o que correspondente a 73.5% de toda patologia reumática que necessitou de intervenção cirúrgica. Salienta-se que se encontram incluídas, nesta percentagem, reoperações reumáticas e que a percentagem de plastias realizadas, em válvulas não intervencionadas, é, ainda, superior.

Na figura 2-2 é possível ver a distribuição das várias técnicas dentro das plastias reumáticas realizadas.

A comissurotomia mitral aberta foi a técnica mais realizada por existir um componente estenótico subjacente (fusão comissural), na maioria dos casos de patologia reumática. Por vezes, é difícil identificar correctamente as comissuras, devido ao grau de fibrose subjacente. Com o auxílio dos ganchos, exercendo alguma tração vertical nos bordos livres dos folhetos, é possível o seu reconhecimento que surge, normalmente, como um sulco delineado, correspondente à linha de fusão. A abertura das comissuras é feita com uma lâmina de bisturi nº15, começando desde o centro do orifício até cerca 3mm a 5mm do anel mitral. Utilizamos, preferencialmente, uma lâmina recta na comissura postero-medial e uma lâmina angulada na comissura antero-lateral.

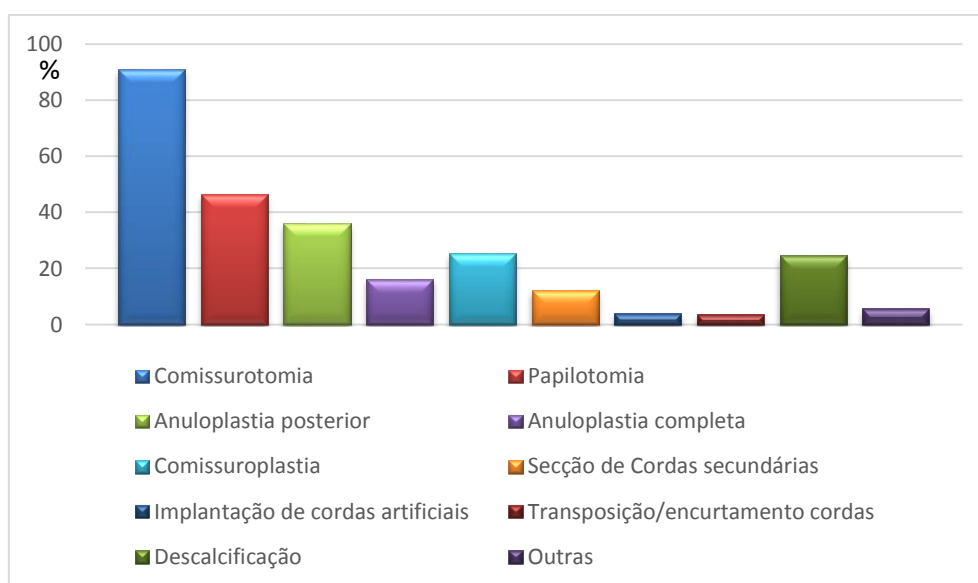


Figura 2-2. Técnicas cirúrgicas utilizadas na reparação de válvulas reumáticas (estenose e/ou regurgitação).

As válvulas reumáticas apresentam associadamente um grau importante de obstrução subvalvular, provocado pela retracção e espessamento de cordas tendinosas. Por este motivo, a divisão dos músculos papilares (papilotomia) e das cordas tendinosas assume um papel fulcral para uma boa abertura da válvula mitral. Outra manobra que auxilia a abertura e mobilização da válvula, mais precisamente o folheto posterior, é a secção de cordas secundárias e/ou basais. Este folheto encontra-se, usualmente, retraído e a excisão meticulosa das cordas responsáveis por essa retracção, desde a sua zona de implantação no folheto até à sua base de implantação no músculo papilar ou a partir de outra corda, providencia a sua maior mobilização.

O anel mitral apresenta alterações distintas na patologia reumática, apresentando um envolvimento praticamente constante da sua porção posterior e raramente da sua porção anterior inter-trigonal, que se encontra, de um modo geral, envolvida na patologia degenerativa. Em virtude desta idiosincrasia anatómica e com a experiência adquirida ao longo do tempo, a tendência actual tem sido realizar uma anuloplastia de contenção do folheto posterior, de forma a levantá-lo e a reduzir o diâmetro antero-posterior do anel mitral.

Para este efeito, é efectuada uma plicatura no anel posterior, uma modificação da técnica de Paneth, em que são feitas duas suturas paralelas apoiadas em dois *pledgets* de Teflon nas regiões comissurais e um terceiro *pledget* na porção média do folheto posterior, ajustando-se a sutura até se obter a superfície de coaptação desejada.

Nos primórdios da reparação de válvulas estenóticas, era efectuada uma comissuroplastia para suspender as comissuras, como complemento à comissurotomia mitral, através da plicatura desta zona com uma sutura em U apoiada em *pledgets* de teflon. Esta técnica foi completamente abandonada no final dos anos noventa.

No caso de implantação de um anel protésico, privilegia-se, na grande maioria dos casos, a utilização de um anel clássico (rígido) de Carpentier. Esta opção deve-se, sobretudo, à capacidade que este anel tem em fornecer a rigidez necessária, para se conseguir uma remodelação de uma estrutura altamente fibrótica, como é o anel mitral reumático. A escolha do número do anel é baseada na medição do folheto anterior, devendo esta contemplar, quer a base, quer a altura do folheto.

A colocação das suturas, nas comissuras, auxilia a medição transversal (inter-comissural) e a tracção vertical das cordas marginais do folheto anterior, através de dois ganchos, permite avaliar a sua altura. O medidor seleccionado, para além de englobar a distância inter-comissural, deve estar posicionado de forma a cobrir toda a superfície do folheto anterior estirado pelos ganchos.

A colocação das suturas no anel nativo deve ser feita cerca de 1mm externamente à zona de transição dos folhetos com a parede da aurícula esquerda. Habitualmente, após colocação das três suturas para exposição da válvula (centro do anel posterior e comissuras), são colocadas mais três suturas em U, com um poliéster 3/0, no anel anterior e outras três suturas em cada lado da linha média do anel posterior. A distância de entrada e saída de cada sutura varia, em regra, com o grau de redução que pretendemos, rondando em média os 8mm a 10mm. O intervalo entre cada sutura deve ser de 2-3mm.

Desde muito cedo se utilizaram cordas artificiais de ePTFE (politetrafluoroetileno expandido) para corrigir prolapsos dos folhetos, sendo a técnica de implantação idêntica, independentemente da patologia mitral envolvida.

As cordas de ePTFE utilizadas são geralmente de tamanho 4/0 ou 5/0 e implantadas aos pares. A sutura é passada inicialmente através da porção fibrosa do músculo papilar, apoiada em *pledget* de teflon para impedir a rotura do músculo. Depois, cada “braço” da sutura é passado através da margem livre da zona prolapsante, na sua porção espessa. Os dois lados da sutura não devem estar espaçados mais que 4mm a 5mm na margem livre do folheto. O comprimento das cordas artificiais deve ser ajustado, com as suas congéneres nativas não alongadas, ou rotas, para que o plano de coaptação dos folhetos seja feito ao mesmo nível nesta zona. Após uma primeira medição ajustada às cordas tendinosas nativas adjacentes, são dados apenas dois nós, “não travados”, de forma a permitir novos ajustes.

Quando todas as cordas artificiais estão implantadas, faz-se um primeiro teste com instilação de soro fisiológico gelado, sendo, neste momento, possível verificar a altura correcta das cordas, a superfície de coaptação dos folhetos e a existência de algum prolapso incipiente ou retracção de algum segmento. Se houver alguma destas duas últimas situações, podemos reduzir ou aumentar a altura das cordas, respectivamente,

até estarmos convictos do bom resultado final. Devem ser dados entre oito a dez nós, pois esta sutura é muito deslizante e os nós podem facilmente ser desfeitos. Tentamos deixar sempre o nó na superfície ventricular do folheto, afastado da zona de contacto dos folhetos para evitar o trauma do folheto em aposição. As técnicas clássicas de Carpentier,¹ tais como a transposição e encurtamento de cordas tendinosas, foram utilizadas com maior frequência na primeira década do estudo, tendo vindo a ser, progressivamente substituídas pela utilização de cordas artificiais.

A prevalência da reparação mitral no contexto da patologia não-reumática foi significativamente mais elevada, com cerca de 92.6% de plastias mitrais realizadas.

A figura 2-3 mostra a distribuição das várias técnicas, dentro da reparação de válvulas de etiologia não-reumática.

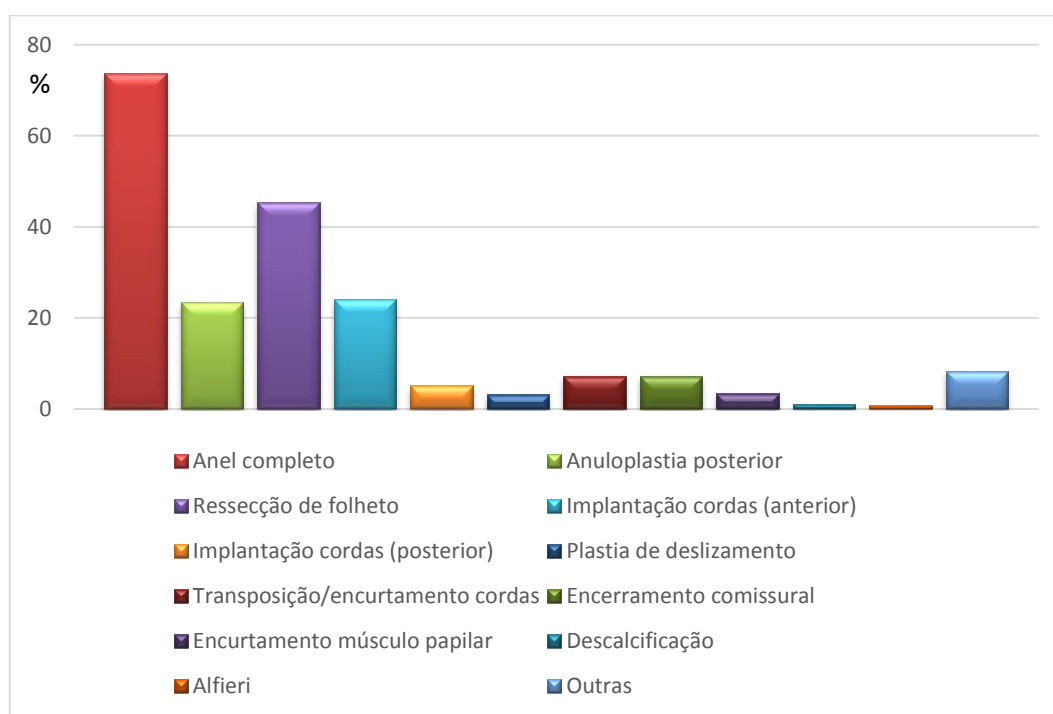


Figura 2-3. Técnicas cirúrgicas utilizadas na reparação de válvulas não reumáticas.

O prolapso posterior foi tratado, durante muitos anos, com ressecção limitada ao segmento doente (rotura ou alongamento de cordas tendinosas). Essa ressecção era inicialmente quadrangular e nos anos mais recentes tem sido feita uma ressecção mais trapezoidal/triangular, para ressecar menos o folheto na sua base. A solução de

continuidade é encerrada com pontos separados de polipropileno 5/0. No caso de haver um folheto posterior abundante e alto, ou no caso de uma ressecção extensa, realiza-se uma plastia de deslizamento deste folheto, para reduzir a sua altura e, assim, diminuir o risco de SAM e, também, para encerrar um defeito grande criado após a ressecção. Esta técnica consiste no destacamento da inserção basal do folheto posterior, após a ressecção do segmento prolapsante, seguida de reimplantação no anel nativo com uma sutura contínua de polipropileno 5/0.

O prolapso comissural foi tratado com várias técnicas. Para além de implantação de cordas e ressecção limitada, foi também corrigido com encurtamento do músculo papilar e com o encerramento da comissura. As primeiras técnicas já foram descritas pelo que vamos cingir-nos, apenas, à descrição das duas últimas. O fundamento da utilização da técnica de encurtamento do músculo papilar deve-se ao facto das cordas comissurais posteriores partirem, muitas vezes, de uma cabeça isolada do músculo papilar postero-medial, sendo por este motivo exequível reduzir a altura, em bloco, desse conjunto de cordas, através da “plicatura” da cabeça de onde partem as cordas doentes. Essa porção é dobrada em direcção, apical através de uma sutura de polipropileno 5/0 apoiada em *pledgets* de teflon.

O encerramento ou fusão comissural, também designado por Carpentier por “Magic stich”, foi utilizado em prolapsos limitados na região comissural em que a abertura valvular era grande e, como tal, encerrar as comissuras nessas circunstâncias não provocava grande redução funcional da área orifical mitral. A técnica de Alfieri¹⁸³ foi utilizada raramente, tendo sido empregue em última instância, nomeadamente em ventrículos disfuncionantes em que uma reparação complexa iria prolongar o tempo de isquémia.

2.3.2.2 Técnicas cirúrgicas utilizadas na substituição valvular mitral

Os modelos de prótese utilizados, assim como o tamanho das próteses e técnicas de implantação, foram recolhidos para a base de dados. A preservação do folheto posterior foi sempre privilegiada no momento da substituição de válvulas não-reumáticas. Nas válvulas reumáticas não foi possível, em muitos casos, preservar o folheto posterior. Na patologia degenerativa, devido à fragilidade dos tecidos, bem como do próprio anel, a

opção por implantar a prótese com pontos separados (com ou sem *pledgets* de *teflon*) é, normalmente, a escolhida. Na patologia reumática, como na maioria dos casos os tecidos têm boa consistência e o anel é igualmente consistente, em virtude das suas características fibrosas, a implantação é feita utilizando uma sutura contínua, ou então com pontos separados.

As técnicas de implantação mais utilizadas estão indicadas na tabela 2-1. Durante o período incluído na dissertação, foram feitas 791 substituições de válvula mitral, com um claro predomínio de próteses mecânicas (68.7%).

Tabela 2-1. Técnicas utilizadas na cirurgia de substituição válvular mitral.

Técnica cirúrgica	N (%)
Preservação folheto posterior (total/parcial)	319 (40.3)
Preservação de ambos os folhetos	14 (1.8)
Sutura contínua	263 (33.2)
Pontos separados (em X)	347 (43.9)
Pontos separados + sutura contínua	97 (12.2)
Pontos apoiados em teflon (isoladamente ou em associação com outras técnicas)	84 (10.6)

2.3.2.3 Técnicas cirúrgicas utilizadas na correcção da patologia tricúspide

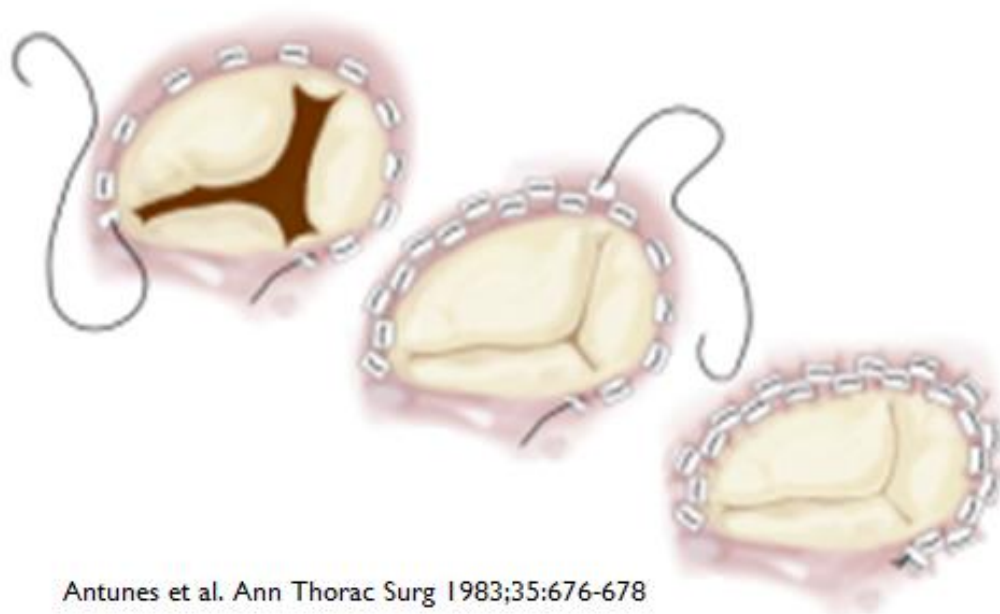
A válvula tricúspide encontra-se frequentemente envolvida com a válvula mitral, quer do ponto de vista funcional, quer do ponto de vista orgânico, como no caso da patologia reumática. As técnicas mais utilizadas foram uma modificação da anuloplastia de De Vega¹⁸⁴ e a implantação de um anel tricúspide (Tabela 2-2). Em 915 doentes (21.4%), foram efectuados procedimentos cirúrgicos nesta válvula em associação com a válvula mitral.

A anuloplastia modificada de De Vega sofreu algumas modificações desde que foi descrita em 1983, nomeadamente quanto à colocação da primeira sutura (Figura 2-4).

Tabela 2-2. Técnicas utilizadas na cirurgia valvular tricúspide.

Técnica cirúrgica	N (%)
Anuloplastia modificada de De Vega ¹⁸⁴	818 (89.4)
Anel tricúspide	46 (5.0)
Comissurotomia tricúspide	49 (5.4)
Outros	46 (5.0)
Prótese tricúspide	2 (0.2)

A descrição inicial relatava o início do primeiro ponto ao nível da comissura postero-septal e, na actualidade, iniciamos a anuloplastia a meio do folheto septal, por forma a providenciar um maior grau de redução do anel.

**Figura 2-4.** Anuloplastia tricúspide pela técnica de De Vega modificada.

São feitas duas fileiras de suturas, apoiadas em *pledgets* de teflon, paralelas entre si, seguindo a primeira no sentido anti-horário, até ao trígono fibroso direito que deve ser o local onde se apoia o último ponto da primeira fileira. Este local distingue-se pela dureza do próprio trígono. A segunda fileira parte deste ponto ao encontro da primeira sutura colocada na porção média do folheto septal. Os *pledgets* de teflon devem ter uma

forma rectangular, com cerca de 5mmx8mm e devem ser intercalados, em todas as passagens no anel tricúspide, para que não haja o conhecido “sinal de corda de guitarra” por rasgadura da sutura no anel, complicação frequentemente descrita na técnica clássica de De Vega. O ajustamento da sutura deve ser feito de forma a obter um diâmetro de 35mm. A instilação de soro fisiológico gelado permite verificar, para além da competência da válvula, também o grau de coaptação, podendo ser possível, nesta fase, apertar ou soltar a sutura até se obter o resultado óptimo.

Existem três estruturas anatómicas que devemos ter cuidado em não lesionar: a primeira, o nódulo AV que, se seguirmos os marcos anatómicos previamente referidos, raramente constituirá um problema; os outros são a válvula aórtica e a artéria coronária direita. Ao nível do folheto anterior, as suturas não devem ser passadas muito profundamente no anel, exactamente para prevenir a lesão iatrogénica das últimas estruturas. Por vezes, é possível distinguir a válvula aórtica quando a raiz aórtica está cheia de cardioplegia. No entanto, é preferível esvaziá-la através da sua expressão manual, pois é menor o risco de lesionar alguma cúspide aórtica com a sutura.

2.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

O tratamento estatístico foi realizado utilizando dois pacotes de programas estatísticos: SPSS (Statistical Package for Social Sciences) - versão 20 e Stata – versão 12.

Os dados são apresentados sumariamente, como médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas, e como frequências e percentagens para as variáveis categóricas. Os dados contínuos foram comparados utilizando o teste de *Mann-Whitney* e o teste *t* de *Student* para amostras não emparelhadas ou emparelhadas. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste do χ^2 ou o teste exacto de *Fisher*.

Na avaliação de factores de risco, para eventos não dependentes do tempo, utilizou-se o método de regressão logística com selecção anterógrada ou retrógrada, consoante a análise em questão. A entrada das variáveis no modelo foi dependente dos resultados obtidos na análise univariada ($p < 0.1$), através dos testes específicos previamente referidos para cada tipo de variável (contínua ou categórica). Utilizou-se como critério

para retenção de variáveis no modelo final um valor de $p < 0.05$ e aquelas variáveis com importância clínica para a análise em questão.

Os modelos de risco construídos foram aferidos quanto à sua calibração e discriminação. A primeira foi avaliada pelo teste de *Hosmer-Lemeshow*, que analisa as diferenças entre os resultados esperados e aqueles previstos pelo modelo ao longo de decis de risco. A obtenção de um resultado estatisticamente não significativo ($p > 0.05$) sugere uma boa calibração final do modelo.¹⁸⁵ O poder discriminatório do modelo foi avaliado através da análise da área sob as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Se a área obtida for superior a 0.7, pode concluir-se que o modelo tem um poder discriminatório aceitável.^{186,187}

Na análise de eventos temporais, como sobrevivência (actuarial) global e livre de reoperação, utilizou-se o método de *Kaplan-Meier* para construção das curvas de sobrevivência e a comparação entre grupos foi feita pelo teste de *log-rank*. A análise univariada e multivariável, para identificar factores de risco para a sobrevivência, foi feita através do modelo de risco proporcional de *Cox*, com os critérios de entrada e retenção definidos em 0.1 e 0.05, respectivamente.

Em alguns trabalhos parcelares, os doentes analisados foram comparados com a população portuguesa em geral, com ajustamento à idade e sexo, determinando-se uma mortalidade anual específica, baseada na informação obtida através do Instituto Nacional de Estatística (censos 2011). Com base nestes dados da mortalidade, a probabilidade da sobrevivência cumulativa esperada foi calculada e uma curva de sobrevivência foi construída (esperada vs observada). A comparação foi efectuada utilizando o *one-sample log rank test*.

Foram utilizados isoladamente outros métodos estatísticos, como *propensity score-matching*, *individual case-matching*, *bootstrapping*, entre outros, que serão explicados em detalhe na secção estatística dos trabalhos em questão.

2.5 EVOLUÇÃO DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL NAS DUAS ÚLTIMAS DÉCADAS (1992-2012)

2.5.1 Evolução demográfica da população do estudo

O número de cirurgias mitrais tem-se mantido relativamente estável nos últimos 21 anos (Figura 2-5), verificando-se apenas um ligeiro acréscimo (mais 266 cirurgias) no segundo período do estudo (Julho de 2002 até Dezembro de 2012), comparativamente com a primeira “década” (Janeiro de 1992 a Junho de 2002). A média do número de cirurgias efectuadas por ano foi de 200 ± 17 nos primeiros dez anos e meio e de 207 ± 15 nos últimos anos.

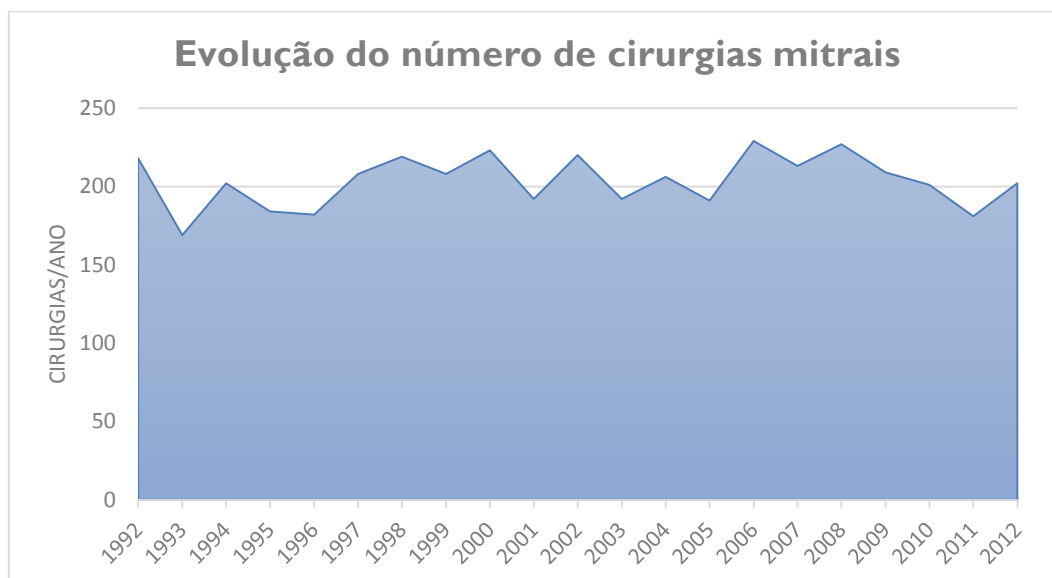


Figura 2-5. Distribuição do número de cirurgias por ano ao longo do período do estudo.

Apesar desta estabilidade numérica, o panorama global alterou-se significativamente ao longo do tempo. Houve mudanças epidemiológicas importantes que contemplaram desvios significativos na patologia valvular mitral e nas características individuais do doente mitral cirúrgico. Estas “mutações”, na forma de apresentação da doença mitral, trouxeram modificações na abordagem destes doentes e adaptações das técnicas cirúrgicas à realidade que se vinha desenhando.

Como será demonstrado, a complexidade crescente dos doentes operados, definida pelo aumento da idade, por doentes com mais co-morbilidades, pela associação com outras patologias que exigiam intervenção cirúrgica (cirurgia valvular aórtica, cirurgia tricúspide, cirurgia coronária, entre outras) e pelo maior volume de reoperações, não se repercutiu nos resultados cirúrgicos.

A idade de apresentação dos doentes para cirurgia mitral aumentou, ao longo do tempo, acompanhando, em parte, o que se passava com as outras patologias cardíacas cirúrgicas (cirurgia valvular aórtica, cirurgia coronária). O envelhecimento da população, aliado a um incremento da patologia degenerativa, explica, parcialmente, esta ocorrência. Acresce, ainda, que a experiência adquirida ao longo do tempo, permitindo um aprimoramento das técnicas de reparação e tempos de cirurgia inferiores (menores tempos de isquémia), o refinamento das técnicas cirúrgicas e de protecção miocárdica, em conjugação com uma melhor *performance* nos cuidados pós-operatórios, permitiu a realização da cirurgia em doentes outrora tidos como inoperáveis.

A idade média dos doentes na primeira década foi 53.7 ± 13.8 anos e na segunda de 60 ± 13.1 anos ($p < 0.0001$). A figura 2-6 demonstra essa tendência temporal crescente.

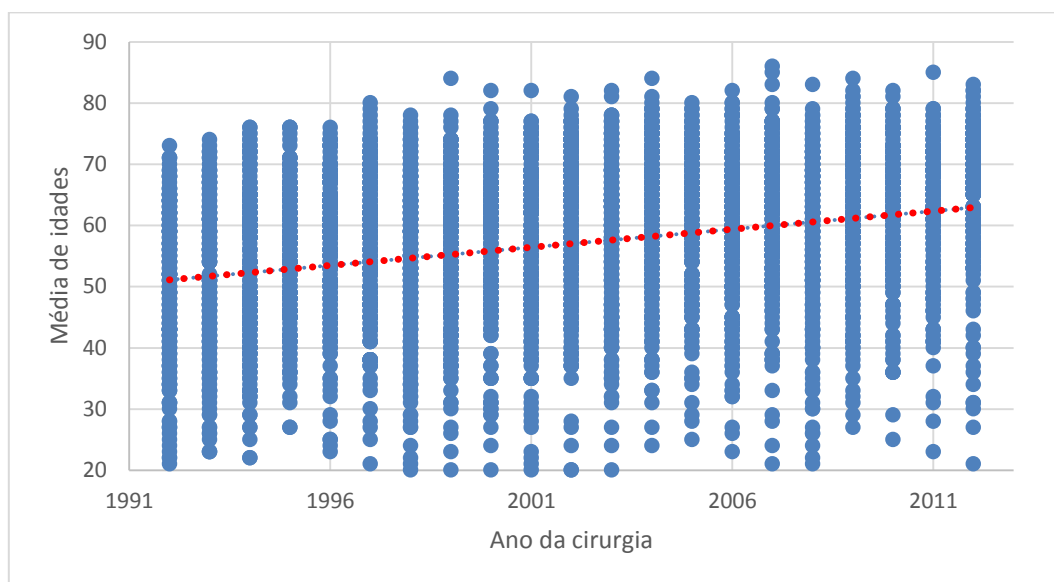


Figura 2-6. Evolução da idade média da população durante o período do estudo. A linha vermelha demonstra a tendência ao longo do tempo.

Quando estratificamos a idade por escalões etários (<45 anos; 46-60 anos; 61-70 anos e >71 anos), as diferenças observadas ao longo do tempo ainda se tornam mais evidentes (Figura 2-7). Nos primeiros anos, cerca de 75% da cirurgia mitral era feita em doentes com menos de 60 anos e até ao ano de 2000 apenas 37 % dos doentes tinham mais de 60 anos.

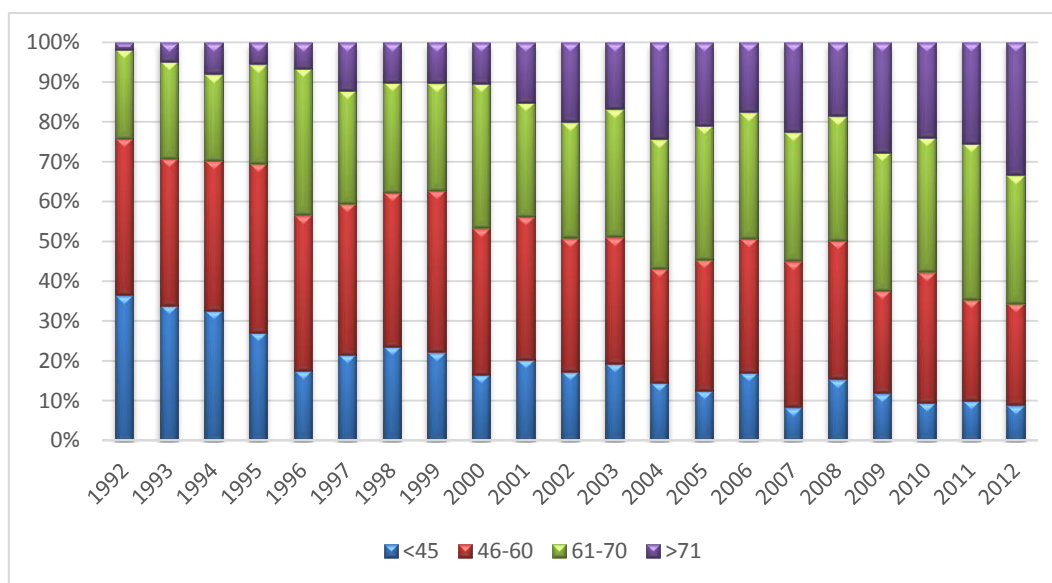


Figura 2-7. Evolução da percentagem de doentes operados por escalões etários.

Na última “década”, o panorama alterou-se completamente, com uma inversão da distribuição etária. Em 2012, apenas 34% dos doentes se apresentaram à cirurgia com uma idade inferior a 60 anos. Se analisarmos, isoladamente, o escalão dos doentes com mais de 70 anos, em 1992 apenas 1.8% dos doentes estavam incluídos neste segmento de idade, enquanto em 2012, exactamente um terço dos doentes (33.3%) tinha uma idade superior a 70 anos.

Durante o período do estudo, 276 doentes, com idade superior a 75 anos, foram submetidos a cirurgia valvular mitral, isoladamente ou em associação com outras cirurgias, dos quais apenas 47 (13%) foram operados durante a primeira década, tendo os restantes 229 (87%) sido operados no segundo período do estudo ($p < 0.0001$).

Em relação ao escalão etário mais jovem (<45 anos), durante a primeira metade do intervalo de tempo em questão, foram submetidos a cirurgia 450 doentes (62.8% dos

doentes deste escalão) em oposição aos 266 (37.2%) operados na segunda metade ($p < 0.0001$).

A distribuição pelo sexo também sofreu alterações ao longo do tempo, com um predomínio do sexo feminino sobre o masculino na incidência de doença mitral cirúrgica (Figura 2-8). Nos primeiros anos, 60% das cirurgias mitrais foram realizadas em mulheres ($p < 0.0001$). Mais recentemente, esse número ronda, apenas, os 52%. Esta mudança é explicada fundamentalmente pelas alterações na etiologia valvular mitral que ocorreram nos países desenvolvidos e Portugal não fugiu à regra, tendo-se verificado uma diminuição drástica da patologia valvular reumática e um aumento da patologia não-reumática, nomeadamente a degenerativa e a isquémica. É conhecida a maior prevalência da doença valvular reumática no sexo feminino (*ratio* 2:1 a 3:1),^{127,188-191} e, inversamente, da patologia degenerativa¹⁹²⁻¹⁹⁵ e isquémica^{151,164,196} no sexo masculino.

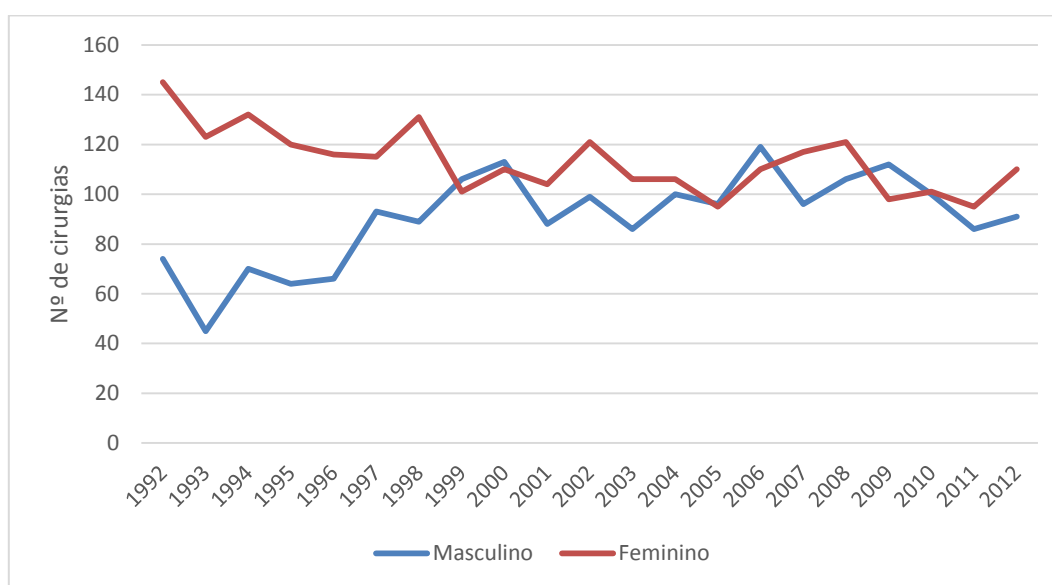


Figura 2-8. Evolução do número de cirurgias em função do sexo.

Os nossos números são consentâneos com os dados encontrados na bibliografia internacional, relativamente à patologia reumática: cerca de 75% da patologia reumática operada no Serviço foi efectuada em mulheres [OR (*odds ratio*): 2.831; IC (intervalo de confiança) 2.62-3.06, $p < 0.0001$]. Em relação à patologia degenerativa mais frequente (doença mixomatosa e doença fibroelástica), passou-se exactamente o inverso, quanto à

distribuição pelo sexo, com uma prevalência significativamente maior do sexo masculino (OR: 2.32; IC 2.62-3.56, $p < 0.0001$).

A apresentação da doença valvular mitral também se modificou (Figura 2-9), devido ao componente reumático que prevalecia no início. Por conseguinte, a maioria dos doentes que se apresentavam para cirurgia tinham um componente estenótico mais frequente, quer sob a forma de estenose mitral pura, quer como lesão mista (estenose e regurgitação). Nos anos mais recentes, a regurgitação tornou-se a lesão predominante, surgindo casos isolados de estenose ou lesão mista em doentes a quem tinha sido reparada a válvula mitral e que apareceram por evolução da sua doença mitral reumática.

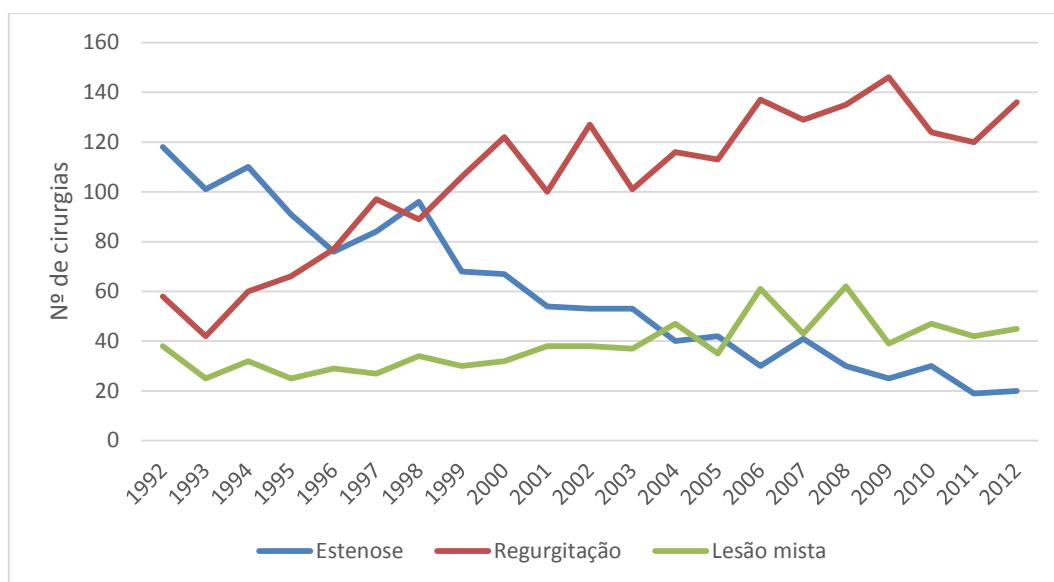


Figura 2-9. Evolução do número de cirurgias segundo o tipo de lesão mitral.

2.5.2 Evolução da etiologia valvular mitral (reumática vs não reumática) e das cirurgias associadas à cirurgia valvular mitral

A evolução temporal da distribuição das diferentes etiologias da doença valvular mitral representa, provavelmente, o paradigma da importância das transformações ocorridas no espectro da patologia mitral, nas últimas décadas em Portugal.

Como já referido, a “passagem” de uma cirurgia mitral eminentemente reumática na sua etiologia, para uma patologia maioritariamente degenerativa, provocou mudanças radicais na forma de tratar a válvula mitral. A patologia reumática estava envolta por um cenário menos favorável, quanto à aplicação de técnicas reparadoras, pelos resultados menos bons a médio/longo prazo, enquanto a reparação mitral, na patologia degenerativa, parecia prometer uma “vida-longa”, sem necessidade de reintervenção.

O desenvolvimento de técnicas standardizadas, inicialmente restringidas a um pequeno grupo de cirurgiões, e, posteriormente, a implementação de novos procedimentos que facilitaram a generalização das técnicas reconstrutivas, como o caso da implantação de cordas artificiais, permitiram a expansão da reparação mitral na grande maioria da patologia degenerativa.

A curva de aprendizagem obtida na reparação deste tipo de válvulas catapultou os cirurgiões para outros “voos”, mais exigentes e com resultados por vezes incertos, como no caso da patologia mitral secundária ou funcional (isquémica e cardiomiopatia dilatada).

A figura 2-10 revela a diminuição progressiva da patologia reumática com o decorrer dos anos, partindo de uma posição de primazia quase absoluta (mais de 80% da cirurgia mitral realizada) para cerca de um terço da etiologia encontrada na actualidade. No entanto, estes valores ainda são elevados, comparativamente com o reportado noutros países europeus e norte-americanos.^{95,127,197}

Dentro da patologia não reumática, a degenerativa, como seria de esperar, é a patologia mais frequentemente encontrada na prática clínica, usualmente sob a forma de prolapso, por alongamento ou rotura de cordas tendinosas.

Dentro desta etiologia, quisemos distinguir a doença fibroelástica da doença mixomatosa, por terem formas de apresentação diferentes, por se associarem a determinadas características dos doentes e por assumirem complexidades distintas quanto à sua reparação. Da mesma forma, quisemos distinguir, dentro da patologia degenerativa, as que apresentavam o prolapso como lesão causadora da disfunção valvular (apresentação mais frequente), de outras, como a dilatação isolada do anel mitral e a infiltração cálcica acentuada.

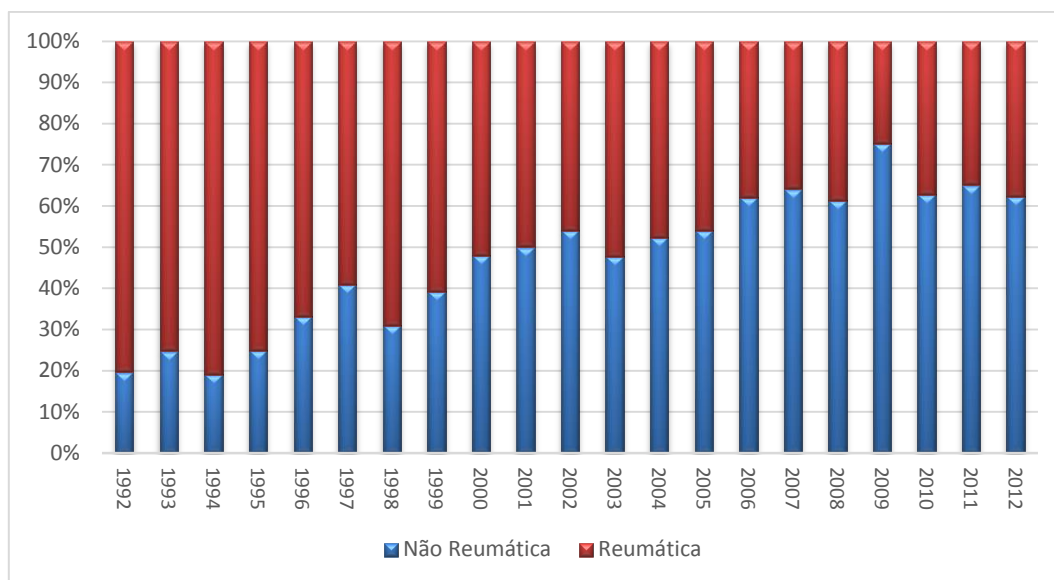


Figura 2-10. Evolução da patologia reumática ao longo do tempo.

A figura 2-11 mostra o crescimento desta patologia (não reumática) na última “década”, no seu amplo espectro de apresentação. A patologia secundária, também designada como funcional (isquêmica e no contexto de cardiomiopatia dilatada), era raramente abordada, por via cirúrgica, nos primeiros anos do estudo (32% de toda a patologia secundária operada no CCT). Durante a segunda metade do estudo, a sua incidência foi quase duas vezes superior ao da primeira.

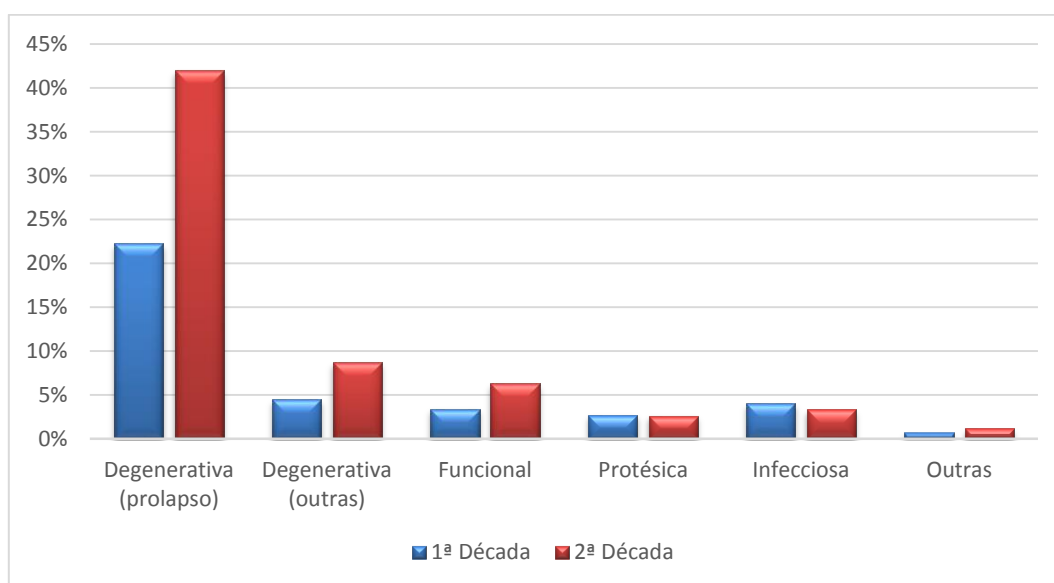


Figura 2-11. Evolução percentual das diversas patologias não reumáticas em cada “década” do estudo.

Já as patologias infecciosa e protésica (*leak* peri-protésico, disfunção e trombose de prótese) não sofreram grandes alterações em termos percentuais ao longo do tempo.

A cirurgia valvular mitral, associada a outras cirurgias (valvulares e não valvulares), aumentou significativamente. Em 1992, apenas 31.9% das cirurgias mitrais tiveram procedimentos concomitantes; já em 2012, 43.8% das cirurgias mitrais foram feitas em associação com outras cirurgias. A figura 2-12 revela, além deste crescimento ao longo do tempo, a diversificação das cirurgias associadas, pois inicialmente eram a cirurgia aórtica e a tricúspide associadas à cirurgia mitral que prevaleciam.

O crescimento da cirurgia coronária com cirurgia mitral mostra a importância que começou a ser dada à presença de regurgitação mitral (isquémica e não-isquémica) na altura da cirurgia de revascularização miocárdica. Esta mudança de atitude deveu-se, em parte, aos resultados que começavam a aparecer, na literatura internacional, relatando que, numa percentagem razoável de doentes, a cirurgia coronária não era por si só suficiente para eliminar a regurgitação mitral. Acrescia, ainda, que a existência de regurgitação mitral, no contexto de doença coronária, era sinal de mau prognóstico e de compromisso da sobrevivência a médio/longo prazo.

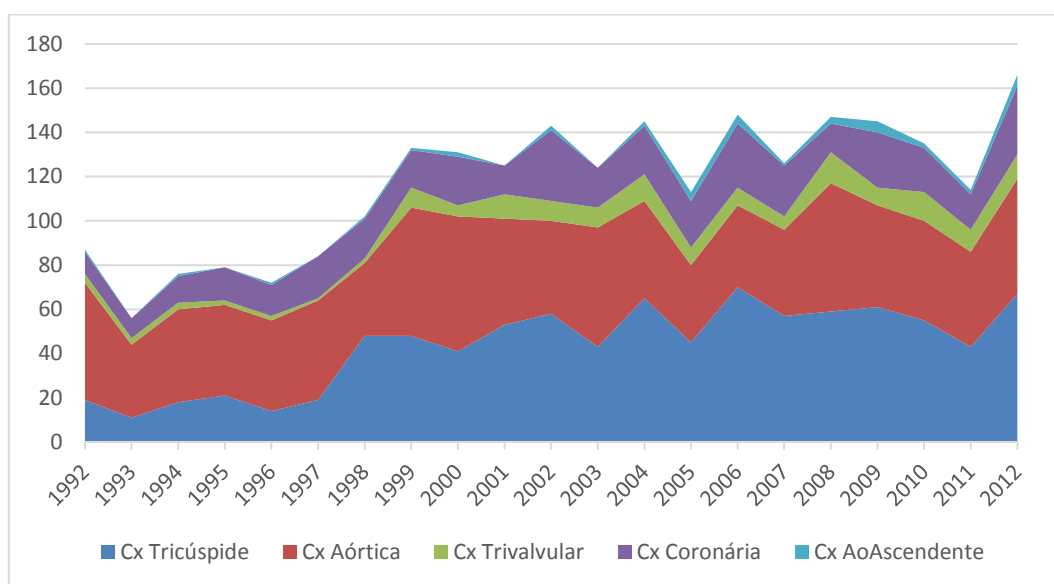


Figura 2-12. Evolução das cirurgias associadas à cirurgia mitral durante o período do estudo.

É interessante, também, constatar o aparecimento da cirurgia tri-valvular que era praticamente inexistente até ao final da década de 90, começando, desde então, a ser realizada com alguma frequência (10-14 casos/ano).

A associação da patologia tricúspide com a patologia mitral foi menosprezada nos primeiros anos, pois julgava-se que a correcção da patologia esquerda iria reduzir ou reverter o grau de hipertensão pulmonar, permitindo uma redução da sobrecarga do ventrículo direito e, por consequência, sobre a válvula tricúspide. Evidentemente que o contexto epidemiológico inicial, em que a patologia reumática era prevalente, obscurecia a importância do atingimento tricúspide funcional na medida em que o envolvimento reumático desta válvula não era assim tão infrequente. O aparecimento de alguns doentes, com regurgitação tricúspide significativa e disfunção ventricular direita, passados vários anos da cirurgia mitral, obrigou-nos, desde muito cedo, a olhar para esta válvula de uma forma não passiva. Deste modo, o nosso Serviço assumiu, naturalmente, uma política liberal na intervenção cirúrgica sobre esta válvula (essencialmente anuloplastia, com ou sem anel protésico), pois não acrescentava muito tempo à cirurgia e, em muitos casos, a reparação era feita com a aorta desclampada.

Actualmente, em consonância com as *guidelines*, intervimos nesta válvula quando a regurgitação é moderada/severa ($\geq 3+$) ou quando o anel tricúspide se encontra dilatado ($>40\text{mm}$ ou $>21\text{mm/m}^2$),¹⁹⁸ mesmo que a regurgitação seja pouco importante. Os números são reveladores desta “agressividade”: na primeira década do estudo, intervimos na válvula tricúspide em associação com a mitral em 292 doentes (14.6% das cirurgias) e, na segunda metade do estudo, em 623 doentes (27.4%, $p < 0.0001$).

No que diz respeito à associação com outras cirurgias, para além da tricúspide, é interessante verificar que não houve grandes mudanças quanto à cirurgia valvular aórtica e mitral concomitante, tendo-se esta associação mantido estacionária ao longo do tempo.

No entanto, a etiologia subjacente a ambas as válvulas diferiu, atendendo à época em questão. Na primeira “década”, o atingimento valvular, quer mitral quer aórtico, foi predominantemente reumático. Já na segunda “década”, foi o envolvimento degenerativo de ambas as válvulas, e também o envolvimento funcional mitral no contexto de doentes com estenose aórtica severa cálcica, que sobreveio. Este último

aspecto reveste-se de alguma importância, pois constatou-se que doentes com regurgitação mitral moderada, no contexto de patologia aórtica severa com necessidade de intervenção cirúrgica, não melhoraram o seu grau de regurgitação mitral quando se interveio, apenas, na válvula aórtica. Desenvolveu-se e publicou-se um trabalho sobre este tema que irá ser apresentado em capítulo próprio.¹⁹⁹

2.5.3 Mudanças no perfil do “doente mitral cirúrgico” e no tipo de cirurgia valvular mitral

O perfil do doente mitral cirúrgico modificou-se nestes últimos 21 anos, não só na idade de apresentação à data da cirurgia e na etiopatogenia da doença mitral, mas também nas características clínicas e, nomeadamente, nas morbilidades coexistentes (Tabela 2-3).

O envelhecimento da população contribuiu para o aparecimento de doentes com maior grau de co-morbilidades e a experiência, adquirida ao longo do tempo, permitiu operar estes doentes de maior complexidade e risco cirúrgico.

A reparação de um elevado número de válvulas reumáticas, durante os primeiros anos, transformou-se numa solução de compromisso para o futuro, entre o Serviço e o doente, na medida em que a evolução da doença se tornaria praticamente inevitável e uma segunda cirurgia seria uma forte possibilidade, pois tratavam-se, geralmente, de mulheres jovens. Por este motivo, verificou-se uma diferença abissal entre o número de reoperações efectuadas nos dois períodos. O número de reoperações mitrais que implicaram uma re-esternotomia foi de 439, realizando-se mais de dois terços destas reoperações (n=310) no segundo período do estudo (OR:2.30; IC 1.86-2.84, p<0.0001).

O número total de reintervenções mitrais (antecedentes de cirurgia mitral por esternotomia ou toracotomia e/ou intervenção mitral percutânea) contabilizou-se em 649, durante o período total do estudo, tendo sido efectuadas 61.5% dessas reintervenções na segunda “década” (OR:1.50; CI 1.26-1.78, p<0.0001).

A “metamorfose” que o doente mitral cirúrgico sofreu com o decorrer do tempo foi consequência, em parte, das alterações epidemiológicas que se verificaram no país. O decréscimo da febre reumática, decorrente das melhorias socioeconómicas e da

utilização precoce de antibioterapia nas infecções estreptocócicas, aliado a um envelhecimento da população e modificação de hábitos alimentares, levaram a uma diminuição da patologia reumática e a um crescimento exponencial da patologia degenerativa e funcional mitral.

Tabela 2-3. Características clínicas dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral isolada ou em associação com outras patologias nas duas décadas do estudo.

Variáveis*	1ª Década N=2005	2ª Década N=2271	Valor P
Idade (anos)	53.7±13.8	60±13.1	<0.0001
Sexo feminino	1197 (59.7%)	1180 (52.0%)	<0.0001
NYHA III-IV	1247 (62.2%)	1344 (59.2%)	0.034
RAA	757 (37.8%)	485 (21.4%)	<0.0001
AVC/AIT	164 (8.2%)	167 (7.4%)	0.312
Embolismo periférico	52 (2.6%)	34 (1.5%)	0.012
Endocardite	105 (5.2%)	121 (5.3%)	0.894
EAM	66 (3.3%)	116 (5.1%)	0.003
Doença vascular periférica	30 (1.5%)	108 (4.8%)	0.015
Doença carotídea	24 (1.2%)	111 (4.9%)	<0.0001
Hipertensão arterial	147 (7.3%)	710 (31.3%)	<0.0001
Diabetes	99 (4.9%)	400 (17.6%)	<0.0001
DPOC	61 (3.0%)	197 (8.7%)	<0.0001
FA/Flutter auricular	908 (45.3%)	979 (43.1%)	<0.0001
Cx. cardíaca prévia (esternot.)	153 (7.6%)	347 (15.3%)	<0.0001
Cx. mitral prévia (esternot.)	129 (6.4%)	310 (13.7%)	<0.0001
Cx. urgência/ emergência	42 (2.1%)	48 (2.1%)	0.975

NYHA- New York Heart Association; RAA- reumatismo articular agudo/febre reumática; AVC- acidente vascular cerebral; AIT- acidente isquémico transitório; EAM- enfarte agudo do miocárdio; DPOC- doença pulmonar obstrutiva crónica; FA- fibrilhação auricular; Cx- cirurgia. * As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão, e as categóricas como número e percentagem.

As diferenças observadas nas características dos doentes, nestas últimas duas décadas, são o paradigma desta mudança. Foi notório o incremento de doentes com um perfil cardiovascular de risco (hipertensão arterial, doença vascular periférica/carotídea, diabetes, obesidade) encontrado na segunda metade do estudo. No entanto, não se verificaram grandes diferenças no número de doentes com historial de AVC/AIT prévio,

entre os dois períodos, mas, tal facto, deverá ser efeito da maior percentagem de doentes com fibrilhação auricular, associada à patologia reumática estenótica, prevalente no início do estudo. A diferença, estatisticamente significativa, na maior ocorrência de embolismo periférico, na primeira “década”, reforça estenexo causa/efeito.

Apesar de se terem operado doentes com um maior número de co-morbilidades na segunda “década”, é interessante constatar que os doentes se encontravam inicialmente mais sintomáticos (NYHA III-IV). Existem várias explicações para este facto: a primeira, poderá relacionar-se com o facto da patologia mitral estenótica estar normalmente associada a sintomas incapacitantes, à medida que a abertura valvular se vai reduzindo e/ou com a entrada dos doentes em fibrilhação auricular. Assim, era normal operar estes doentes em fase avançada da doença e muito sintomáticos; a segunda, poderá prender-se com a circunstância de se ter alcançado uma grande experiência na cirurgia mitral reconstrutiva ao longo do tempo, permitindo intervenções em fases mais precoces da doença, encontrando-se, os doentes, menos sintomáticos; por fim, as *guidelines* para intervenção cirúrgica também sofreram várias modificações ao longo destes anos, sendo as mais relevantes as que dizem respeito à cirurgia valvular mitral no doente assintomático. O conhecimento da existência de outros factores, tais como a disfunção²⁰⁰ e dilatação ventricular esquerda²⁰¹, tão ou mais importantes que a existência de sintomas (NYHA III e IV),²⁰² abriu as portas para realizar a cirurgia em doentes assintomáticos ou pouco sintomáticos.

As características ecocardiográficas variaram ao longo do tempo (Tabela 2-4), em função da diferente distribuição do tipo de patologia mitral predominante (reumática vs degenerativa).

De uma forma geral, as alterações fisiopatológicas condicionadas pela etiologia reumática, em que havia um elevado grau de componente estenótico, traduziam-se em corações com dimensões inferiores do VE, mas com aurícula esquerda marcadamente dilatada. A lesão estenótica protegia, de alguma forma, a função ventricular, em oposição com a sobrecarga de volume verificada na regurgitação isolada, que condicionava uma deterioração da função com a evolução para a cronicidade da doença. Consequentemente, operaram-se doentes com maior grau de disfunção sistólica na

última “década”, traduzida por uma fracção de ejeção inferior, comparativamente com o período inicial.

Tabela 2-4. Características ecocardiográficas (morfométricas) dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral isolada ou em associação com outras patologias nas duas décadas do estudo.

Variáveis*	1ª Década N=2005	2ª Década N=2271	Valor P
Regurgitação mitral (média)	2.60±1.36	3.38±0.94	<0.0001
Regurgitação aórtica (média)	1.23±1.39	1.27±1.37	0.362
Regurgitação tricúspide (média)	1.20±1.32	1.81±1.45	<0.0001
Fracção encurtamento (%)	31.4±7.7	30.9±7.8	0.078
Fracção ejeção (%)	57.3±9.9	54.4±7.2	<0.0001
VE sistólico (mm)	38.6±8.5	40.3±9.0	<0.0001
VE diastólico (mm)	58.9 ±9.5	61.1±10.5	<0.0001
Aurícula esquerda (mm)	57.4 ±11.6	54.9 ±11.0	<0.0001
PSAP (mmHg)	51.8±18.0	53.2 ±20.8	0.072

VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão.

De qualquer forma, não nos podemos esquecer das condições nefastas para o VE produzidas por uma estenose crítica da válvula mitral de longa data. O compromisso crónico do fluxo transmitral e do enchimento do VE também condicionam a sua disfunção, neste caso diastólica, em parte pela redução da *compliance* ventricular.¹²⁸

Os dados intra-operatórios observados durante o período contemplado na dissertação estiveram em concordância com as mudanças epidemiológicas já referidas (Tabela 2-5).

Todo o espectro patológico da patologia reumática, particularmente a fusão e calcificação comissural e a retracção do aparelho subvalvular, foram, fundamentalmente encontrados durante a primeira “década” ($p<0.0001$), enquanto a dilatação do *annulus*, a existência de prolapso dos folhetos (rotura e/ou alongamento de cordas tendinosas) e a calcificação do anel e folhetos, típicas da patologia degenerativa, foram prevalentes na segunda “década”.

Tabela 2-5. Características das lesões da válvula mitral observadas intraoperatoriamente durante as duas décadas do estudo.

Variáveis*	1ª Década N=2005	2ª Década N=2271	Valor P
Dilatação do <i>annulus</i>	731 (36.5%)	969 (42.7%)	<0.0001
Prolapso anterior	318 (15.9%)	450 (19.8%)	0.001
A1	52 (2.6%)	92 (4.1%)	0.009
A2	235 (11.7%)	319 (14.0%)	0.030
A3	87 (4.4%)	157 (6.9%)	<0.0001
Comissura anterior	60 (3.0%)	64 (2.8%)	0.711
Prolapso posterior	318 (15.9%)	623 (27.4%)	<0.0001
P1	33 (1.6%)	81 (3.6%)	<0.0001
P2	259 (12.9%)	509 (22.4%)	<0.0001
P3	44 (2.2%)	153 (6.7%)	<0.0001
Comissura posterior	33 (1.6%)	51 (2.2%)	0.160
Prolapso anterior + posterior	76 (3.8%)	179 (7.9%)	<0.0001
Rotura cordas tendinosas	304 (15.2%)	490 (21.6%)	<0.0001
Alongamento cordas tendinosas	207 (10.3%)	338 (14.9%)	<0.0001
Rotura músculo papilar	8 (0.4%)	13 (0.6%)	0.426
Retracção folheto posterior	220 (11.0%)	482 (21.2%)	<0.0001
Doença de Barlow	54 (2.7%)	96 (4.2%)	0.007
Fusão/retracção de cordas	763 (38.1%)	562 (24.7%)	<0.0001
Fusão comissural	1229 (61.3%)	900 (39.6%)	<0.0001
Calcificação			
Anel	104 (5.2%)	217 (9.6%)	<0.0001
Comissuras	429 (21.4%)	274 (12.1%)	<0.0001
Folhetos	257 (12.8%)	394 (17.3%)	<0.0001
Sinais de endocardite	83 (4.1%)	83 (3.7%)	0.419

* As variáveis são apresentadas como número e percentagem.

Não se observaram grandes mudanças, quanto à incidência da endocardite com indicação cirúrgica, nos últimos 21 anos. Este facto não deixa de ser desanimador, apesar de todo o desenvolvimento científico e tecnológico ocorrido nos tempos recentes, com antibióticos mais potentes e com maior especificidade. Podemos supor que o envelhecimento da população, a proliferação de dispositivos endovasculares e a realização de uma medicina cada vez mais interventiva, e, conseqüentemente, mais

invasiva, poderá estar na génese da estabilização da incidência da patologia infecciosa mitral ao longo do tempo.

O tipo de cirurgia valvular mitral realizada sofreu grandes alterações, como seria de esperar (Tabela 2-6). A realização de mais de 1100 cirurgias reparadoras em doentes com patologia reumática, nos primeiros anos do estudo, implicou que, parte destes, viesse a necessitar de uma nova intervenção, com o desenrolar da doença ou falência da reparação.

Tabela 2-6. Descrição das cirurgias mitrais realizadas durante as duas décadas do estudo.

Variáveis*	1ª Década N=2005	2ª Década N=2271	Valor P
Substituição valvular mitral	260 (13.0%)	586 (25.8%)	<0.0001
Reparação mitral (reumática)	1164 (58.0%)	574 (25.3%)	<0.0001
Reparação mitral (não reumática)	571 (28.5%)	1099 (48.4%)	<0.0001
Cx mitral + Cx valvular tricúspide	292 (14.6%)	623 (27.4%)	<0.0001
Cx mitral + Cx valvular aórtica	455 (22.7%)	495 (21.8%)	0.450
Cx mitral + Cx coronária	149 (7.4%)	250 (11.0%)	<0.0001
Cx mitral + Cx SAA	7 (0.3%)	30 (1.3%)	0.001
Cx mitral + outro procedimento	99 (4.9%)	143 (6.3%)	0.058
Tempo de internamento (dias)	9.7±8.2	9±7.2	0.008
Mortalidade hospitalar	38 (1.9%)	23 (1.0%)	0.015

Cx- cirurgia; SAA- substituição da aorta ascendente. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

Por conseguinte, o número de próteses implantadas na segunda “década” foi significativamente maior ($p < 0.0001$). Acresce, ainda, que a realização de plastias mitrais de etiologia não reumática aumentou, de uma “década” para a outra, em cerca do dobro. No que se refere à cirurgia mitral em associação com outras cirurgias, houve, de uma forma geral, um crescimento em todas as combinações mais encontradas, excepto na cirurgia mitral com cirurgia valvular aórtica associada que se manteve estacionária durante o período estudado, como já foi referido.

É importante salientar que, apesar da tendência crescente para operar doentes cada vez mais idosos, com maior número de co-morbilidades e com cirurgias previsivelmente mais complexas, a mortalidade diminuiu para quase metade da verificada na primeira “década” do estudo ($p = 0.015$). Fazemos uma pequena ressalva, para o facto de 1% da

mortalidade ocorrida na segunda metade do estudo corresponder à mortalidade global, abrangendo todo o tipo de cirurgias e incluindo, também, cirurgias associadas à válvula mitral e reoperações mitrais. Estes resultados reflectem não apenas uma melhoria dos cuidados intra-operatórios mas também um aprimoramento dos cuidados pós-operatórios.

O aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, aliada à vasta experiência adquirida ao longo do tempo, permitiu uma avaliação sistemática e mais célere das lesões encontradas durante a cirurgia, resultando numa simplificação de gestos ou mesmo evitando gestos desnecessários. A adopção, por todos os cirurgiões, de alguma estandardização nas técnicas cirúrgicas utilizadas, tais como a forma de implantação do anel ou implantação de cordas artificiais, permite que toda a equipa envolvida (cirurgião, ajudantes e instrumentista) consiga prever o “passo seguinte”, facilitando a execução técnica e reduzindo o tempo de isquémia.

O reconhecimento da curva de aprendizagem necessária a este tipo de cirurgia, particularmente na cirurgia reconstrutiva, é de suma importância e evidencia o elevado número de plastias realizadas em todo o tipo de etiologias.

Os cuidados prestados aos doentes, quer no período pós-operatório imediato, quer no decurso de todo o internamento, permitiram elevar ainda mais os resultados cirúrgicos. A permanência dos doentes numa unidade de cuidados intensivos, com pessoal próprio e especializado, assim como a criação de uma unidade de cuidados intermédios, contígua aos cuidados intensivos, desde o final de 2002, contribuiu, de forma cabal, para essa meta. A existência desta última unidade permite manter os doentes, que ainda necessitam de uma vigilância apertada, numa unidade apetrechada de meios de suporte invasivos, em caso de necessidade. A transferência para a enfermaria só é feita quando a estabilidade hemodinâmica, eléctrica e neurológica está garantida. É, também, importante salientar o contributo dado pela avaliação cardiológica pré-operatória, pois permite identificar *a priori* os doentes de risco e quais os parâmetros clínicos a que devemos estar mais atentos. Todavia, a melhoria que se verificou com o decorrer do tempo foi, para além do indicador da mortalidade. O tempo de internamento, que diminuiu quase em um dia ($p=0.008$) apesar da maior complexidade dos doentes operados na última década, é também reflexo da evolução dos cuidados prestados.

2.6 CIRURGIA RECONSTRUTIVA DA VÁLVULA MITRAL

2.6.1 Patologia não reumática

O número de cirurgias mitrais em válvulas não reumáticas aumentou, exponencialmente, ao longo do tempo e a realização de plastias, neste contexto, acompanhou essa tendência crescente. Nos últimos dez anos, o número de plastias realizadas foi o dobro das realizadas nos primeiros dez.

Não deixa de ser interessante observar que, desde muito cedo, a percentagem de reparação neste contexto foi muito elevada, acima dos 85% (Figura 2-13) e, apesar do aumento significativo em termos numéricos na última “década”, não houve grandes diferenças na percentagem anual de plastias mitrais realizadas, por ano, no decorrer do trabalho. A percentagem média de reparação de válvulas não-reumáticas, em doentes submetidos pela primeira vez a cirurgia da valvular mitral, foi de 93.8%, havendo um ano em que a percentagem de reparação atingiu mesmo os 100%.

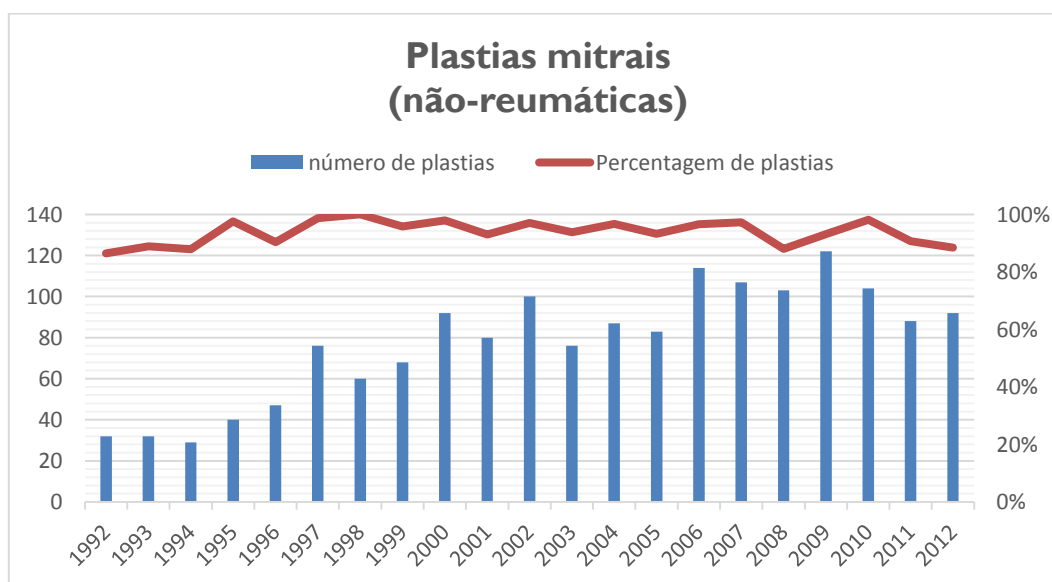


Figura 2-13. Evolução numérica e percentual global das reparações mitrais efectuadas em válvulas não-reumáticas (primeira cirurgia mitral) no decurso do estudo.

Estes dados revelam uma tendência pró-cirurgia reconstrutiva, que foi implementada desde muito cedo, e provavelmente catapultada pela experiência adquirida na reparação de válvulas reumáticas.

Não obstante, as técnicas de reparação da patologia não-reumática, mais particularmente da patologia degenerativa, seguiram desde o início os princípios delineados por Carpentier.

A percentagem de valvuloplastias realizadas na patologia não-reumática foi, em termos globais, mais elevada relativamente à patologia reumática. Como seria expectável, mais de 50% das reparações foram efectuadas em válvulas com alterações degenerativas do tipo doença mixomatosa ou doença fibroelástica. A patologia funcional (doença mitral isquémica ou na cardiomiopatia dilatada) e outras formas de patologia degenerativa (dilatação isolada do anel mitral, degenerescência cálcica) também tiveram taxas de reparação elevadas, acima dos 90% (Figura 2-14).

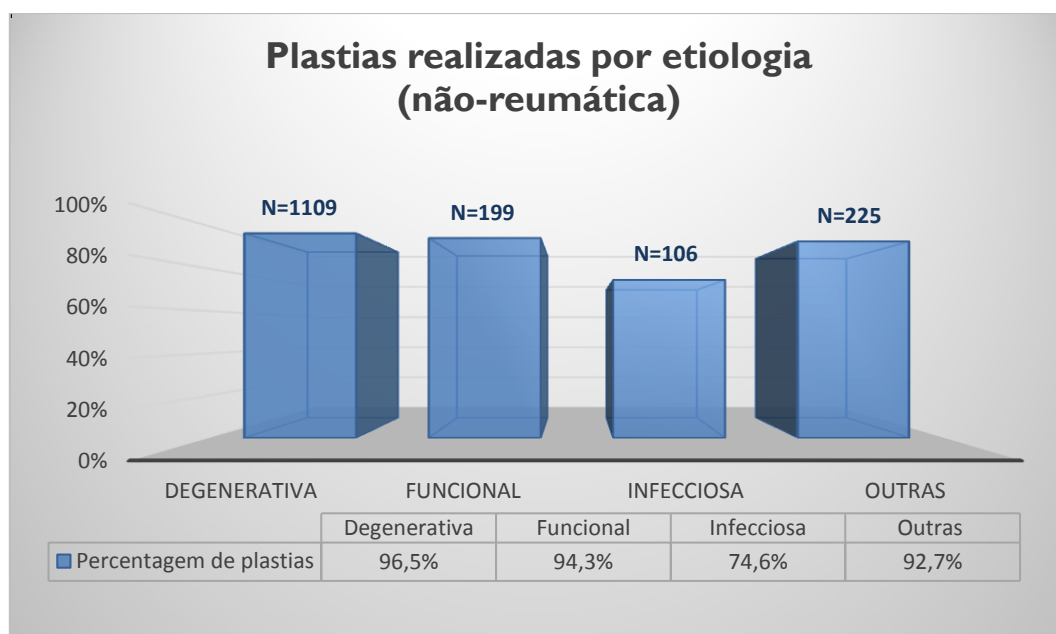


Figura 2-14. Valvuloplastias realizadas no período do estudo (número e percentagem) segundo a etiologia (não-reumática), em doentes sem cirurgia mitral prévia.

A patologia infecciosa foi aquela que apresentou menor percentagem de preservação, o que é compreensível pelo carácter destrutivo que esta doença assume e pela associação frequente com endocardite da válvula aórtica que termina, na maior parte das vezes,

com um substituto valvular (prótese ou homoenxerto aórtico). No entanto, ainda foi possível reparar mais de dois terços destas válvulas (74.6%).

Salienta-se a realização de um número significativo de reparações no contexto de patologia degenerativa sem prolapsos associados (225 doentes), em que muitas destas válvulas apresentavam apenas, como factor desencadeante para a regurgitação mitral, fibrose dos folhetos e dilatação do anel. Julgamos que a hipertensão arterial e a fibrilhação auricular também possam ter alguma influência na génese da regurgitação mitral neste contexto.

2.6.1.1 Etiologia degenerativa (doença fibroelástica ou doença mixomatosa)

Nos países desenvolvidos, o crescimento da etiologia degenerativa, como a causa mais frequente da doença da válvula mitral, tem sido notório e possibilitou, de alguma forma, o desenvolvimento de técnicas dirigidas à correcção das lesões que provocam incompetência valvular. A nossa amostra populacional, que engloba doentes oriundos de todo o país, é representativa dessa tendência.

No CCT foram realizadas 1149 cirurgias mitrais primárias (sem cirurgia mitral prévia) em doentes com patologia degenerativa, sob a forma de doença mixomatosa ou doença fibroelástica, tendo a grande maioria dos doentes associado algum grau de prolapso, de um ou ambos os folhetos. Aproximadamente 74% dos doentes tinham doença mixomatosa, desde uma forma mais fruste até a um envolvimento mais exuberante, como o caso da doença de Barlow clássica.

A tabela 2-7 evidencia as diferenças significativas que encontramos nas duas formas de apresentação da doença degenerativa.

Na população em estudo, os doentes com patologia fibroelástica são significativamente mais idosos que os portadores de doença mixomatosa, o que é consentâneo com a literatura internacional.²⁰³ Os primeiros doentes apresentam uma maior percentagem de co-morbilidades, associadas com o avançar da idade: doença coronária, hipertensão arterial, patologia aórtica degenerativa e diabetes. Estes doentes também se encontravam mais sintomáticos, com mais de metade dos doentes em classe III ou IV da NYHA na altura da cirurgia.

No caso da doença mixomatosa, o envolvimento do folheto posterior por prolapso esteve quase sempre presente (perto de 80% dos doentes), quer isoladamente, quer em conjugação com prolapso do folheto anterior. Relativamente à doença fibroelástica, foi raro encontrar envolvimento de ambos os folhetos e mais frequente encontrar um prolapso isolado do folheto anterior (31.4% vs 19.6%, $p<0.0001$). Em relação ao atingimento isolado do folheto posterior, não se verificaram diferenças entre os dois tipos (54.1% na doença fibroelástica vs 51.4% na doença mixomatosa, $p=0.383$).

Tabela 2-7. Características demográficas, ecocardiográficas e patológicas associadas à doença mitral mixomatosa e à doença fibroelástica.

Variáveis*	D. Mixomatosa N=735	D. Fibroelástica N=414	Valor P
Demográficas			
Idade (anos)	57.3±14.5	64.6±10.7	<0.0001
Sexo masculino	539 (73.3%)	185 (44.7%)	0.087
NYHA III-IV	316 (43.0%)	230 (55.6%)	<0.0001
Cirurgia cardíaca prévia	12 (1.6%)	16 (3.9%)	0.018
Patologia tricúspide (Reg≥2+)	98 (13.3%)	99 (23.9%)	<0.0001
Patologia valvular aórtica	56 (7.6%)	55 (13.3%)	0.002
Doença coronária	79 (10.7%)	87 (21.0%)	<0.0001
Hipertensão arterial	182 (24.8%)	129 (31.2%)	<0.0001
Diabetes	72 (9.8%)	99 (23.9%)	0.001
Fibrilhação auricular	177 (24.1%)	146 (35.3%)	<0.0001
Ecocardiográficas			
Reg tricúspide (média)	1.04±1.23	1.96±1.39	<0.0001
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	39.6±6.9	40.5±7.8	0.094
PSAP (mmHg)	47.5±17.8	50.8±17.5	<0.0001
Alterações anatómicas			
Dilatação do <i>annulus</i> mitral	536 (72.9%)	265 (64.0%)	0.002
Prolapso folheto anterior	336 (45.7%)	165 (39.9%)	0.079
Prolapso folheto posterior	568 (77.3%)	261 (63.0%)	<0.0001
Prolapso de ambos folhetos	191 (26.0%)	36 (8.7%)	<0.0001
Alongamento de cordas	329 (44.8%)	108 (26.1%)	<0.0001
Calcificação anel	18 (2.4%)	21 (5.1%)	0.018

NYHA- *New York Heart Association*; Reg- regurgitação; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

Também se constataram diferenças entre ambas quanto à causa do prolapso. Enquanto na doença mixomatosa cerca de metade (44.8%) dos casos apresentava alongamento de cordas, na doença fibroelástica, a grande maioria dos prolapsos, deveu-se à rotura de cordas, havendo apenas 26.1% dos doentes a apresentar prolapso por alongamento de cordas tendinosas. Esta ocorrência é perfeitamente perceptível pelo simples facto dos doentes serem mais idosos e, como tal, poderem estar sujeitos a alterações degenerativas desencadeadas por forças de cisalhamento, perpetuadas com o envelhecimento e que podem conduzir à rotura de cordas. É importante referir que, em muitos casos, se verificou a presença de um aparelho tendinoso muito fino e, hipoteticamente, mais susceptível à rotura. Cremos que a hipertensão arterial também possa ter algum efeito sinérgico desencadeador neste processo. Os doentes com doença fibroelástica apresentaram, com maior frequência, calcificação da válvula mitral.

É filosofia do Serviço intervir precocemente, antes do estabelecimento das consequências nefastas da regurgitação mitral severa crónica, como são os sintomas de insuficiência cardíaca, a disfunção e dilatação ventricular e o aparecimento de fibrilhação auricular e/ou hipertensão pulmonar severa. Salienta-se que, neste grupo de doentes, a taxa de reparação foi perto dos 99%, incluindo todo o espectro de lesões da doença degenerativa, desde a doença de Barlow até à doença fibroelástica e envolvimento de qualquer um dos folhetos ou mesmo de ambos, simultaneamente. A mortalidade desta sub-população foi de 0.8%.

As especificidades anátomo-patológicas dos dois tipos de doença degenerativa compeliram à utilização de diferentes técnicas para corrigir as lesões observadas em cada uma delas. A tabela 2-8 mostra as várias opções cirúrgicas (reparação e substituição) no tratamento de doentes com doença degenerativa mixomatosa e fibroelástica, assim como as diversas técnicas utilizadas na reparação valvular. Desde logo ressalta a diferença na utilização de anéis protésicos completos e o respectivo tamanho em cada uma das doenças. As válvulas mixomatosas reparadas eram globalmente maiores, com alargamento marcado do anel nativo e, desta forma, foram utilizados, mais frequentemente, anéis protésicos completos e de maiores dimensões ($p < 0.0001$). Não se verificaram diferenças quanto à mortalidade precoce (30 dias) entre ambas as doenças, mas a cirurgia realizada nas válvulas mixomatosas teve períodos de

clampagem aórtica significativamente mais longos, provavelmente relacionados com a maior complexidade na reparação destas válvulas.

Tabela 2-8. Descrição das técnicas cirúrgicas empregues na cirurgia mitral degenerativa (doença mixomatosa e doença fibroelástica).

Variáveis*	D. Mixomatosa N=735	D. Fibroelástica N=414	Valor P
Substituição por prótese	23 (3.1%)	17 (4.1%)	0.386
Reparação (técnicas)	712 (96.9%)	397 (95.9%)	0.386
Anel protésico completo	668 (90.9%)	334 (80.7%)	<0.0001
Tamanho do anel protésico (mm)	33.0±1.6	32.1±1.4	<0.0001
Anuloplastia parcial (posterior)	34 (4.6%)	59 (14.3%)	<0.0001
Ressecção FP	488 (66.4%)	202 (48.8%)	<0.0001
Cordas artificiais FA	230 (31.3%)	112 (27.1%)	0.124
Cordas artificiais FP	57 (7.8%)	24 (5.8%)	0.209
Encurtamento de cordas	35 (4.8%)	16 (3.9%)	0.470
Transposição de cordas	37 (5.0%)	14 (3.4%)	0.187
Plastia de deslizamento FP	46 (6.3%)	4 (1.0%)	<0.0001
Plicatura de prolapsos <i>minor</i>	24 (3.3%)	28 (6.8%)	0.006
Fusão comissural (<i>magic stitch</i>)	52 (7.1%)	36 (8.7%)	0.328
Encurtamento músculo papilar	36 (4.9%)	8 (1.9%)	0.012
Alferi (duplo orifício mitral)	9 (1.2%)	2 (0.5%)	0.213
Tempo CEC (min)	73.8±23.4	72.9±20.4	0.508
Tempo clamp aórtica (min)	46.0±14.4	42.4±15.6	<0.0001
Mortalidade global (30 dias)	9 (1.2%)	3 (0.7%)	0.424

FA- folheto anterior; FP- folheto posterior; CEC- circulação extra-corpórea; clamp- clampagem. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

A avaliação dos tempos operatórios no decorrer do trabalho, em particular o período de circulação extracorpórea (CEC) e o de clampagem aórtica, revelou que os tempos dispendidos para a realização da cirurgia reconstrutiva mitral se foi encurtando (Figura 2-15). Estes dados reflectem a importância da curva de aprendizagem neste tipo de cirurgia, na medida em que o desempenho cirúrgico, traduzido pelo maior número de reparações e pelo menor tempo necessário para as realizar, foi melhorando com o tempo.

A análise da mortalidade precoce na etiologia degenerativa mostrou que, das doze mortes que se verificaram nos 21 anos do estudo, sete ocorreram durante a primeira “década” e apenas cinco aconteceram na segunda (p=0.05). A mortalidade global nesta

etiologia no segundo período do estudo foi apenas de 0.6%, o que reforça, ainda mais, a importância da experiência adquirida com o decorrer do tempo.

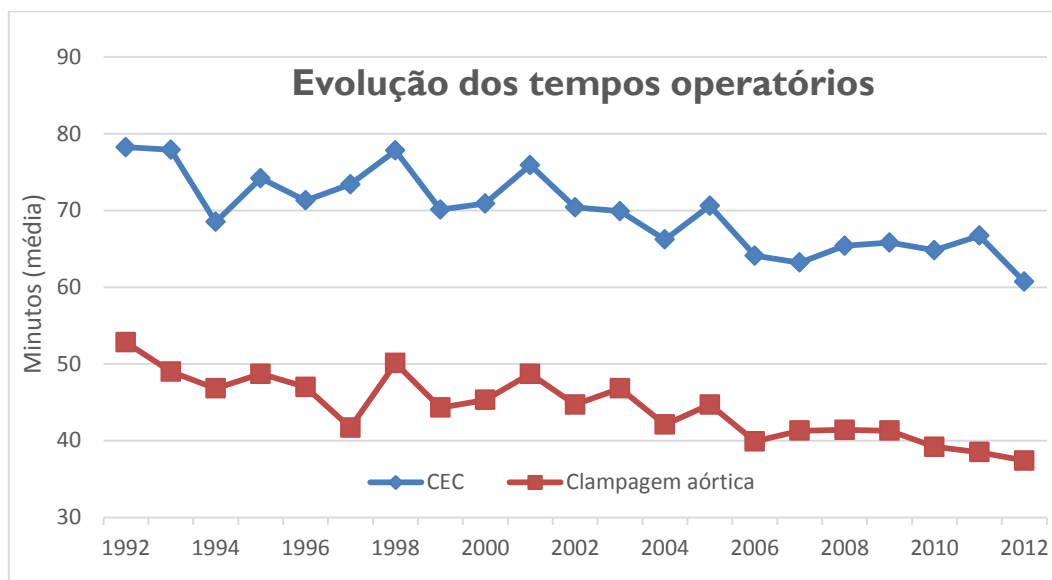


Figura 2-15. Gráfico ilustrativo da evolução dos tempos operatórios, Cirurgia mitral isolada na etiologia degenerativa. CEC- circulação extracorpórea.

2.6.1.2 Etiologia funcional (isquêmica ou secundária a cardiomiopatia dilatada)

A realização de cirurgia mitral, neste contexto, foi tida como proibitiva até ao aparecimento dos primeiros relatos de Bolling e colegas, em meados da década de 90, como já foi previamente referido.¹⁷⁰

A maioria da cirurgia mitral secundária ou funcional realizada no nosso Serviço (67.8%) foi feita na segunda “década”, o que também traduz uma mudança de atitude perante estes doentes (Figura 2-16).

A reparação deste tipo de válvulas está longe de ser consensual e é um facto que não existem dados prospectivos randomizados que demonstrem a superioridade desta técnica em relação à substituição por prótese. No entanto, a política do Serviço privilegiou, sempre que possível, a preservação da válvula mitral, para evitar as complicações previsíveis decorrentes de uma prótese valvular. Contudo, verificou-se, nos últimos anos, uma maior tendência para utilização de próteses ($p=0.014$).

Os doentes com regurgitação mitral funcional (RMF) apresentam algumas características individuais que os distinguem das demais etiologias, nomeadamente uma idade mais avançada (62.6 ± 11.4), maior número de factores de risco cardiovasculares e maior grau de disfunção ventricular esquerda.

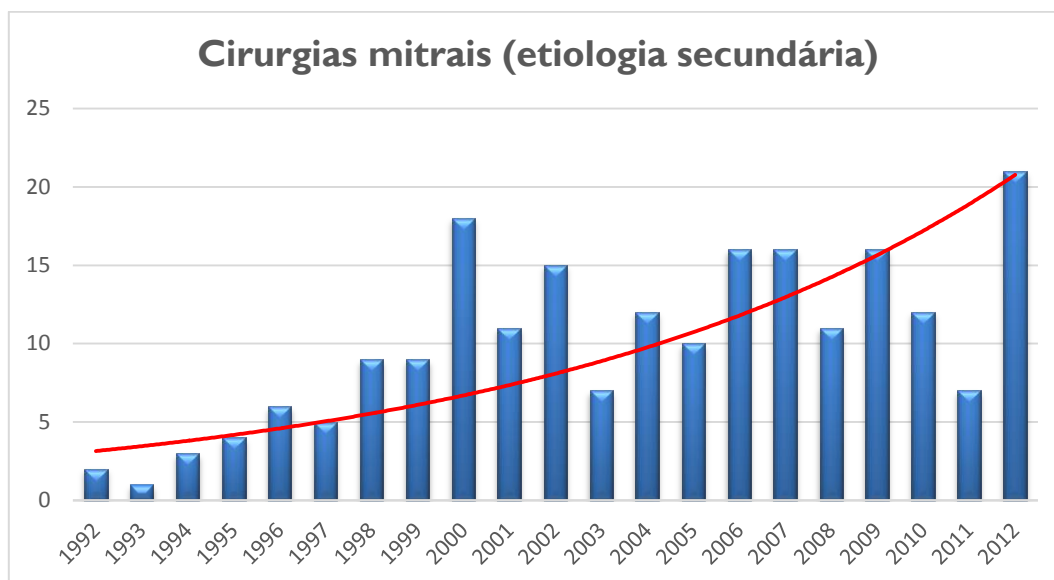


Figura 2-16. Evolução do número de cirurgias mitrais realizadas no contexto de etiologia mitral secundária ou funcional durante o período do estudo. A vermelho encontra-se a linha de tendência temporal, revelando uma clara tendência crescente.

Durante o período do estudo foram operados 211 doentes com RMF, dos quais 160 tinham RM isquémica e 51 RM por CMD (Tabela 2-9). Clinicamente, existem distinções relevantes, que importa mencionar: os doentes com RM isquémica eram mais idosos, com múltiplos factores de risco para doença coronária isquémica, história prévia de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e menos sintomas de insuficiência cardíaca que os doentes com CMD. Pelo contrário, os doentes com RM secundária a CMD apresentam alterações profundas na geometria cardíaca que revelam o componente miopático desta etiologia. As cavidades esquerdas encontravam-se severamente dilatadas, com diâmetros médios da aurícula superiores a 57mm, justificando a presença de fibrilhação auricular em sensivelmente 40% dos doentes. O diâmetro diastólico médio do VE foi de 72mm e o sistólico de 57mm, traduzindo ventrículos muito globosos e hipocontrácteis (fracção de encurtamento média – 20%).

Tabela 2-9. Características dos doentes com regurgitação mitral secundária ou funcional (regurgitação mitral isquémica ou secundária a cardiomiopatia dilatada).

Variáveis*	RM Isquémica N=160	RM 2 ^{ária} CMD N=51	Valor P
Demográficas			
Idade (anos)	63.5±10.9	59.7±12.3	0.038
Sexo masculino	119 (74.4%)	40 (78.4%)	0.558
NYHA III-IV	90 (56.3%)	34 (66.7%)	0.188
Cirurgia cardíaca prévia	7 (4.4%)	1 (2.0%)	0.018
Cirurgia urgente/emergente	19 (11.9%)	0 (0%)	0.010
Patologia tricúspide (Reg≥2+)	21 (13.1%)	14 (27.5%)	0.017
EAM prévio	111 (69.4%)	2 (3.9%)	<0.0001
Doença carotídea	15 (9.4%)	1 (2.0%)	0.082
Hipertensão arterial	78 (48.8%)	13 (25.5%)	0.003
Diabetes	68 (42.5 %)	12 (23.6%)	0.001
Fibrilhação auricular	25 (15.6%)	20 (39.2%)	0.001
Ecocardiográficas			
Reg mitral (média)	3.57±0.5	3.8±0.4	<0.0001
Reg tricúspide (média)	0.94 ±1.30	1.84±1.27	<0.0001
Diâmetro AE (mm)	49.3±11.4	57.2±17.1	0.005
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	44.9±9.5	57.1 ±9.9	<0.0001
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	62.4±1.4	72.0±10.7	<0.0001
PSAP (mmHg)	50.2±17.8	52.9±17.6	<0.0001
Fracção encurtamento (%)	28.9±8.8	20.8±6.6	<0.0001
Fracção ejeção (%)	47.6±13.4	35.0±11.1	<0.0001
Alterações anatómicas			
Dilatação do <i>annulus</i> mitral	119 (74.4%)	51 (100.0%)	<0.0001
Prolapso folheto anterior	48 (30.0%)	6 (11.8%)	0.009
Prolapso folheto posterior	17 (10.6%)	2 (3.9%)	0.145
Rotura do MP	16 (10.0%)	0 (0 %)	0.019
Alongamento do MP/cordas	21 (13.1 %)	0 (0%)	0.006
<i>Tethering</i> do folheto posterior	106 (66.3%)	28 (54.9%)	0.248
Afastamento dos MPs	24 (15.0%)	18 (35.3%)	0.091

RM- regurgitação mitral; CMD- cardiomiopatia dilatada; NYHA- New York Heart Association; Reg- regurgitação; EAM- enfarte agudo do miocárdio; AE- aurícula esquerda; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; MP- músculo papilar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

A presença de uma maior percentagem de regurgitação tricúspide funcional (em cerca de um terço dos doentes) mostra também, por um lado, o componente de disfunção

ventricular acentuada, por outro, a presença estatisticamente significativa de uma pressão pulmonar sistólica mais elevada. Detectaram-se algumas diferenças anatómicas entre as duas formas de RMF, como a presença de rotura do músculo papilar, naturalmente exclusiva da etiologia isquémica.

Todavia, é importante referir que a maioria dos casos de rotura ocorreu na primeira “década” do estudo (anos 90), o que poderá ser explicado pela estratégia mais agressiva de revascularização percutânea primária de urgência que se desenvolveu a partir do virar do século, reduzindo a incidência desta complicação mecânica do EAM.

A presença de dilatação do anel mitral nativo, em todos os doentes com CMD, está, provavelmente, relacionada com a dilatação marcada do VE e da aurícula esquerda.

A existência de prolapso de folhetos, que ocorreu fundamentalmente na RMI, teve várias causas, designadamente: a rotura do músculo papilar com envolvimento de vários conjuntos de cordas tendinosas, a fibrose do músculo papilar associada ao EAM que condicionou alongamento de cordas tendinosas e, por fim, a existência de alguns casos de “pseudo-prolapso” do folheto anterior causados pela falta de coaptação de ambos os folhetos, devido ao *tethering* excessivo do folheto posterior.

Embora as características dos doentes e das próprias lesões cardíacas sejam substancialmente diferentes entre ambas as etiologias pertencentes ao grupo da RMF, a verdade é que o tratamento cirúrgico não diferiu muito entre elas. Não se verificaram diferenças quanto à percentagem de reparações mitrais entre os grupos (92.2 % na CMD e 95.0 % na RMI, $p=0.386$). Mesmo dentro das reparações, não existiram grandes disparidades nos procedimentos utilizados para a preservação da válvula. Globalmente, quase todas as plastias tiveram alguma forma de anuloplastia, quer completa, quer parcial (apenas do anel posterior). No entanto, nos doentes com CMD implantaram-se, percentualmente, mais anéis completos enquanto na isquémica realizaram-se mais anuloplastia parciais (Tabela 2-10).

Os anéis protésicos utilizados na RMF foram significativamente menores que os utilizados na patologia degenerativa, com um tamanho médio a rondar os 30mm. Os doentes com CMD tiveram, com maior frequência, outras cirurgias valvulares, nomeadamente tricúspide e aórticas associadas. Contrariamente, os doentes com

patologia isquêmica tiveram, como esperado, cirurgia coronária associada na grande maioria dos casos.

Apesar do pequeno número de próteses implantadas neste grupo de doentes, existiram vários factores que se relacionaram com a opção de substituição valvular mitral, dos quais se salientam: sintomas de classe III-IV da NYHA ($p=0.017$); patologia tricúspide associada ($p<0.0001$); existência de calcificação ($p=0.001$); antecedentes de cirurgia mitral ($p=0.001$); dilatação da aurícula esquerda ($p=0.018$); *tethering* excessivo (0.069) e fibrilhação auricular (0.098).

Tabela 2-10. Descrição das técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento da regurgitação mitral secundária ou funcional.

Variáveis*	RM Isquémica N=160	RM 2 ^{ária} CMD N=51	Valor P
Substituição por prótese	8 (5.0%)	4 (7.8%)	0.445
Reparação (técnicas)	152 (95.0%)	47 (92.2%)	0.386
Anel protésico completo	45 (29.6%)	32 (68.1%)	<0.0001
Tamanho do anel protésico (mm)	30.5±1.9	31.4±2.3	<0.0001
Anuloplastia parcial (posterior)	107 (70.4%)	15 (31.9%)	<0.0001
Ressecção folheto posterior	4 (2.6%)	1 (2.1%)	0.821
Cordas artificiais FA	21 (13.8%)	5 (10.6%)	0.521
Encurtamento de cordas	5 (3.3%)	0 (0%)	0.200
Fusão comissural (<i>magic stitch</i>)	12 (7.9%)	2 (4.2%)	0.366
Encurtamento músculo papilar	10 (6.6%)	0 (0%)	0.066
Outras cirurgias			
Plastia tricúspide	7 (4.4%)	10 (19.6%)	0.001
Cirurgia valvular aórtica	14 (8.8%)	22 (43.1%)	<0.0001
Cirurgia coronária	126 (78.8%)	5 (9.8%)	<0.0001
Mortalidade 30 dias	9 (5.6%)	0 (0%)	0.083

RM- regurgitação mitral; CMD- cardiomiopatia dilatada; FA- folheto anterior. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

A mortalidade verificada ocorreu, fundamentalmente, durante o primeiro período do estudo, chegando a atingir os 8.8%, na sequência, sobretudo, de situações de cirurgia de emergência/urgência, por regurgitação mitral aguda no contexto de rotura do músculo

papilar pós-EAM ($p < 0.0001$). Na segunda “década” do estudo, a mortalidade foi apenas de 2.2% ($p = 0.024$), resultado do menor número de complicações mecânicas pós-EAM que ocorreram durante esta fase, reflectindo, também, uma melhoria dos cuidados peri-operatórios desta delicada população. Estes últimos dados são reflexo dos resultados da cirurgia em doentes com RMI crónica (verdadeira regurgitação mitral funcional), enquanto que os da primeira década, correspondem a uma entidade completamente distinta, que é a RMI aguda. O facto de não se ter verificado qualquer morte no grupo de CMD tem que ser visto com alguma cautela, pois trata-se de um grupo de doentes de alto risco, apesar destes resultados poderem não espelhar esse facto. O pequeno número de doentes pode ser uma das razões para a ausência de eventos.

2.6.1.3 Etiologia infecciosa

A patologia infecciosa mitral com necessidade de cirurgia tem-se mantido estacionária ao longo do tempo, apesar de se ter verificado um aumento estatisticamente significativo no número de doentes operados com endocardite activa na última “década” do estudo (41.2% na primeira “década” vs 58.8% na segunda “década”, $p = 0.015$).

A reparação neste contexto é influenciada por um elevado número de factores, na medida em que a intensidade e a forma de atingimento da válvula mitral são altamente variáveis e dependentes do microorganismo responsável, da brevidade do início da antibioterapia dirigida e, também, das características individuais do doente em questão (se é imunodeprimido, insuficiente renal ou diabético). Por este motivo, as técnicas utilizadas nesta etiologia apresentam detalhes muito específicos que visam, sempre que possível, o desbridamento exaustivo do material infectado e a restauração da continuidade anatómica normal. No entanto, a manutenção escrupulosa de cada um destes princípios implica, por vezes, sacrificar parcialmente o outro, de forma a poder preservar a válvula.

Os doentes com endocardite da válvula mitral distinguem-se dos demais com outras patologias mitrales por serem mais novos (51.9 ± 16.2 anos), com predomínio do sexo masculino (73% dos doentes), pela maior incidência de fenómenos embólicos

periféricos (8.6%), maior insuficiência renal pré-operatória (18.8%) e, também, pelo carácter urgente/emergente da cirurgia (15.3%).

Da mesma forma, existem diferenças entre os doentes que se apresentaram para cirurgia mitral com e sem endocardite activa. Os doentes que se encontravam com endocardite activa encontravam-se mais sintomáticos ($p=0.011$), com maior incidência de embolismo periférico ($p=0.021$), de diabetes ($p=0.008$), com carácter urgente da cirurgia ($p<0.001$) e endocardite da válvula aórtica associada ($p=0.015$).

Apesar da dificuldade técnica na reparação de válvulas infectadas e na imprevisibilidade das lesões que se vão encontrar, a plastia mitral foi o método preferencial de tratamento da endocardite mitral ao longo do período do estudo (Figura 2-17).

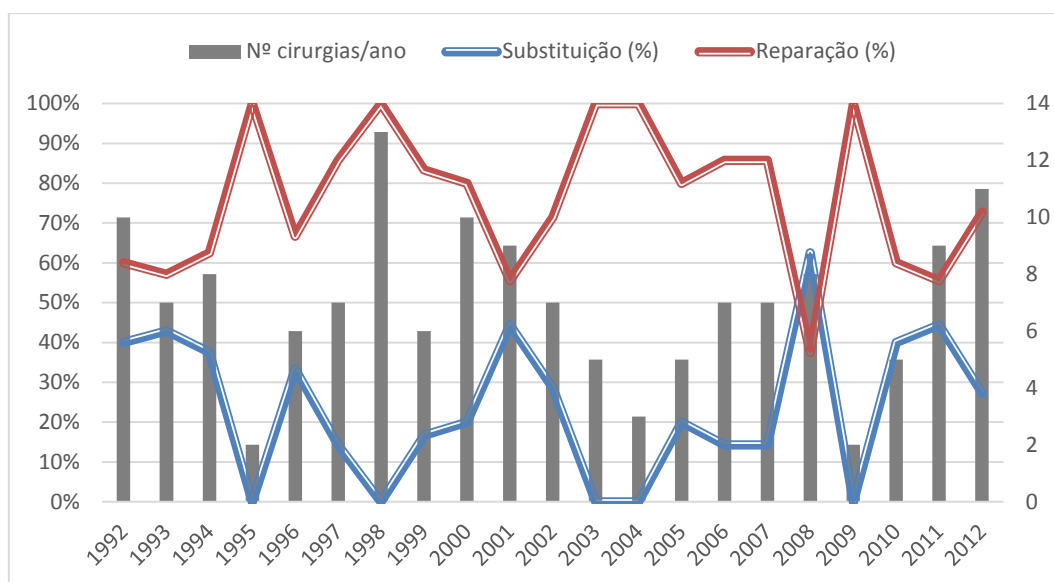


Figura 2-17. Evolução do número de cirurgias mitrais de etiologia infecciosa.

Relação das reparações e substituições valvulares mitrais efectuadas neste contexto, no decurso do estudo. Foram apenas incluídas endocardites nativas.

Embora não tenha tido a expressão acentuada, como no caso da patologia degenerativa, em que 97% das válvulas mitrais foram reparadas independentemente dos folhetos envolvidos, foi possível preservar mais de dois terços da patologia mitral infecciosa (74.6%). É interessante verificar a existência de alguma estabilidade, ao longo do tempo, na percentagem dos procedimentos, com uma utilização claramente superior da conservação valvular, em detrimento da substituição. Houve períodos em que foi

possível reparar todos os casos de endocardite nativa que surgiram e apenas em 2008, essa tendência “dominadora” foi quebrada.

As vantagens teóricas, em preservar válvulas infectadas ou com lesões infligidas pela infecção, dizem respeito, essencialmente, à não utilização de material protésico em terreno infeccioso e com potencial de infectar qualquer substituto valvular que lá seja implantado. Adicionalmente, poderão evitar as outras complicações já descritas associadas às próteses valvulares (tromboembólicas, hemorrágicas).

Verificaram-se diferenças significativas entre os doentes em que foi possível preservar a válvula mitral e aqueles a quem a válvula teve que ser substituída (Tabela 2-11).

Tabela 2-11. Características pré-operatórias dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral (reparação vs substituição) na patologia infecciosa.

Variáveis*	Reparação N=106	Substituição N=36	Valor P
Demográficas			
Idade (anos)	51.2±17.2	53.1±13.9	0.487
Sexo masculino	76 (71.7%)	27 (75.0%)	0.752
NYHA III-IV	54 (50.9%)	27 (75.0%)	0.004
AVC/AIT prévio	6 (5.6%)	5 (13.8%)	0.053
Endocardite activa	46 (43.4%)	22 (61.1%)	0.020
Insuficiência renal	10 (9.4%)	17 (47.2%)	0.001
Fibrilhação auricular	10 (9.4%)	8 (22.2%)	0.003
Patologia aórtica associada	30 (27.8%)	10 (27.7%)	0.946
Ecocardiográficas			
Regurgitação mitral (grau)	3.84±0.41	3.85±0.49	0.870
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	40.4±8.1	38.8±11.1	0.471
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	64.2±9.4	69.5±10.3	0.047
Aurícula esquerda (mm)	52.4±8.1	56.3±9.7	0.095
Fracção de encurtamento (%)	37.0±6.7	38.4±8.5	0.429
PSAP (mmHg)	54.0±20.7	61.8±23.4	0.080

NYHA- *New York Heart Association*; AVC/AIT- acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem. Foram excluídas as endocardites protésicas.

Globalmente, não houve diferenças relativas à idade e à distribuição do sexo entre os grupos. No entanto, os doentes submetidos a substituição valvular mitral apresentavam-se mais sintomáticos, tinham história prévia de acidente vascular cerebral e antecedentes de cirurgia cardíaca prévia. A prevalência de endocardite activa, de disfunção renal pré-operatória (creatinina > 2mg/dl) e de fibrilhação auricular também foi mais elevada neste grupo de doentes. Podemos, de alguma forma, inferir que estes doentes representavam uma população de maior risco cirúrgico e, nesse sentido, a escolha pela substituição poderá ter sido uma abordagem mais directa e rápida de tratar a doença. Apesar de não haver grandes disparidades nos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos, os doentes submetidos a reparação apresentaram, tendencialmente, menores dimensões das cavidades cardíacas, nomeadamente do VE (diastólico) e da aurícula esquerda. A pressão pulmonar sistólica estimada também foi em média menor no grupo da plastia, apesar de não se ter verificado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A avaliação das lesões encontradas durante o acto operatório fornece-nos dados interessantes quanto à previsibilidade da reparação da válvula mitral (Tabela 2-12).

Tabela 2-12. Características operatórias dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral (reparação vs substituição) na patologia infecciosa.

Variáveis**	Reparação N=106	Substituição N=36	Valor P
Operatórias			
Dilatação do <i>annulus</i> mitral	44 (41.5%)	7 (18.2%)	0.004
Prolapso folheto anterior	43 (40.6%)	14 (38.8%)	0.910
Prolapso folheto posterior	47 (44.3%)	6 (16.7%)	0.001
Rotura de cordas	59 (55.6%)	13 (36.1%)	0.035
Alongamento de cordas	6 (5.6%)	3 (8.3%)	0.644
Calcificação mitral	5 (4.7%)	2 (5.5%)	0.974
Sinais macroscópicos infecção*	89 (83.9%)	30 (83.3%)	0.961
Outras lesões	25 (23.6%)	14 (38.8%)	0.044
Tempo CEC (min)	69.2±23.2	71.5±26.9	0.559
Tempo clamp aórtica (min)	42.1±18.9	42.1±21.3	0.994
Mortalidade 30 dias	3 (2.8%)	3 (5.6%)	0.401

CEC- circulação extracorpórea. * Vegetações, abscessos, perfuração de folheto, sinais inflamatórios de cordas rotas e/ou folhetos. ** As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem. Foram excluídas as endocardites protésicas.

Enquanto que a presença de um prolapso posterior se relacionou claramente com a valvuloplastia, a existência de um prolapso anterior não se associou com nenhuma das escolhas cirúrgicas. A presença de rotura de cordas, frequentemente associada ao prolapso posterior, também revelou uma forte associação com a plastia mitral.

Não se constataram grandes diferenças entre os tempos operatórios das duas técnicas cirúrgicas. Já quanto à mortalidade aos 30 dias, o grupo da substituição teve uma mortalidade de 5.6% e o da reparação de 2.8% ($p=0.401$). Apesar desta diferença percentual, não podemos atribuí-la à técnica cirúrgica, na medida em que o grupo da substituição apresentava múltiplos factores de risco que o tornavam mais susceptível de ter uma mortalidade aumentada, independentemente da opção cirúrgica.

Salienta-se a percentagem elevada de endocardites em que não se conseguiu isolar o germen responsável (perto de 50% dos casos). Os microorganismos encontrados mais frequentemente pertenceram ao género *streptococcus* e *staphylococcus*.

2.6.2 Patologia reumática

A incidência da plastia mitral nas válvulas reumáticas tem acompanhado a tendência decrescente da patologia reumática ao longo do tempo (Figura 2-18).

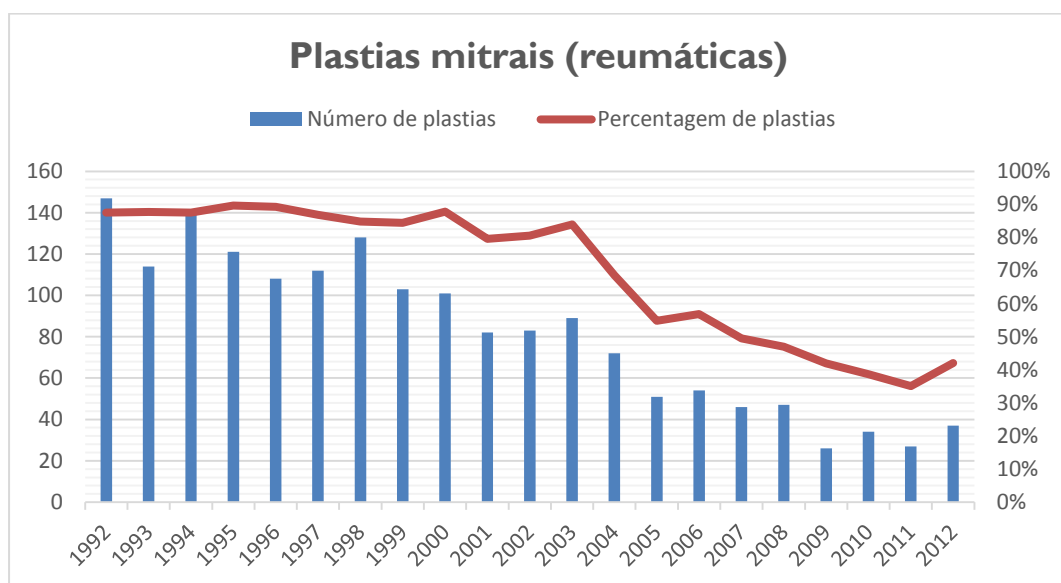


Figura 2-18. Evolução numérica e percentual global das reparações mitrais efectuadas em válvulas reumáticas. Estão incluídas reoperações mitrais.

No entanto, esta constatação tem de ser interpretada à luz de outros acontecimentos que acompanharam e influenciaram essa mesma redução percentual: a diminuição da patologia mitral reumática primária, como forma inicial de apresentação; o surgimento de casos de reoperação por evolução da doença ou por falência da plastia e o desenvolvimento e a disseminação de técnicas percutâneas (valvuloplastia mitral por balão nas válvulas estenóticas) remeteram para cirurgia, válvulas mais dismórficas e calcificadas, com menor probabilidade de reparação.

É interessante verificar que o aumento do número de substituições se deu, em paralelo, com o crescimento do número de reoperações (Figura 2-19). Actualmente, cerca de 25% dos doentes, com patologia mitral reumática, submetidos a cirurgia, têm antecedentes de cirurgia mitral prévia e esta ocorrência reflecte-se, como seria de esperar, no incremento do número de substituições valvulares e, naturalmente, na diminuição do número de reparações.

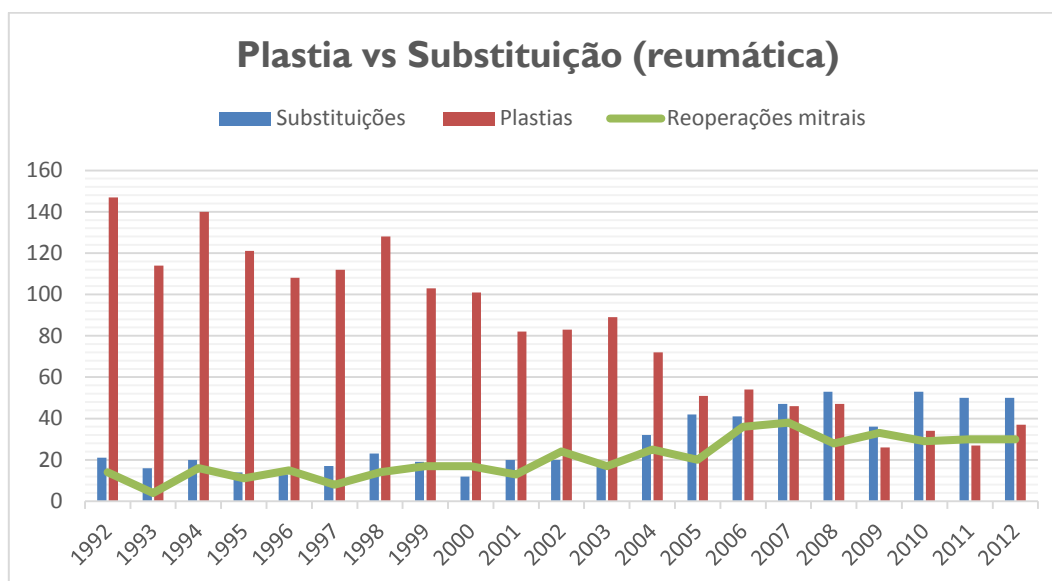


Figura 2-19. Relação da evolução das técnicas cirúrgicas (substituição vs plastia) com o aparecimento das reoperações mitrais na etiologia reumática.

Por conseguinte, a redução da percentagem de valvuloplastias mitrais reumáticas é polifactorial. Para além dos factores supracitados, a idade mais avançada dos doentes com patologia mitral reumática nos últimos dez anos (média de idade de 52.2 ± 12.9 vs

58.8±12.7 anos, $p<0.0001$), poderá, também, ter influenciado essa tendência decrescente.

A tabela 2-13 evidencia as características pré-operatórias mais relevantes e distintivas entre os doentes que foram submetidos a cirurgia reparadora e aqueles submetidos a cirurgia de substituição valvular mitral por prótese.

Tabela 2-13. Características demográficas e ecocardiográficas dos doentes submetidos a reparação valvular mitral ou substituição por prótese na patologia reumática.

Variáveis*	Reparação N=1722	Substituição N=622	Valor P
Demográficas			
Idade (anos)	53.1±13.6	60.5±10.6	<0.0001
Sexo masculino	385 (22.4%)	185 (29.7%)	<0.0001
NYHA III-IV	1080 (62.7%)	476 (76.5%)	<0.0001
Cirurgia mitral prévia	171 (9.9%)	239 (38.4%)	<0.0001
Doença carotídea	12 (0.7%)	21 (3.4%)	0.005
Hipertensão arterial	172 (10.0%)	129 (20.7%)	<0.0001
Diabetes	90 (5.2%)	122 (19.6%)	<0.0001
DPOC	63 (3.7%)	68 (10.9%)	<0.0001
Fibrilhação auricular	903 (52.4%)	419 (67.4%)	<0.0001
Ecocardiográficas			
Predomínio estenose	990 (57.5%)	219 (35.2%)	<0.0001
Predomínio regurgitação	269 (15.6%)	83 (13.3%)	0.173
Lesão mista	463 (26.9%)	320 (51.4%)	<0.0001
Regurgitação mitral (grau)	2.24±1.28	2.82±1.06	<0.0001
Regurgitação tricúspide (grau)	1.54±1.39	2.3±1.38	<0.0001
Fracção de encurtamento (%)	34.3±6.9%	34.1±7.2%	0.627
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	37.1±8.0	35.5±7.5	0.002
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	56.2±9.4	53.5±8.9	<0.0001
Aurícula esquerda (mm)	56.9±10.9	60.4±11.4	<0.0001
Área valvular mitral (mm)	1.2±0.47	1.2±0.50	0.963
PSAP (mmHg)	50.9±16.3	60.1±16.1	<0.0001

NYHA- *New York Heart Association*; DPOC- doença pulmonar obstrutiva crónica; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

É possível constatar que cada uma das técnicas cirúrgicas se associou a determinadas características, quer do próprio doente, nomeadamente, a idade, a existência de co-

morbilidades, a sintomatologia, alterações morfo-funcionais cardíacas, quer da válvula mitral, como o tipo de lesão mais comum (estenose, regurgitação e lesão mista).

Os doentes submetidos a substituição valvular mitral eram, de uma forma geral, mais idosos, mais sintomáticos, com antecedentes de cirurgia mitral prévia e com mais co-morbilidades, incluindo maior prevalência de fibrilhação auricular.

A tabela 2-14 revela as particularidades anatómicas observadas durante a cirurgia, atendendo às diferentes técnicas cirúrgicas (reparação vs substituição). É interessante verificar que determinadas lesões estruturais, como o prolapso (anterior e/ou posterior) e a dilatação do *annulus* mitral (vulgarmente associadas à patologia degenerativa) se relacionaram com uma maior preservação da válvula.

Tabela 2-14. Características operatórias dos doentes e das válvulas mitrais associadas à reparação valvular mitral e substituição por prótese na patologia reumática.

Variáveis**	Reparação N=1722	Substituição N=622	Valor P
Operatórias			
Dilatação do <i>annulus</i> mitral	419 (24.3%)	37 (5.9%)	<0.0001
Prolapso folheto anterior	112 (6.5%)	14 (2.3%)	<0.0001
Prolapso folheto posterior	24 (1.4%)	1 (0.2%)	0.010
Rotura de cordas	27 (1.6%)	6 (1%)	0.281
Alongamento de cordas	65 (3.8%)	5 (0.8%)	<0.0001
Fusão/retracção de cordas	857 (49.8%)	464 (74.6%)	<0.0001
Fusão comissural	1568 (91.1%)	538 (86.5%)	0.300
Calcificação anel	62 (3.6%)	189 (30.4%)	<0.0001
Calcificação comissural	471 (27.4%)	224 (36.0%)	<0.0001
Calcificação folhetos	223 (13.0%)	362 (58.2%)	<0.0001
Mobilidade reduzida do FA	33 (1.9%)	333 (53.5%)	<0.0001
Score reumático*	7.17±1.38	9.86±1.39	<0.0001
Tempo CEC (min)	62.7±25.08	81.5±30.5	<0.0001
Tempo clamp aórtica (min)	36.2±18.2	51.1±19.9	<0.0001
Mortalidade 30 dias	13 (0.8%)	9 (1.4%)	0.118

FA- folheto anterior; CEC- circulação extracorpórea. * Score reumático intra-operatório. ** As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

Pelo contrário, as lesões que condicionaram um maior dismorfismo valvular, como a fusão e retracção de cordas tendinosas e a presença de calcificação nos diversos constituintes do aparelho valvular, típicos do envolvimento reumático, associaram-se, como seria de esperar, à implantação de uma prótese.

É importante enfatizar que o grau de complexidade na reparação de válvulas com um componente puro de estenose é completamente distinto daquelas válvulas com apenas regurgitação mitral. Estas últimas exigem uma grande experiência na reparação deste tipo de patologia e devem ser reservadas para os cirurgiões com maior volume cirúrgico, de forma a permitir uma maior probabilidade de reparação com sucesso. A diminuição da patologia reumática primária em Portugal condiciona uma menor exposição desta patologia aos jovens cirurgiões, o que dificulta a curva de aprendizagem exigível para adquirir experiência na reparação deste tipo de válvulas.

As diferenças observadas, entre os doentes submetidos a cirurgia de substituição ou de reparação, permite-nos extrapolar um perfil associado a cada uma das técnicas. De um modo geral, os doentes a quem a válvula mitral foi substituída eram mais idosos, em maior percentagem do sexo masculino, encontravam-se mais sintomáticos e tinham mais co-morbilidades, comparativamente aos submetidos a reparação. Salienta-se que 67.4% dos doentes submetidos a substituição se encontravam em fibrilhação auricular, o que traduz alguma cronicidade da doença. Metade destes doentes apresentava um componente misto de doença mitral (estenose e regurgitação), com dimensões, substancialmente maiores da aurícula esquerda e menores do VE.

Cerca de 82% das válvulas com estenose pura foram reparadas, assim como aproximadamente 77% das válvulas com regurgitação pura também foram preservadas. Estes números incluem doentes com cirurgia mitral prévia, o que significa que a taxa de reparação mitral “primária” ainda foi mais elevada. Nos trabalhos parcelares relativos à patologia reumática iremos demonstrar estas diferenças.

O grau de hipertensão pulmonar é incomparavelmente superior no grupo dos doentes submetidos a substituição, outro dado igualmente sugestivo de uma doença de longa evolução e/ou de maior gravidade.

Como expectável, verificaram-se grandes disparidades na avaliação intra-operatória das válvulas que foram reparadas daquelas que seguiram para substituição. A maioria das

válvulas substituídas exibiu sinais de um envolvimento reumático maior e mais severo, com intensa fusão e retracção de cordas tendinosas, pouca maleabilidade do folheto anterior e uma maior infiltração por calcificação dos vários elementos do complexo mitral (anel, folhetos e comissuras). A avaliação *in loco* destas válvulas mostrou *scores* reumáticos (intra-operatórios) mais elevados. Este *score* será avaliado e explicado em detalhe em capítulo próprio.

O perfil típico do doente submetido a reparação de uma válvula mitral reumática, enquadra-se naquele, já mencionado na descrição do “doente mitral cirúrgico” da primeira década.

2.7 SUBSTITUIÇÃO VALVULAR MITRAL E REOPERAÇÕES MITRAIS

2.7.1 Substituição valvular mitral

O número de substituições valvulares mitrais por próteses tem vindo a aumentar, gradualmente, ao longo destes últimos 20 anos (Figura 2-20), apesar de na nossa população de doentes representar anualmente, em média menos de 9% da cirurgia valvular mitral primária (sem antecedentes de cirurgia mitral prévia).

Verificou-se um incremento de 9% para 15.7% na segunda “década” ($p < 0.0001$). No entanto, este valor engloba todo o tipo de patologia mitral e poderá reflectir a idade mais avançada dos doentes operados neste período, assim como a intervenção em patologias menos intervencionadas na primeira “década” do trabalho, como a funcional, em que a vantagem da reparação não é tão consensual, como já foi referido.

A opção de substituição da válvula mitral, por um substituto protésico, é influenciada por uma miríade de factores, muitos deles intimamente ligados com a impossibilidade de reparar a válvula. Consequentemente, a experiência do cirurgião na reparação, a complexidade das lesões encontradas operatoricamente, a previsibilidade da preservação da válvula atendendo à etiologia em causa, assim como a durabilidade prevista da própria reparação, podem motivar a decisão pela implantação de uma prótese.

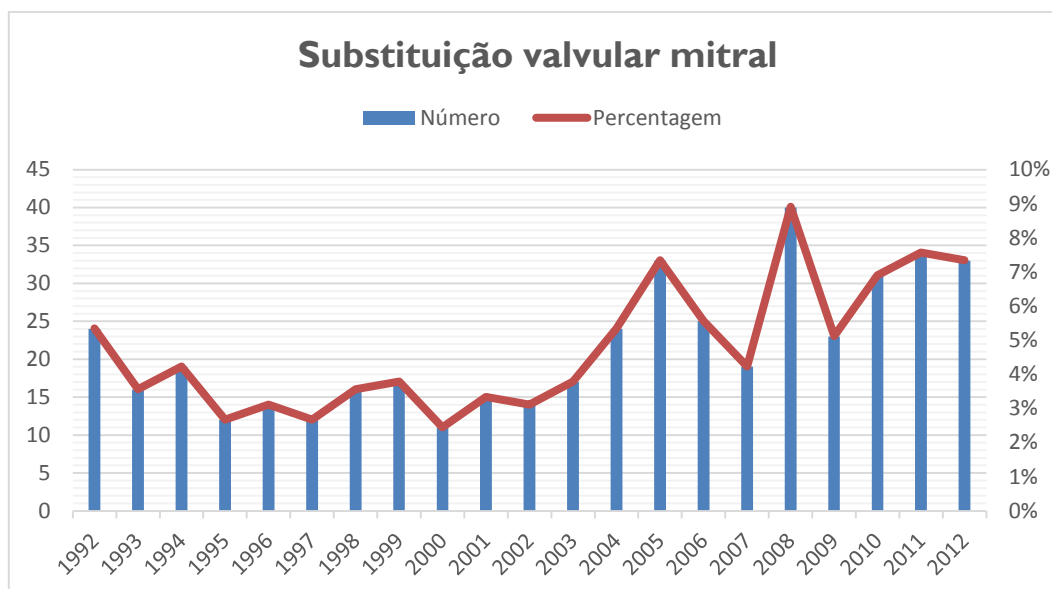


Figura 2-20. Evolução do número e percentagem global de substituições valvulares mitraes realizadas durante o período do estudo em doentes com patologia mitral primária.

Acresce, ainda, que as características individuais do doente, nomeadamente a idade, a presença de co-morbilidades e de outros factores relacionados com a fisiopatologia cardíaca (disfunção ventricular esquerda e/ou direita, presença de hipertensão pulmonar significativa) também podem influenciar a escolha, como foi demonstrado no capítulo da cirurgia reconstructiva.

Um dos factores com maior preponderância na selecção da técnica cirúrgica é a etiologia da válvula mitral, pois, em última instância, a incapacidade de reparar determinada válvula levará, inevitavelmente, à sua substituição. Além do mais, é inquestionável a diferença existente quanto à durabilidade da reparação entre as várias etiologias. A nossa experiência reflecte este paradigma: a etiologia reumática foi, de longe, a etiologia prevalente associada à implantação de uma prótese mitral desde os primórdios do estudo, em mais de 80% dos casos ($p < 0.0001$). É relativamente consensual que os resultados da plastia das válvulas reumáticas são inferiores aos da degenerativa, quer no imediato (taxa de reparabilidade), quer a médio/longo prazo (durabilidade da reparação). A incidência da substituição mitral no contexto da patologia infecciosa e da degenerativa não sofreu grandes alterações ao longo do tempo. Embora a substituição valvular, no contexto da patologia funcional, tenha revelado uma clara tendência crescente nos últimos 10 anos, este crescimento pode ser atribuído ao

simples facto deste tipo de cirurgia ter os seus primórdios no final dos anos 90 e não ao aumento da substituição valvular nesta patologia.

A tabela 2-15 evidencia as diferenças entre os doentes com patologia reumática e não reumática que foram submetidos a substituição valvular mitral.

Tabela 2-15. Características pré-operatórias dos doentes submetidos a substituição valvular mitral na etiologia reumática e não-reumática.

Variáveis**	Reumática N=616	Não-reumática N=175	Valor P
Demográficas			
Idade (anos)	60.6±10.5	60.5±14.2	0.948
Sexo masculino	182 (29.5%)	111 (63.4%)	<0.0001
NYHA III-IV	472 (76.6%)	142 (81.1%)	0.206
Patologia aórtica associada	195 (31.7%)	41 (23.4%)	0.038
Patologia tricúspide associada	302 (49.0%)	57 (32.6%)	<0.0001
Doença coronária associada	53 (8.6%)	30 (17.1%)	0.003
Intervenção mitral prévia*	237 (38.5%)	40 (22.9%)	<0.0001
Antecedentes de RAA	307 (49.8%)	31 (17.7%)	<0.0001
AVC/AIT prévio	69 (11.2%)	18 (10.2%)	0.723
EAM prévio	11 (1.8%)	13 (7.4%)	0.004
Endocardite activa	1 (0.1%)	34 (19.4%)	<0.0001
Insuficiência renal	20 (3.2%)	12 (6.9%)	0.022
Cirurgia urgente/emergente	4 (0.6%)	30 (17.1%)	<0.0001
Fibrilhação auricular	418 (67.9%)	67 (38.3%)	<0.0001
Ecocardiográficas			
Regurgitação mitral (grau)	2.82±1.06	3.88±0.52	<0.0001
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	35.5±7.5	41.9±9.5	<0.0001
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	53.4±8.9	62.5±8.4	<0.0001
Aurícula esquerda (mm)	60.5±12.5	57.3±11.4	0.047
Área valvular mitral	1.2±0.5	2.2±0.3	<0.0001
Fracção de ejeção (Fej) (%)	60.3±12.3	56.8±12.9	0.091
Disfunção VE (Fej<45%)	39 (6.3%)	38 (21.7%)	<0.0001
PSAP (mmHg)	60.2±30.2	56.1±20.4	0.296

NYHA- *New York Heart Association*; RAA- reumatismo articular agudo/febre reumática; AVC/AIT- acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. *Estão incluídas valvulotomias mitrales percutâneas, comissurotomias mitrales fechadas e outras cirurgias mitrales com CEC (excepto substituição valvular mitral prévia). ** As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

É interessante constatar que existem características que são transversais aos dois grupos e diferentes dos doentes que foram submetidos a cirurgia reconstrutiva, dos quais destacamos a percentagem elevada de doentes muito sintomáticos (NYHA III-IV), a existência de outra patologia valvular associada (aórtica e tricúspide) e a incidência alta de fibrilhação auricular. Outros dados que distinguiram as duas técnicas foram a existência de hipertensão pulmonar significativa, a presença significativa de fibrose e calcificação do aparelho valvular, e, inversamente, a menor incidência de prolapso dos folhetos e dilatação do anel nativo.

Como previsível, as diferenças que se observaram entre os doentes submetidos a substituição valvular mitral nas diferentes etiologias (reumática e não reumática), quanto às características operatórias (Tabela 2-16), traduzem as particularidades de cada etiologia e não o procedimento em si.

Tabela 2-16. Características operatórias dos doentes submetidos a substituição valvular mitral na etiologia reumática e não-reumática.

Variáveis*	Etiologia Reumática N=616	Etiologia Não-reumática N=175	Valor P
Operatórias			
Dilatação do <i>annulus</i> mitral	34 (5.5%)	65 (37.1%)	<0.0001
Prolapso folheto anterior	12 (2.0%)	82 (46.9%)	<0.0001
Prolapso folheto posterior	0 (0.0%)	47 (26.9%)	<0.0001
Prolapso de ambos folhetos	0 (0.0%)	29 (16.6%)	<0.0001
Fibrose dos folhetos	584 (95.3%)	101 (57.7%)	<0.0001
Rotura de cordas	6 (1.0%)	74 (42.3%)	<0.0001
Alongamento de cordas	3 (0.5%)	31 (17.7%)	<0.0001
Fusão comissural	534 (87.1%)	4 (2.3%)	<0.0001
Calcificação mitral	366 (59.7%)	31 (17.7%)	0.974
Tempo CEC (min)	81.6±30.7	81.7±38.9	0.961
Tempo clamp aórtica (min)	51.1±19.9	47.0±21.6	0.075
Mortalidade 30 dias	9 (1.5%)	8 (4.5%)	0.012

CEC- circulação extracorpórea. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

Verificaram-se algumas diferenças quanto à técnica de implantação de prótese, dependendo do tipo de etiologia. A preservação do aparelho subvalvular foi uma delas: em 74.3% dos doentes com patologia não reumática o folheto posterior foi preservado, enquanto na patologia reumática apenas 37.8% ($p < 0.0001$).

Relativamente à preservação de ambos os folhetos, apenas num doente no grupo da etiologia reumática isto foi possível (0.2%), ao passo que na não reumática foi exequível em 18 doentes (10.3%, $p < 0.0001$). Estas diferenças prendem-se com as consequências distintas que a preservação do aparelho subvalvular acarreta, de acordo com a etiologia presente. Apesar de ser, praticamente, inquestionável a necessidade de preservar, pelo menos, o folheto posterior na patologia não reumática (degenerativa, funcional),^{111-113,204} o mesmo já não é tão consensual no que diz respeito à patologia reumática.^{112,205} Este assunto foi abordado num trabalho subsequente e é apresentado sob a forma de artigo aceite para publicação no *European Journal of Cardiothoracic Surgery* (Apêndice IV)

Quanto à técnica de fixação da prótese no anel, na patologia reumática utilizou-se com alguma frequência uma sutura contínua (42.3%), enquanto que na não reumática se empregou mais frequentemente pontos separados, em X ou apoiados em *pledgets* de *teflon* (77.3%). Esta desigualdade reflecte as diferenças na consistência do tecido valvular e do próprio *annulus* entre as várias etiologias. Um anel nativo forte e consistente, como o caso da patologia reumática, permite a aplicação de uma sutura contínua, com segurança.

As diferenças observadas na mortalidade reflectem a maior gravidade dos doentes do grupo não reumático, pois uma percentagem razoável foi operada de urgência/emergência, em fase activa de endocardite, e cerca de um quinto dos doentes apresentavam disfunção ventricular esquerda moderada a severa. É importante salientar que a mortalidade global da substituição valvular mitral (reumática e não reumática) diminuiu da primeira para a segunda década do estudo de 2.9% para 1.8%.

2.7.2 Reoperações mitrais

O crescimento e desenvolvimento da cirurgia valvular mitral deu-se em paralelo com o desenvolvimento da cirurgia cardíaca e acompanhou as alterações epidemiológicas que se foram verificando ao longo do tempo. As reoperações mitrais surgiram inevitavelmente e tornaram-se a principal “fonte” das reoperações cardíacas. Existem razões de vária ordem para esta ocorrência: a primazia da etiologia reumática mitral no início da cirurgia cardíaca moderna, em que a comissurotomia era o procedimento de eleição, motivou o aparecimento de válvulas disfuncionantes com o decorrer do tempo, devido à evolução do próprio processo reumático. A reintervenção mitral tornar-se-ia, desta forma, um desfecho inexorável até porque a primeira cirurgia era efectuada em idade jovem. A implementação da substituição da válvula mitral por prótese também não significou a eliminação deste problema, na medida em que se fez acompanhar por novas complicações, até à data desconhecidas, tais como a trombose de prótese, a degenerescência de próteses biológicas, a endocardite protésica e a existência de fugas peri-valvulares não-infecciosas. O crescimento da patologia degenerativa serviu de alavanca à cirurgia valvular moderna, principalmente ao surgimento da cirurgia mitral reconstrutiva com todo o seu arsenal terapêutico disponível. No entanto, o refinamento técnico é feito obrigatoriamente à custa de percalços e fracassos que motivaram reoperações e, conseqüentemente, possibilitaram uma avaliação correcta das suas causas. Neste sentido, uma reoperação mitral pode tornar-se uma ferramenta importante na apreciação do primeiro acto sobre a válvula, quer tenha sido uma valvuloplastia, quer uma substituição por prótese.

Como seria de esperar, a cirurgia de reoperação mitral tornou-se uma cirurgia quase “vulgar”, que, apesar do risco inerente à reesternotomia, é realizada com uma baixa mortalidade e morbidade.

O historial do CCT não é diferente do descrito na literatura, com uma tendência crescente com o passar dos anos e, na nossa experiência em particular, ainda se torna mais premente pela grande taxa de reparação de válvulas reumáticas efectuadas desde os anos 90. Como é possível observar na figura 2-21, o número de reoperações aumentou mais de 50% desde 1992.

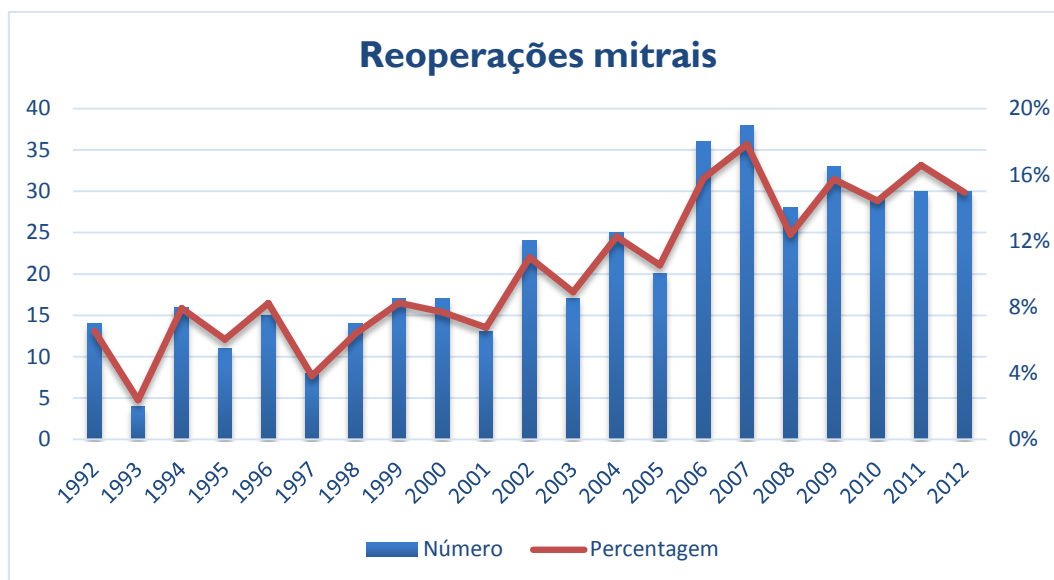


Figura 2-21. Evolução do número e porcentagem de reoperações mitrais por reesternotomia.

A percentagem média de reoperações mitrais (reesternotomia) na primeira “década” foi de 6.4% enquanto na segunda “década” foi de 13.1%. Durante o primeiro período do estudo, houve um número razoável de reintervenções mitrais em doentes que tinham feito comissurotomia mitral fechada no passado (toracotomia antero-lateral esquerda). No entanto, o risco cirúrgico de uma segunda cirurgia nestes doentes é completamente diferente do risco em doentes submetidos a nova reesternotomia. A causa mais frequente das reoperações foi a etiologia reumática (responsável em média por 56.5% das reoperações), seguida da etiologia protésica (inclui fuga paravalvular com ou sem endocardite, trombose de prótese, degenerescência de prótese biológica, remoção de pannus peri-protésico) e, por fim, a etiologia degenerativa (apenas 12.8%, em média, das reoperações).

A figura 2-22 mostra a tendência das reoperações, atendendo à etiologia mitral, revelando alguma constância no número de reoperações degenerativas e de etiologia protésica e uma tendência claramente ascendente da etiologia reumática.

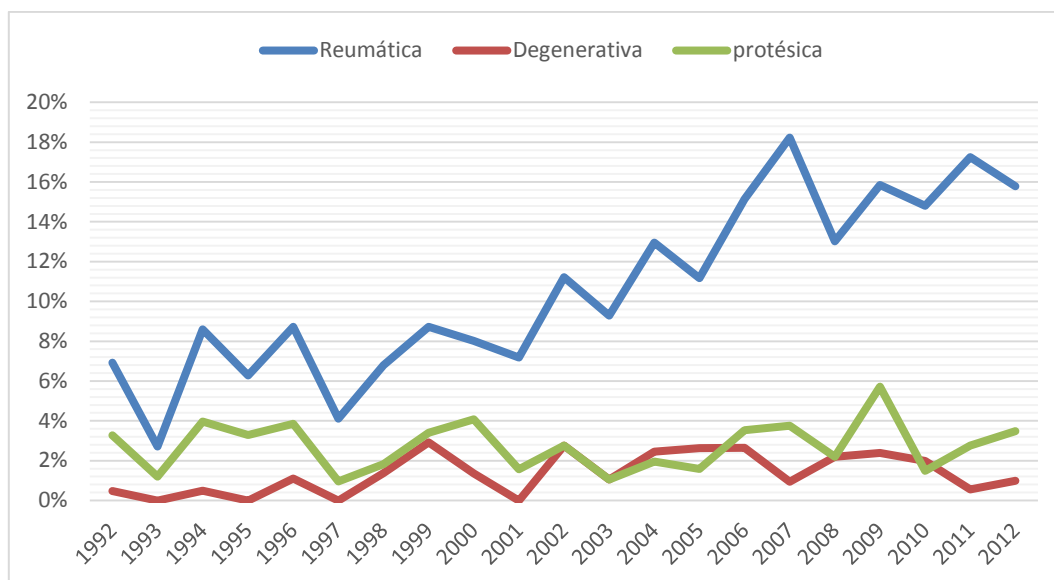


Figura 2-22. Evolução da percentagem de reoperações segundo a etiologia mitral.

Capítulo 3

ANÁLISE DOS RESULTADOS NA

PATOLOGIA VALVULAR DEGENERATIVA

3.1 RESULTADOS DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL NO PROLAPSO ISOLADO DO FOLHETO POSTERIOR²

3.1.1 Introdução

A reparação valvular é o tratamento de eleição para a regurgitação mitral e, por isso, deve ser realizado sempre que exequível e quando os resultados são previsivelmente duradouros.^{9,16,101} A lesão mais comum na doença degenerativa é o prolapso do segmento medial (P2) do folheto posterior e esta é considerada como a lesão mais facilmente reparável.¹⁰⁶

No entanto, a prevalência da valvuloplastia mitral está ainda longe do ideal e é altamente variável de centro para centro.^{15,206} A evolução tecnológica tem sido avassaladora, com serviços pelo mundo fora a reportarem taxas elevadas de reparação utilizando procedimentos minimamente invasivos.^{207,208} Todavia, os princípios da reparação postulados por Carpentier têm mais de trinta anos e ultrapassaram a prova da durabilidade da reparação.³ Por este motivo, a aceitação “cega” de novos procedimentos, incluindo procedimentos percutâneos, deve ser analisada à luz destes resultados notáveis.

Por tradição, o prolapso do folheto posterior tem sido tratado com ressecção da área de folheto envolvida, utilizando, ou não, plastia de deslizamento, associada à implantação de um anel completo. Contudo, na última década, ganhou força uma corrente de utilização de cordas artificiais, ao invés da ressecção, também conhecida como “respect rather than resect”.²⁰⁹ Os resultados desta nova abordagem têm-se mostrado, pelo menos, sobreponíveis aos anteriores.²¹⁰⁻²¹²

Neste estudo, propusemo-nos avaliar os resultados peri-operatórios do tratamento cirúrgico do prolapso isolado do folheto posterior, incidindo, especificamente, na reparabilidade valvular imediata, na sobrevivência a longo prazo e na durabilidade da reparação, avaliada através da incidência de reoperação. Numa subanálise, determinaremos factores prognósticos que possam influenciar esses mesmos resultados.

² Trabalho aceite para apresentação oral no 28º Congresso da EACTS (European Society for Cardiothoracic Surgery) em Milão, co-autoria com o Dr. Pedro Correia. Nomeado para prémio de Jovem Investigador.

3.1.2 População e métodos

3.1.2.1 População

De Janeiro de 1992 a Dezembro de 2012, foram submetidos a cirurgia valvular mitral, por patologia degenerativa, 1149 doentes, dos quais 597 tinham prolapso isolado do folheto posterior. Deste grupo, 3 doentes tinham cirurgia mitral prévia, pelo que foram excluídos do estudo, resultando num grupo final de 594 doentes.

As características demográficas e os achados ecocardiográficos, pré-operatórios, estão descritos na tabela 3-1.

Tabela 3-1. Características pré-operatórias.

Variáveis*	N = 594
Demográficas	
Idade (anos)	61.4 ± 12.0
Sexo masculino	446 (75.1%)
NYHA III-IV	334 (56.2%)
Cirurgia cardíaca prévia	7 (1.2%)
Patologia tricúspide (Reg≥2+)	78 (13.1%)
Patologia valvular aórtica	46 (7.7%)
Doença coronária	105 (17.7%)
EAM	15 (2.5%)
Hipertensão arterial	181 (30.5%)
AVC / AIT	24 (4.0%)
Fibrilhação auricular	130 (21.9%)
Creatinina pré-operatória (mg/dl)	1.06 ± 0.38
Ecocardiográficas	
Regurgitação mitral grau III	21 (3.5%)
Regurgitação mitral grau IV	573 (96.5%)
Fej (%)	67.0 ± 10.7
AE (mm)	52.1 ± 9.1
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	39.5 ± 7.3
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	63.3 ± 7.6
PSAP (mmHg)	47.8 ± 17.5

NYHA- *New York Heart Association*; Reg- regurgitação; Fej- fracção de ejeção; VE- ventrículo esquerdo; AE- aurícula esquerda; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; AVC/AIT- acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; EAM- enfarte agudo do miocárdio; * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

A idade média da população do estudo foi 61.4 ± 12.0 anos, 62 doentes (10.4%) tinham menos de 45 anos e 65 (10.9%) mais de 75 anos. O sexo masculino foi predominante (75.1%) e pouco mais de metade dos doentes (56.2%) estavam em classe NYHA III/IV. Em 7 casos (1.2%), havia história de cirurgia cardíaca prévia; 3 casos (0.5%) de cirurgia da válvula aórtica e 4 (0.7%) de cirurgia coronária.

Os doentes foram avaliados através de ecocardiograma transtorácico 2D, sempre que possível complementado com ecocardiograma transesofágico para melhor definição da anatomia valvular. A maioria dos doentes tinha regurgitação mitral de grau severo (96.5%), apresentando os restantes 3.5% grau moderado; apresentavam boa função ventricular, com uma fracção de ejeção média de $67.0 \pm 10.7\%$, sendo que 69 doentes (11.7%) apresentavam disfunção pelo menos ligeira ($<60\%$); dos doentes com avaliação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), 144 (29.8%) tinham hipertensão pulmonar marcada (PSAP > 55 mmHg).

3.1.2.2 *Dados operatórios*

As vias de abordagem operatória e as técnicas de protecção miocárdica foram anteriormente descritas. Na reparação da válvula mitral, são seguidas as técnicas de reconstrução descritas por Carpentier.

A correcção da zona prolapsante do folheto posterior foi feita por ressecção ou por implantação de cordas de politetrafluoretileno. No caso da ressecção (de forma quadrangular, triangular ou trapezoidal), o defeito criado é encerrado directamente ou, quando necessário, com auxílio de plastia de deslizamento, de modo a reduzir a altura do folheto posterior a um máximo de 1cm a 1.5 cm. No caso de prolapsos nas regiões comissurais, foi, por vezes, necessário recorrer ao encerramento da comissura, sem comprometer a área do orifício da válvula. A anuloplastia completa foi efectuada com anéis semi-rígidos e o tamanho escolhido foi decidido com base na área do folheto anterior da válvula mitral, para além da distância inter-trigonal. A anuloplastia limitada ao anel posterior foi realizada com base numa modificação da técnica de Paneth (ver Metodologia cirúrgica).

Como podemos constatar na tabela 3-2, na maioria dos casos estava envolvido o segmento P2 do folheto posterior (85.4%). Havia dilatação marcada do anel em 368

doentes (62.0%) e em 408 (68.7%) o mecanismo do prolapso era devido a rotura de cordas.

Tabela 3-2. Achados intra-operatórios.

Variáveis*	N = 594
Dilatação do anel	368 (62.0%)
Prolapso comissural	30 (5.1%)
Prolapso segmento P1	55 (9.3%)
Prolapso segmento P2	507 (85.4%)
Prolapso segmento P3	105 (17.7%)
Rotura de cordas	408 (68.7%)
Alongamento de cordas	160 (26.9%)
Doença de Barlow	32 (5.4%)
Calcificação mitral	29 (4.9%)

* As variáveis são apresentadas como número e percentagem.

3.1.2.3 Seguimento clínico

O seguimento destes doentes compreendeu a mortalidade precoce (trinta dias) e tardia, para além do tempo livre sem reoperação mitral. Desta análise, foram excluídos os doentes oriundos do estrangeiro. A metodologia adoptada no seguimento clínico encontra-se descrita na secção colheita dos dados.

Foi possível obter informação relativamente aos dados de seguimento dos doentes em 96.0%. O tempo médio de *follow-up* foi de 7.9 ± 5.1 anos, para um total de 4706.6 doente/anos.

3.1.2.4 Análise estatística

A análise descritiva encontra-se documentada na secção Metodologia estatística.

Na análise de eventos temporais, como sobrevivência (actuarial) global e sobrevivência livre de reoperação, utilizou-se o método de Kaplan-Meier para construção das curvas de sobrevivência. A análise univariável e multivariável, para identificação de factores

de risco para a sobrevivência, foi feita através do modelo de risco proporcional de *Cox*, com os critérios de entrada e retenção definidos em 0.1 e 0.05, respectivamente.

Para cada doente incluído no estudo, foi obtida a correspondente mortalidade anual média específica da população portuguesa, com idade e sexo correspondente (descrição pormenorizada na Metodologia estatística).

3.1.3 Resultados

Tal como está documentado na tabela 3-3, a reparação da válvula mitral foi possível em 586 doentes (98.7%). Em apenas oito doentes (1.3%) foi necessária a substituição por prótese, seis mecânicas (1.0%) e duas biológicas (0.3%).

Nos doentes em que a válvula mitral foi reparada, a quase totalidade recebeu um procedimento de anuloplastia (98.8% das reparações). Apenas em sete doentes (1.2%) este procedimento não foi possível, por dificuldades de exposição ou em doentes com anel muito pequeno e tecido redundante, com risco acrescido de SAM. Neste grupo, apenas foi realizada plicatura do anel, por vezes limitado a uma das porções (anterior ou posterior) do anel posterior. A maioria recebeu um anel protésico (89.9% das reparações), sendo os restantes submetidos a anuloplastia posterior (8.9% das reparações).

Como procedimentos acessórios, salientam-se a realização de ressecção triangular/quadrangular do folheto posterior, na grande maioria dos doentes. Associadamente, realizaram-se outras técnicas designadamente, implantação de cordas artificiais, plastia de deslizamento e encurtamento do músculo papilar.

Uma percentagem razoável, aproximadamente 25% dos doentes, foi submetida a outras cirurgias, para além da mitral, das quais destacamos, a cirurgia tricúspide, a cirurgia coronária e a cirurgia valvular aórtica.

A implantação de cordas artificiais foi utilizada num total de 56 doentes: 10 (1.7%) no folheto anterior e 46 (7.7%) no folheto posterior. Enquanto as cordas, utilizadas no folheto posterior, tinham como objectivo corrigir zonas de prolapso, as cordas no folheto anterior foram utilizadas profilaticamente em regiões não prolapsantes, mas com cordas de suporte finas, com eventual risco de rotura.

Tabela 3-3. Procedimentos operatórios.

Variáveis*	N = 594
Substituição por prótese	8 (1.3%)
Reparação	586 (98.7%)
Anuloplastia	579 (98.8%)
Anuloplastia completa	527 (89.9%)
Tamanho do anel (mm)	
28	2 (0.3%)
30	58 (9.9%)
32	272 (46.4%)
34	173 (29.5%)
36	22 (3.8%)
Anuloplastia parcial (posterior)	52 (8.9%)
Implantação cordas FA	10 (1.7%)
Implantação cordas FP	46 (7.8%)
Ressecção folheto posterior	521 (88.9%)
Plastia de deslizamento	23 (3.9%)
Encerramento da comissura	20 (3.4%)
Encurtamento músculo papilar	4 (0.7%)
Encurtamento cordas	4 (0.7%)
Transposição de cordas	18 (3.1%)
Plastia tricúspide	54 (9.1%)
Outras cirurgias associadas	141 (23.7%)
Cirurgia valvular aórtica	42 (7.1%)
Cirurgia coronária	84 (14.1%)
Substituição aorta ascendente	5 (0.8%)
Outras cirurgias	30 (5.1%)
Tempo CEC (min)	72.2 ± 21.5
Tempo clampagem aórtica (min)	43.1 ± 13.6

FA- folheto anterior; FP- folheto posterior; CEC- circulação extra-corpórea; *As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

Apesar de neste grupo de doentes ter prevalecido a ressecção de tecido valvular (87.9%), verificamos, na figura 3-1, uma tendência, nos últimos anos (a partir de 2009), para uma diminuição da ressecção em favor da implantação de cordas.

Numa percentagem não desprezível (23.7%), a cirurgia da válvula mitral fez-se acompanhar de procedimentos, como cirurgia da válvula aórtica (7.1%), cirurgia

coronária (14.1%) e substituição da aorta ascendente (0.8%). A anuloplastia tricúspide foi realizada em 9.1%.

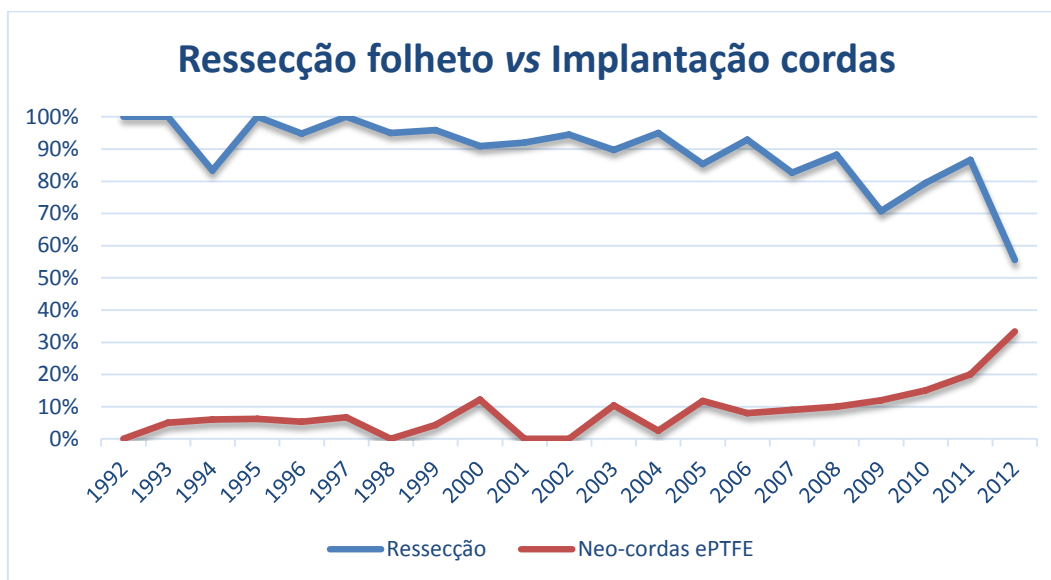


Figura 3-1. Percentagem da utilização anual de técnicas de ressecção de folheto vs implantação de cordas artificiais.

Apenas dois doentes faleceram nos primeiros 30 dias ou durante o internamento hospitalar (0.3%). Como complicações imediatas (Tabela 3-4) após a cirurgia, salientamos AVC *major* em oito doentes (1.3%) e insuficiência renal aguda em trinta e três (5.6%).

Tabela 3-4. Dados pós-operatórios.

Variáveis*	N = 594
Creatinina pós-operatória média (mg/dl)	1.36 ± 0.60
IRA	33 (5.6%)
Assistência mecânica	3 (0.5%)
AVC	8 (1.3%)
Tempo de internamento (dias)	8.0 ± 6.3
Mortalidade aos 30 dias	2 (0.3%)

IRA- insuficiência renal aguda; AVC- acidente vascular cerebral; *As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

3.1.3.1 Análise da mortalidade/morbilidade precoce e sobrevivência a longo prazo

No que diz respeito à sobrevivência global desta população aos 5, 10 e 20 anos, os valores foram de $91.8 \pm 1.2\%$, $80.3 \pm 2.1\%$ e $52.2 \pm 5.2\%$, respectivamente, não diferindo de modo significativo dos valores previstos para a população portuguesa, ajustados ao sexo e à idade (Figura 3-2).

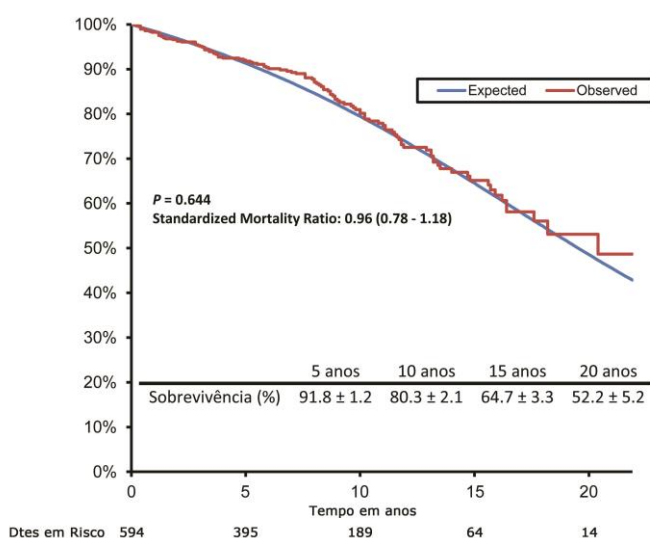


Figura 3-2. Curvas de sobrevivência, comparando a população do estudo com uma população portuguesa ajustada à idade e ao sexo dos doentes.

Na análise multivariável de *Cox*, apareceram como factores independentes de mortalidade tardia a idade e a presença de fibrilhação auricular (o diâmetro diastólico do VE quase que atingiu significância estatística, $p=0.054$), enquanto a implantação de anel protésico se revelou protector da mortalidade (Tabela 3-5).

Tabela 3-5. Análise multivariável de *Cox* para determinação de factores de risco independentes para a mortalidade tardia.

Variáveis	HR	IC 95%	Valor P
Idade (por ano)	1.040	1.013-1.068	0.003
Fibrilhação Auricular	2.085	1.263-3.442	0.025
Anel Protésico	0.472	0.244-0.912	0.025

HR- hazard ratio; IC- intervalo de confiança; VE- ventrículo esquerdo.

Salientamos que os doentes com fibrilhação auricular e aqueles que não tiveram implantação de um anel protésico durante a reparação tiveram um risco de mortalidade de cerca de duas vezes superior, em comparação com os restantes.

3.1.3.2 Análise das reoperações mitrais

Durante o tempo de seguimento, foram reoperados no total oito doentes. As causas encontradas foram, a progressão da doença em três doentes (37.5%), deiscência de sutura ou anel em quatro (50.0%) e endocardite num doente (12.5%). Ressalva-se que dois dos casos de deiscência ocorreram numa fase precoce (primeiros 3 meses), mas, ainda assim, foi possível preservar a válvula na reoperação. Aos 5, 10 e 20 anos, a sobrevivência livre de reoperação foi de $99.0 \pm 0.5\%$, $97.5 \pm 0.9\%$ e de $97.5 \pm 0.9\%$, respectivamente (Figura 3-3).

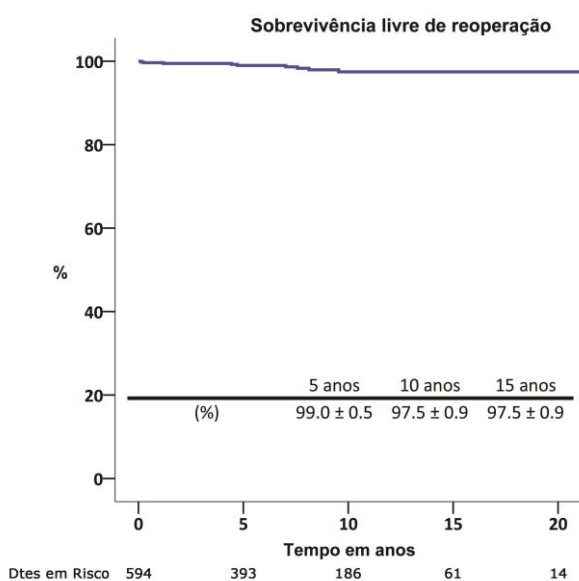


Figura 3-3. Curva de sobrevivência livre de reoperação.

3.1.4 Discussão

Na doença degenerativa da válvula mitral, o prolapso do folheto posterior é a lesão mais frequente, com uma incidência que pode ir dos 50% aos 80%.^{10,192,213} Embora, em centros de referência, a taxa de reparabilidade se aproxime dos 100%,^{107,214} a

percentagem de doentes submetidos a cirurgia reparadora, no contexto de doença degenerativa, afasta-se largamente destes números.^{15,215} Isto significa que uma percentagem razoável de doentes é tratada com um substituto protésico, com todos os riscos inerentes conhecidos (acidentes trombo-embólicos, hemorrágicos e endocardite). Acresce, ainda, que, para além de uma maior taxa de eventos adversos, estes doentes têm a sua sobrevivência comprometida comparativamente aos doentes submetidos a cirurgia conservadora.

Na nossa série, a taxa de reparabilidade foi de 98.7%, pelo que se aproxima dos centros de referência.^{107,213} Embora as técnicas clássicas (resseção e anuloplastia) estejam na base da nossa estratégia de reparação, uma percentagem não desprezível de doentes requereu procedimentos adicionais. Estes dados revelam, por um lado, que a reparação do prolapso isolado posterior pode revestir-se de uma maior complexidade do que a inicialmente pensada. Por outro lado, significa que, para atingir reparações acima dos 98%, é necessária uma vasta experiência acumulada que permita uma boa reparação tanto funcional, como anatómica. Não podemos esquecer que a longa durabilidade da reparação não está relacionada só com a obtenção imediata de uma válvula competente, mas com a criação de uma boa superfície de coaptação, mobilidade dos folhetos e área valvular efectiva.

Na última década, ganhou força uma nova abordagem da reparação mitral que evita a ressecção em benefício da implantação de cordas artificiais: “respect rather than resect”.²⁰⁹ Os dados na literatura são controversos, quanto à melhor forma de tratar estas lesões. De um lado, estão os proponentes da utilização de neo-cordas de ePTFE em todas as situações de prolapso posterior, baseando-se nas altas taxas de reparação obtidas.²¹⁶ Do outro lado, encontram-se os que consideram a padronização da técnica um erro, defendendo a adaptação de cada gesto cirúrgico à lesão valvular, seja com ou sem ressecção.¹⁰⁷

A nossa experiência acaba por ir ao encontro desta última filosofia. Embora, recentemente, tenhamos vindo a utilizar com maior frequência a implantação de cordas, em detrimento da ressecção, esta ainda constitui uma parte importante das técnicas utilizadas.

Além do sucesso da reparação, a incidência de complicações é outro critério de qualidade. Numa população relativamente jovem, inclusivamente com uma fracção importante de doentes abaixo dos 45 anos, complicações como AVC, IRA ou necessidade de assistência mecânica podem ter consequências devastadoras. Este facto ainda se torna mais preponderante quando quase metade dos doentes do estudo é assintomática. Os resultados da cirurgia, neste grupo de doentes, têm sido alvo de inúmeras publicações oriundas de centros de referência na cirurgia reparadora da válvula mitral.^{6,195,217,218} A experiência destes centros revelou que este subgrupo de doentes beneficia de cirurgia mitral (reparação) precoce, ainda antes do aparecimento dos factores de prognóstico negativos, designadamente sintomas e deterioração da função ventricular esquerda.²¹⁹ No entanto, é necessária alguma cautela na referenciação destes doentes para centros com menor experiência neste tipo de cirurgia, na medida em que só faz sentido operá-los precocemente se a cirurgia acarretar muito baixa mortalidade cirúrgica (<1%) e elevada probabilidade de reparação (>90-95%).¹⁰³

A nossa experiência revelou-se consentânea com a reportada por outros centros, uma vez que apresentámos uma taxa de mortalidade reduzida aos 30 dias (0.3%), tendo ficado a taxa de reparação acima dos 98%.^{107,211,213} A incidência de AVC em 1.3% também é aceitável, bem como a disfunção miocárdica, com necessidade de suporte mecânico, com uma percentagem de 0.5%. No entanto, no que diz respeito à insuficiência/lesão renal no pós-operatório, a percentagem de 5.6% afigura-se-nos, ainda, elevada e como aspecto a melhorar.

Para lá do procedimento cirúrgico, sendo a população em estudo de relativo baixo risco cirúrgico, interessa, também, conhecer o seu comportamento em termos de sobrevivência a longo prazo. A sobrevivência aos 10, 15 e 20 anos de 80%, 65% e 52%, respectivamente, está em consonância com a reportada por outros grupos.^{4,220} No entanto, mais importante é a comparação com a população geral. Como documentado, verificámos que a sobrevivência é perfeitamente sobreponível à da população portuguesa, depois de ajustada ao sexo e à idade (P=0.644).

A dilatação auricular e ventricular e a disfunção ventricular, assim como a presença de insuficiência cardíaca, diabetes, DPOC ou doença coronária têm sido apontados como factores de risco para mortalidade tardia,^{102,221-223} no contexto de doença mitral

degenerativa operada. No presente estudo, além da idade e dilatação ventricular, foram identificadas tanto a fibrilhação auricular como a ausência de anel protésico. Embora pareça haver um consenso sobre a utilização de anuloplastia com anel²²⁴, já foram publicados resultados favoráveis à valvuloplastia sem anel, em particular no prolapso isolado do folheto posterior,²²⁵ embora existam relatos que reportam resultados favoráveis em todas as etiologias.²²⁶

O facto da população portuguesa, em especial do sexo feminino, ser historicamente conhecida por ter uma estatura baixa, associada ao facto de parte dos doentes serem referenciados para cirurgia num estadio precoce, pode justificar a presença de aneis mitrais não dilatados (apenas 62% apresentavam dilatação do anel) ou mesmo pequenos. Se a isso adicionarmos uma má exposição, explica a opção pela anuloplastia posterior em 8.9% dos doentes. No entanto, a opção pela não colocação de anel, neste contexto, adicionou um factor de risco para a mortalidade tardia, mesmo quando ajustada para a idade.

A sobrevivência livre de reoperação mitral surge como um indicador indirecto da durabilidade da reparação, embora com limitações. Uma sobrevivência livre de reoperação aos 10 e 15 anos de 97.5% está ao nível de outros trabalhos.^{106,107,220}

Os resultados obtidos nesta série de doentes, submetida a valvuloplastia mitral por via convencional, devem servir de padrão, não só às técnicas percutâneas, mas também às abordagens minimamente invasivas.^{207,208} Os meios têm que justificar os fins e, neste caso, implica a obtenção de uma reparação bem conseguida e duradoura.

Limitações do estudo

Além das limitações de um estudo retrospectivo não randomizado, a não disponibilidade de ecocardiograma de seguimento impossibilita-nos ter uma avaliação correcta da durabilidade de reparação destes doentes.

3.1.5 Conclusões

A cirurgia de reparação do prolapso isolado do folheto posterior da válvula mitral pode ser feita com alta taxa de reparabilidade, com baixa incidência de mortalidade hospitalar

e de complicações pós-operatórias. A sobrevivência dos doentes é sobreponível à da população geral, quando ajustada para o sexo e a idade e com uma durabilidade de reparação que parece elevada.

3.2 RESULTADOS DA CIRURGIA VALVULAR MITRAL NO PROLAPSO DO FOLHETO ANTERIOR E DE AMBOS OS FOLHETOS

3.2.1 Introdução

A doença degenerativa é, na actualidade, a forma de apresentação mais frequente da patologia valvular mitral orgânica, sendo o prolapso isolado, de um ou ambos os folhetos, a lesão mais característica. A reparação destas válvulas surgiu como o esteio do tratamento^{9,101} e os resultados a longo prazo, em termos de durabilidade, parecem favorecer a sua preferência.^{3,6,7}

O prolapso do folheto anterior é tido como uma lesão mais exigente de corrigir, com uma taxa de reparabilidade inferior, em comparação com o prolapso isolado do folheto posterior, e além do mais, os resultados reportados em diversas séries parecerem evidenciar uma menor longevidade da reparação.^{4,106}

Contudo, têm surgido, mais recentemente na literatura, relatos de reparabilidade semelhantes, independentemente dos folhetos envolvidos, quando a cirurgia é efectuada em centros de referência com grande volume de reparações mitrais.¹⁰⁷ Todavia, a não uniformização na descrição dos tipos de patologia encontrados (doença mixomatosa vs doença fibroelástica), com consequências distintas nos resultados cirúrgicos (reparação vs substituição), e de metodologias apropriadas na avaliação temporal da durabilidade da reparação, tem como consequência a apresentação de resultados muito diferentes entre grupos.^{193,227}

O CCT dos CHUC, desde muito cedo adoptou os princípios de reparação estabelecidos por Carpentier e evoluiu no sentido da aplicação das novas técnicas que vieram surgindo, de que a utilização de cordas de ePTFE é exemplo. Por conseguinte, definimos como objectivo deste trabalho a avaliação dos resultados peri-operatórios dos

doentes com prolapso isolado do folheto anterior e de ambos os folhetos, assim como a identificação de factores que limitam a sobrevivência e a durabilidade da reparação a longo prazo nesta população.

3.2.2 População e métodos

3.2.2.1 População

Entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2012, foram efectuados 1464 cirurgias em doentes com prolapso do folheto anterior, posterior ou de ambos, dos quais 768 tinham envolvimento do folheto anterior (isoladamente ou com prolapso de ambos os folhetos). A etiologia degenerativa estava presente em 501 (65.2%) destes doentes, sob a forma de doença mixomatosa em 336 (43.6%) e doença fibroelástica em 165 (21.6%), constituindo a população de estudo (Figura 3-4).

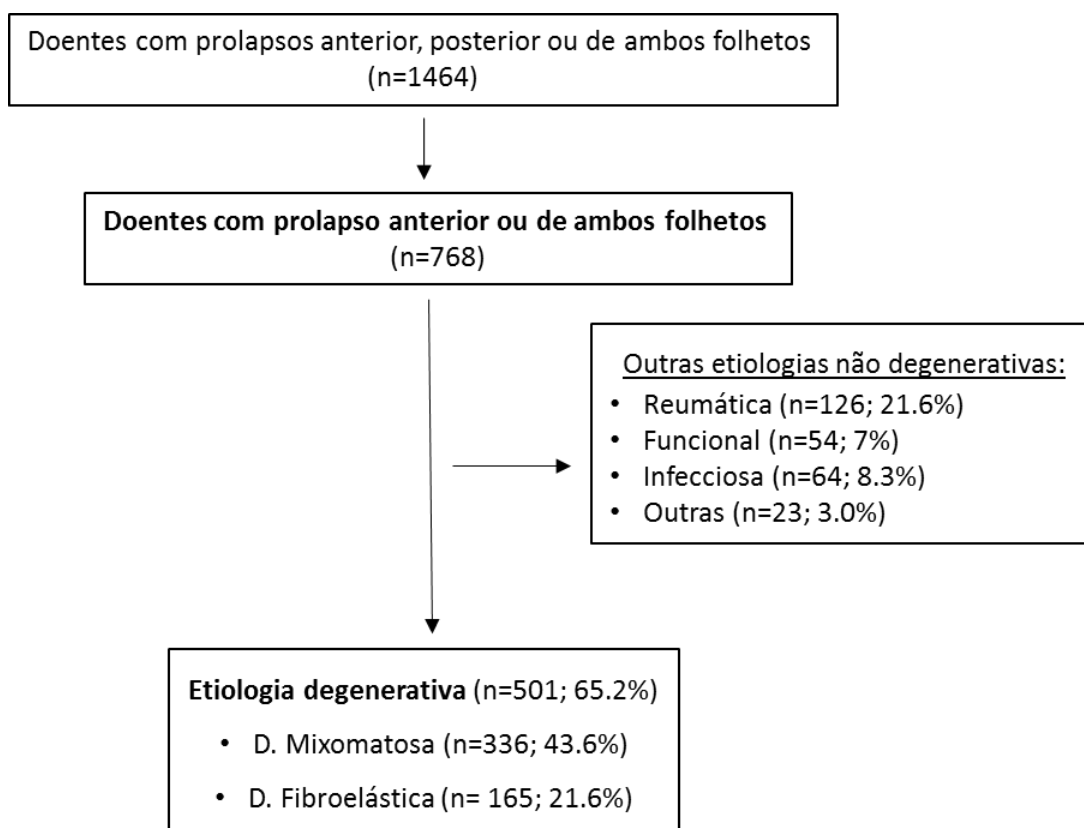


Figura 3-4. Diagrama da constituição da população de estudo dos doentes com prolapso do folheto anterior (isolado ou de ambos os folhetos) de etiologia degenerativa.

As características distintivas (demográficas e ecocardiográficas) dos dois tipos de doença degenerativa estão descritas na tabela 3-6. As características que seguimos para categorizar cada válvula quanto ao tipo de envolvimento da doença degenerativa foram consagradas por Carpentier.⁵³

As definições de doença mixomatosa e doença fibroelástica estão descritas no apêndice III.

Tabela 3-6. Características demográficas e ecocardiográficas associadas à doença mitral mixomatosa e à doença fibroelástica no contexto de prolapso anterior ou de ambos os folhetos.

Variáveis*	D. Mixomatosa N=336	D. Fibroelástica N=165	Valor P
Demográficas			
Idade (anos)	54.8±15.5	64.4±12.1	<0.0001
Sexo masculino	242 (72.0%)	111 (67.3%)	0.215
NYHA III-IV	149 (44.3%)	104 (63.0%)	<0.0001
Cirurgia cardíaca prévia	12 (3.6%)	16 (9.7%)	0.018
Patologia tricúspide (Reg≥2+)	45 (13.4%)	49 (29.7%)	<0.0001
Patologia valvular aórtica	28 (8.3%)	29 (17.6%)	0.003
Doença coronária	27 (8.0%)	29 (17.6%)	<0.0001
Hipertensão arterial	79 (23.5%)	63 (38.2%)	0.001
Fibrilhação auricular	88 (26.2%)	72 (43.6%)	<0.0001
Ecocardiográficas			
Fej (%)	64.3±10.9	61.0±13.0	<0.0001
Disfunção VE (Fej<45%)	19 (5.7%)	20 (12.1%)	0.012
AE (mm)	53.1±10.5	54.8±11.1	0.158
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	39.9±6.9	41.7±7.9	0.029
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	63.9±8.1	64.0±8.3	0.927
PSAP (mmHg)	47.8±18.0	53.0±17.8	0.007

NYHA- New York Heart Association; Reg- regurgitação; Fej- fracção de ejeção; VE- ventrículo esquerdo; AE- aurícula esquerda; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

A diferença significativa na idade, aproximadamente dez anos, entre os dois tipos de doença degenerativa, traduziu-se numa maior incidência de factores de risco

cardiovasculares e de outros factores associados à idade avançada, nos doentes com doença fibroelástica.

3.2.2.2 Dados operatórios

A avaliação das características intra-operatórias da válvula mitral permitiu distinguir, no plano morfológico, as duas entidades previamente enunciadas (Tabela 3-7).

Tabela 3-7. Características intra-operatórias da válvula mitral, associadas à doença mitral mixomatosa e à doença fibroelástica.

Variáveis*	D. Mixomatosa N=336	D. Fibroelástica N=165	Valor P
Dilatação do anel	278 (82.7%)	112 (67.9%)	<0.0001
Prolapso anterior isolado	144 (42.9%)	130 (78.8%)	<0.0001
Prolapso segmento A1	72 (21.4%)	29 (17.6%)	0.215
Prolapso segmento A2	248 (73.8%)	118 (71.5%)	0.163
Prolapso segmento A3	116 (34.5%)	47 (28.5%)	0.088
Prolapso comissural anterior	52 (15.5%)	24 (14.5%)	0.642
Prolapso comissural posterior	25 (7.4%)	5 (3.0%)	0.039
Prolapso de ambos folhetos	192 (57.1%)	35 (21.2%)	<0.0001
Prolapso segmento P1	36 (10.7%)	6 (3.6%)	0.005
Prolapso segmento P2	163 (48.5%)	22 (13.3%)	<0.0001
Prolapso segmento P3	48 (14.3%)	13 (7.9%)	0.025
Rotura de cordas	157 (46.7%)	87 (52.7%)	0.243
Alongamento de cordas	216 (64.3%)	61 (37.0%)	<0.0001
Doença de Barlow	114 (33.9%)	0 (0.0%)	<0.0001
Calcificação mitral	19 (5.7%)	7 (4.2%)	0.503

* As variáveis são apresentadas como número e percentagem.

Os segmentos médios (A2 e P2) foram os mais frequentemente envolvidos em cada folheto valvular. O prolapso isolado do folheto anterior foi o mais comum na doença fibroelástica e o prolapso duplo na mixomatosa. A rotura de cordas tendinosas foi a principal causa de prolapso na primeira, enquanto o prolapso por alongamento de cordas ocorreu, com mais frequência, na mixomatosa. A dilatação do anel mitral foi um traço

comum nos doentes com ambos os tipos de patologia, apesar de uma maior prevalência nos doentes com doença mitral mixomatosa.

A abordagem cirúrgica da válvula mitral foi feita, exclusivamente, por esternotomia mediana. A restante metodologia cirúrgica, e o método de protecção miocárdica, foram já previamente descritos (Metodologia Cirúrgica).

3.2.2.3 Seguimento clínico

O seguimento destes doentes compreendeu a mortalidade precoce (trinta dias) e tardia, para além do tempo livre sem reoperação mitral. Desta análise foram excluídos os doentes oriundos do estrangeiro. A metodologia adoptada para o seguimento clínico está descrita no capítulo referente à colheita dos dados.

Apenas não conseguimos obter informação relativa aos parâmetros supracitados em quatro doentes, o que corresponde a um *follow-up* (FU) completo em 99.2%. O tempo médio de FU foi de 7.8 ± 5.4 anos (0-22 anos), o que corresponde a um tempo de FU de 3720.6 doente/anos.

3.2.2.4 Análise estatística

A análise descritiva encontra-se documentada no capítulo “Metodologia estatística”.

Utilizou-se o método de regressão logística, com selecção retrógrada, para avaliar as variáveis associadas com a substituição valvular por prótese. A entrada das variáveis no modelo foi dependente dos resultados obtidos na análise univariada ($p < 0.1$). Utilizou-se como critério para retenção de variáveis no modelo final um valor de $p < 0.05$ e as variáveis com importância clínica para a análise em questão.

Na análise de eventos temporais, como sobrevivência (actuarial) global e sobrevivência livre de reoperação, utilizou-se o método de Kaplan-Meier para construção das curvas de sobrevivência. A comparação entre grupos foi feita pelo teste de *log-rank*. Foram projectadas curvas de sobrevivência estratificadas, para explorar diferenças ajustadas de variáveis consideradas de interesse (*log-rank test*), nomeadamente a idade e a implantação de uma prótese por oposição à reparação. A análise univariável e multivariável, para identificação de factores de risco para a sobrevivência, foi feita

através do modelo de risco proporcional de *Cox*, com os critérios de entrada e retenção definidos em 0.1 e 0.05, respectivamente.

Para cada doente incluído no estudo, foi obtida a correspondente mortalidade anual média específica da população portuguesa, com idade e sexo correspondente (descrição pormenorizada na metodologia estatística).

3.2.3 Resultados

3.2.3.1 Avaliação da reparabilidade valvular mitral

Foi possível reparar 475 válvulas mitrais, o que correspondeu a 94.8% da população do estudo. Apesar da taxa de reparação ter sido superior na doença mixomatosa, a diferença não foi estatisticamente significativa. No que se refere à doença de Barlow, apenas não conseguimos reparar seis válvulas com estas características (5.2%). Todas as próteses implantadas foram mecânicas.

A grande maioria dos doentes teve algum procedimento de anuloplastia, quer sob a forma de anuloplastia completa, quer sob a forma de anuloplastia parcial (posterior). Nos doentes com patologia mixomatosa, utilizou-se invariavelmente um anel protésico completo (95%) e de grandes dimensões (tamanho médio - 33.4mm), enquanto que, nos doentes com doença fibroelástica, a aplicação de uma anuloplastia completa foi menor, assim como, os anéis protésicos foram de menores dimensões. As restantes características diferenciadoras dos tipos de doença estão documentadas na tabela 3-8.

Na avaliação de possíveis factores (demográficos, ecocardiográficos e operatórios) associados à substituição por prótese, surgiram na análise multivariável como preditores independentes a idade, a disfunção VE moderada a severa, a cirurgia cardíaca prévia, o prolapso dos segmentos A1 e A2 (mais do que um segmento), a presença de prolapso do segmento P3, a calcificação mitral (anel, folhetos) e o repuxamento marcado (*tethering*) do folheto posterior. Criou-se uma variável de interacção entre a presença de prolapso do segmento A2 e a presença de calcificação da válvula mitral. Constatou-se uma forte associação da variável de interacção criada e a substituição valvular mitral, eliminando o efeito isolado do prolapso A2. Esta constatação permitiu-nos concluir que foi apenas a

coexistência de ambos os factores (prolapso A2 e calcificação mitral) que se relacionou com a substituição valvular.

Tabela 3-8. Descrição cirúrgica das duas patologias degenerativas (doença mixomatosa e doença fibroelástica).

Variáveis*	D. Mixomatosa N=336	D. Fibroelástica N=165	Valor P
Substituição por prótese	16 (4.8%)	10 (6.1%)	0.553
Reparação	320 (95.2%)	155 (93.9%)	0.538
Anuloplastia	316 (98.8%)	154 (99.4%)	0.545
Anuloplastia completa	304 (95.0%)	135 (87.1%)	0.001
Tamanho do anel (mm)	33.4±1.8	32±1.4	<0.0001
Anuloplastia parcial (posterior)	12 (3.8%)	19 (12.3%)	<0.0001
Implantação cordas FA	224 (70.0%)	109 (70.3%)	0.943
Encurtamento de cordas	35 (10.9%)	12 (7.7%)	0.270
Transposição de cordas	24 (7.5%)	9 (5.8%)	0.491
Implantação cordas FP	35 (10.9%)	12 (7.7%)	0.002
Ressecção folheto posterior	146 (45.6%)	23 (14.8%)	<0.0001
Plastia de deslizamento	27 (8.4%)	0 (0%)	<0.0001
Encerramento da comissura	41 (12.8%)	26 (16.8%)	0.245
Encurtamento músculo papilar	33 (10.3%)	7 (4.5%)	0.033
Plicatura de prolapsos <i>minor</i>	18 (5.6%)	3 (1.9%)	0.270
Técnica de Alfieri	8 (2.5%)	2 (1.3%)	0.387
Outros procedimentos	10 (3.1%)	4 (2.6%)	0.738
Plastia tricúspide	27 (8.0%)	39 (23.6%)	<0.0001
Outras cirurgias associadas	53 (15.8%)	50 (30.3%)	<0.0001
Cirurgia valvular aórtica	19 (5.7%)	26 (15.8%)	<0.0001
Cirurgia coronária	19 (5.7%)	21 (12.7%)	0.007
Substituição aorta ascendente	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0.472
Outras cirurgias	20 (6.0%)	4 (2.4%)	0.079
Tempo CEC (min)	75.8±21.7	72.7±19.1	0.131
Tempo clampagem aórtica (min)	48.3±15.4	44.6±16.3	0.016
Mortalidade global (30 dias)	8 (2.4%)	1 (0.6%)	0.158

As percentagens das técnicas de reparação são referidas ao número de reparações e não ao número total de doentes. FA- folheto anterior; FP- folheto posterior; CEC- circulação extra-corpórea; *As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

3.2.3.2 Análise da mortalidade/morbilidade precoce e sobrevivência a longo prazo

A mortalidade da população global do estudo, aos 30 dias (incluindo mortalidade hospitalar), foi de 1.8%, não havendo diferenças entre os tipos de doença degenerativa. No entanto, quando se compararam as técnicas cirúrgicas (reparação vs substituição por prótese), verificaram-se diferenças relevantes. Ocorreram seis mortes no grupo da valvuloplastia e três no grupo da substituição ($p < 0.0001$).

As complicações mais frequentes, após a cirurgia, foram a insuficiência renal aguda (creatinina > 2.0 mg/dl) em 10% dos doentes, dois dos quais necessitaram de terapêutica renal de substituição, e a fibrilhação auricular *de novo* em 21%. Três doentes necessitaram de assistência ventricular esquerda (dois doentes submetidos a reparação e um a substituição).

Verificaram-se 123 mortes durante o seguimento clínico. A sobrevivência global aos 5, 10, 15 e 20 anos dos doentes submetidos a reparação, foi $90.2 \pm 1.5\%$, $75.7 \pm 2.6\%$, $61.0 \pm 3.7\%$ e $43.4 \pm 5.5\%$, respectivamente. A sobrevivência ajustada não mostrou diferenças entre os doentes com doença mixomatosa e os que tinham doença fibroelástica (Figura 3-5).

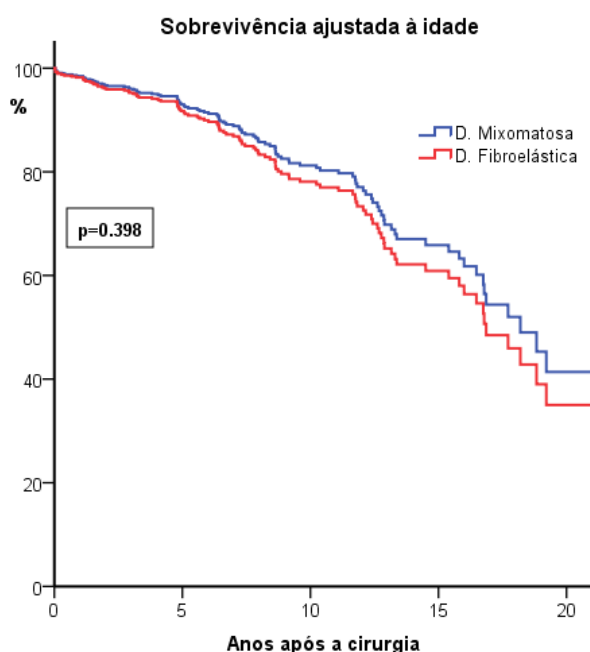


Figura 3-5. Sobrevivência global ajustada, comparando os dois tipos de doença degenerativa (doença mixomatosa vs doença fibroelástica).

No entanto, quando se comparou a sobrevivência dos doentes submetidos a reparação, com os doentes submetidos a substituição, a implantação de uma prótese implicou um decréscimo significativo ($p < 0.0001$) da sobrevivência a longo prazo (Figura 3-6).

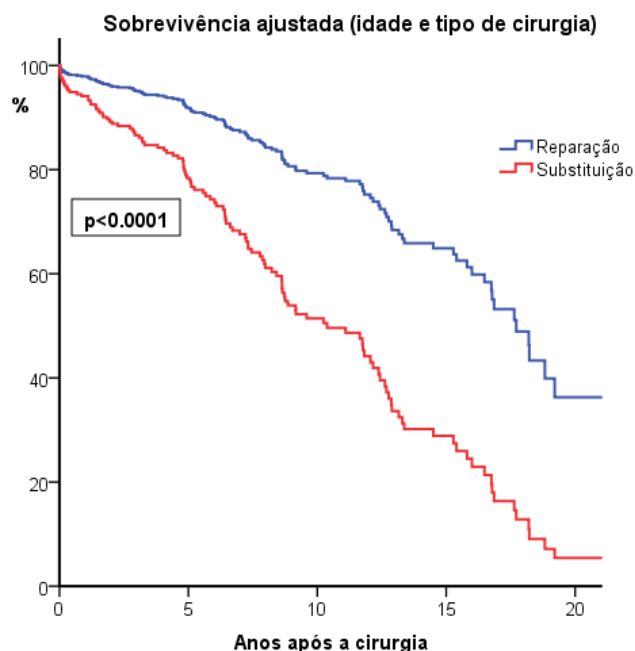


Figura 3-6. Sobrevivência global ajustada, comparando os doentes submetidos a reparação com os doentes submetidos a substituição.

Quando analisámos, separadamente, os doentes submetidos a reparação valvular mitral e sem outras cirurgias associadas (excepto a plastia tricúspide), verificámos que a cirurgia lhes permitiu ter uma sobrevivência igual à população portuguesa, ajustada à idade e ao sexo ($p=0.1$) (Figura 3-7).

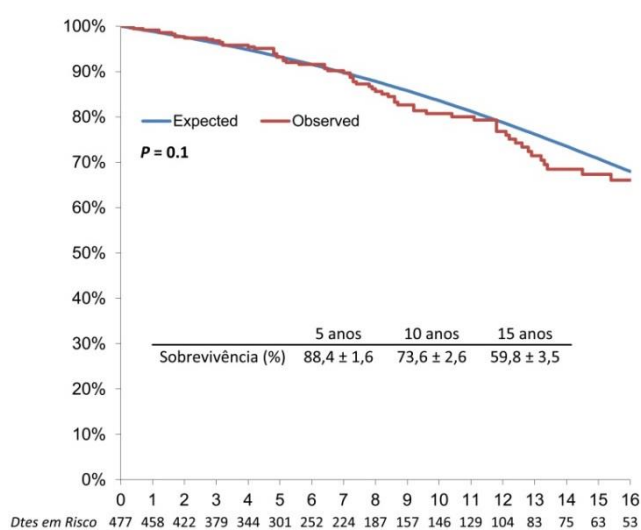


Figura 3-7. Curvas de sobrevivência, comparando a população do estudo com uma população portuguesa ajustada à idade e ao sexo dos doentes.

A análise multivariável de *Cox* revelou, como factores independentes de mortalidade tardia a idade, o sexo masculino, as pressões pulmonares elevadas, a presença de disfunção moderada a severa, os doentes em classe NYHA III-IV na altura da cirurgia e os doentes submetidos a substituição valvular mitral (Tabela 3-9). Os doentes com disfunção do VE, ou com substituição por prótese, tiveram um risco de mortalidade três vezes e duas vezes maior, respectivamente, em comparação com os doentes com uma boa função ou submetidos a reparação.

Tabela 3-9. Análise multivariável de *Cox* para determinação de factores de risco independentes para a mortalidade tardia.

Variáveis	HR	IC 95%	Valor P
Sexo masculino	1.715	1.076-2.733	0.023
Idade (por ano)	1.062	1.038-1.087	0.001
PSAP pré-operatória (mmHg)	1.016	1.005-1.027	0.004
Disfunção moderada-severa	3.703	2.093-6.552	0.001
Substituicao valvular mitral	2.215	1.184-4.141	0.013
NYHA III-IV	1.525	1.047-2.222	0.028

HR- hazard ratio; IC- intervalo de confiança; NYHA- New York Heart Association.

3.2.3.3 Análise das reoperações mitrais

Durante o tempo em que decorreu o estudo, 23 doentes necessitaram de nova cirurgia mitral, por recorrência de regurgitação mitral severa. Dois doentes foram operados precocemente (até um ano após a cirurgia primária), um por deiscência do anel protésico e outro por deiscência da sutura na zona de ressecção do folheto posterior. Em ambos foi possível “re-reparar” a válvula mitral, sem necessidade de outros procedimentos até à data da conclusão do trabalho.

As causas mais frequentes de reparação a longo prazo (>1ano) foram: a evolução do processo degenerativo, usualmente fibrose e retracção dos folhetos (mais o posterior) e, também, a rotura de cordas nativas; falência técnica (deiscência do anel protésico ou de suturas); complicações relacionadas com o material (rotura de cordas artificiais de ePTFE) e endocardite (Tabela 3-10).

Durante a segunda cirurgia mitral, a maioria das válvulas foram substituídas por prótese. Mesmo assim, ainda foi possível “re-reparar” duas válvulas mitrais que desenvolveram recorrência da regurgitação mitral tardiamente.

Tabela 3-10. Causas (intra-operatórias) de reoperação mitral precoces e tardias.

Causas de reoperação*	N (%)
Falência técnica	7 (30.4%)
Deiscência de anel protésico	5 (21.7%)
Deiscência de sutura	2 (8.7%)
Falência de material (Rotura de cordas Gore-Tex)	6 (26.1%)
Evolução da doença	16 (69.6%)
Fibrose/retração folhetos	7 (30.5%)
Prolapsos <i>de novo</i> (rotura de cordas nativas)	9 (39.1%)
Endocardite	2 (8.7%)

Nota: Vários doentes apresentaram mais do que uma causa para a falência da reparação. * As variáveis são apresentadas como número e percentagem.

A sobrevivência global livre de reoperação mitral, dos doentes submetidos a reparação mitral aos 5, 10 e 20 anos, foi 98.6±0.6%, 92.7±1.7%, 88.0±2.7%, respectivamente. Não se verificaram diferenças quanto à necessidade de nova cirurgia mitral a longo prazo, entre os dois tipos de doença degenerativa (Figura 3-8).

A análise univariável, identificou o prolapso isolado do folheto anterior (HR:2.8; IC 95% 1.04-7.58, p=0.04) e a dilatação da aurícula esquerda (HR:1.045; IC 95% 1.01-1.08, p=0.005) como factores de risco para a reoperação mitral. A presença de prolapso do segmento P2 (HR:0.25; IC 95% 0.07-0.85, p=0.02) apareceu como um factor protector para a reoperação a longo prazo.

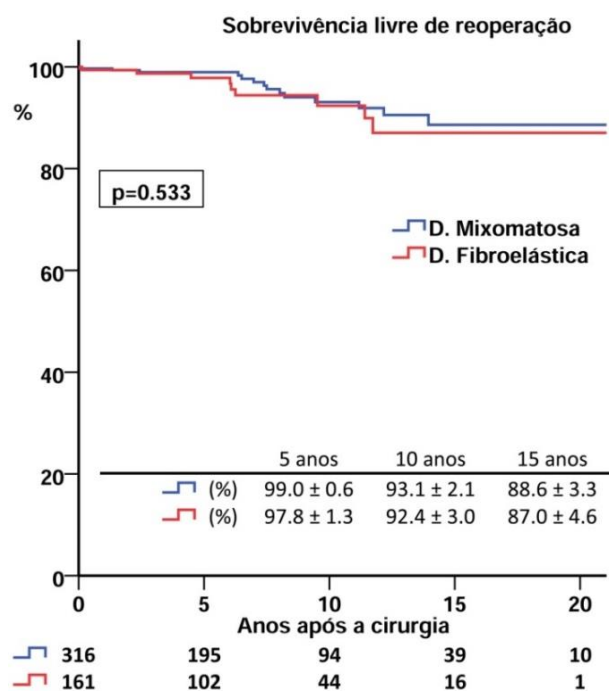


Figura 3-8. Curvas de sobrevivência livre de reoperação, comparando as duas formas de patologia degenerativa.

Foi interessante verificar que os doentes, com prolapso de ambos os folhetos, tiveram um número percentualmente menor de reoperações do que os doentes com prolapso isolado do folheto anterior [5 (2.4%) vs 18 (6.8%), $p=0.026$]. Quando analisada a sobrevivência actuarial livre de reoperação, verificámos que os doentes com prolapso duplo tiveram um intervalo livre de reoperação globalmente mais longo (Figura 3-9).

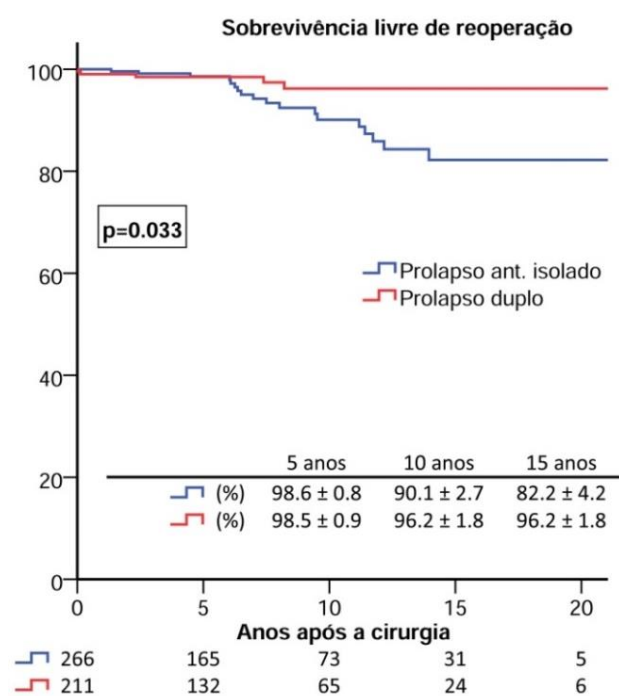


Figura 3-9. Curvas de sobrevivência livre de reoperação, comparando as duas formas de patologia degenerativa

A sobrevivência livre de reoperação aos 5, 10 e 20 anos, nos doentes com prolapso anterior isolado e com prolapso duplo, foi $98.6\pm 0.8\%$, $90.1\pm 2.7\%$ e $82.2\pm 4.2\%$ e $98.5\pm 0.9\%$, $96.2\pm 1.8\%$ e $96.2\pm 1.8\%$, respectivamente ($p=0.033$, *log-rank*).

No entanto, na análise multivariável, apenas permaneceram como factores independentes preditores de reoperação, a dimensão da aurícula esquerda (mm) e o prolapso do segmento P2 (Tabela 3-11).

Tabela 3-11. Análise multivariável de Cox para determinação de preditores independentes para a reoperação a longo prazo.

Variáveis	HR	IC 95%	Valor P
AE (mm)	1.041	1.008-1.075	0.016
Prolapso do segmento P2	0.279	0.082-0.943	0.040

HR- hazard ratio; IC- intervalo de confiança; AE- Aurícula esquerda.

3.2.4 Discussão

A avaliação dos resultados de uma equipa cirúrgica, no que concerne à valvuloplastia mitral, deve ser sempre comparada com os resultados apresentados pelos seus pares. Contudo, isto não constitui uma tarefa tão simples como poderá parecer, à primeira vista. As razões para esta dificuldade são de vária ordem:^{203,227} a separação das cirurgias valvulares mitrais degenerativas, baseada exclusivamente no tipo de prolapso encontrado (anterior, posterior ou duplo), não é um bom índice de avaliação da dificuldade técnica. A presença de um prolapso do folheto anterior assume uma complexidade mais distinta quando está inserida no contexto de uma doença fibroelástica, ou quando faz parte integrante de várias lesões complexas, com múltiplas zonas de prolapso e de *billowing*, como no caso da doença de Barlow. Poucos estudos na literatura fazem esta distinção^{7,107} e alguns fazem-no de uma forma errónea.²²⁸

O espectro da doença degenerativa é largo, desde o extremo da doença de Barlow até à doença fibroelástica, existem formas intermédias que devem ser reconhecidas. No nosso estudo, tentámos acautelar essas diferenças, para assegurar a existência de níveis

distintos de reparação e verificar esta relação com a durabilidade da valvuloplastia a longo prazo.

A descrição de procedimentos obsoletos, misturados com outros, comprovadamente eficazes, cria também viés na interpretação dos resultados. Os centros terciários de referência têm normalmente estratégias de reparação estandardizadas para corrigir os vários tipos de lesões encontrados. Deste modo, torna-se mais fácil extrair informações relevantes no que diz respeito à eficácia das diferentes técnicas neste contexto.

As razões que motivaram a substituição ou impossibilitaram a reparação, estão frequentemente omissas nos estudos, impedindo, em parte, o desenvolvimento de estratégias que permitam ultrapassar esses problemas.

Outra dificuldade encontrada, na avaliação das séries publicadas, diz respeito à pouca “profundidade” encontrada na descrição intra-operatória da patologia valvular, nomeadamente, o atingimento dos diferentes segmentos dos folhetos e o envolvimento da região comissural, para além da caracterização de outras alterações anatómicas que ajudem o leitor a ter a noção real do tipo de patologia que os autores estão a analisar. Acresce, ainda, que vários trabalhos reportam os resultados da reparação mitral, não enunciando o número de substituições que foram efectuados nesse mesmo período do estudo, impossibilitando a percepção da taxa de reparação.

O prolapso do folheto anterior, ou de ambos os folhetos, são tidos como reparações de maior exigência, verificando-se, igualmente, que os resultados a longo prazo são inferiores aos do prolapso posterior.^{4,106,229} A taxa de reparação deste tipo de lesões é altamente variável e, na maioria dos estudos que envolvem os resultados da cirurgia, não é enunciada a percentagem de doentes que necessitou de prótese. Um relatório recente da STS, envolvendo 58370 doentes submetidos a cirurgia valvular mitral nos Estados Unidos, mostrou um crescimento na cirurgia reparadora (vs a substituição) de 51% para 69%,²³⁰ e um outro relatório da mesma sociedade revelou uma diminuição importante da mortalidade operatória, mesmo em doentes considerados de alto risco.⁵⁶ Em centros de referência, a percentagem de reparação de prolapsos do folheto anterior oscila entre os 75% e os 100%.^{4,14,54,64} Os nossos resultados enquadraram-se no percentil mais alto, pois conseguimos reparar perto de 95% destas válvulas, incluindo válvulas com prolapso duplo (45%) e do tipo de Barlow (23%).

Apesar de não termos definido, como objectivo primário, a comparação da reparação com a substituição, os nossos resultados reforçam a vantagem da cirurgia conservadora em termos de sobrevivência. A implantação de uma prótese trouxe uma maior mortalidade, tanto precoce (trinta dias) como tardia. Os nossos dados, apesar de não serem novidade,^{231,232} têm vários pontos fortes como a grandeza da amostra da população analisada, o *follow-up* a longo prazo conseguido (até 22 anos, completo em 99% dos casos) e a comparação efectuada, envolvendo, especificamente, o prolapso anterior. Salienta-se que a substituição valvular mitral foi identificada como um factor de risco independente para a mortalidade tardia neste subgrupo de doentes.

As variáveis que se associaram com a substituição, e que provavelmente serão factores de mau prognóstico para a reparação, foram a calcificação mitral, a disfunção do VE, a idade e a presença de prolapso do segmento A1 e de vários segmentos. O sinergismo do prolapso de A2, com a calcificação mitral, pareceu ser o verdadeiro responsável pela substituição e não a presença isolada deste prolapso.

Os resultados agora apresentados também são consentâneos com as indicações para cirurgia mitral consignadas nas *guidelines* actuais. A presença de disfunção do VE e de sintomas importantes (NYHA III-IV), surgiram como factores de risco independentes para a mortalidade tardia, mesmo depois da correcção da patologia mitral. As implicações desta ocorrência favoreceram a intervenção precoce na história natural da doença, nomeadamente em doentes assintomáticos e com função preservada, sobretudo quando é julgada uma alta probabilidade de reparação. Este caminho foi desbravado pelos óptimos resultados da valvuloplastia mitral em centros de excelência, com percentagens de reparação acima dos 90% e mortalidade inferior a 1%. No capítulo que se segue, apresentamos a nossa casuística deste tema delicado, incluído num artigo aceite para publicação no *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

Ainda relativamente à análise da mortalidade a longo prazo, os doentes submetidos a reparação valvular mitral exibiram uma sobrevivência tardia comparável com a da população portuguesa, ajustada tanto à idade como ao sexo dos doentes. Este é um dado importante, reforçando o papel da cirurgia na obtenção de uma sobrevivência equivalente à população em geral, pois é ponto assente que a regurgitação mitral severa, quando não tratada, tem um impacto negativo na sobrevivência.^{103,110}

A reoperação mitral, apesar de ser um indicador grosseiro da avaliação da durabilidade da reparação e de não traduzir a real percentagem de doentes com recorrência da regurgitação mitral severa, não deixa de ter a sua importância, pois, em última instância, estes doentes têm indicação para cirurgia. De Bonis et al²²⁰ compararam os resultados da valvuloplastia mitral em doentes com prolapso anterior (n=133) com doentes com prolapso posterior (n=605). Todos os prolapsos anteriores foram corrigidos pela técnica de Alfieri, com uma mortalidade de 0% e uma sobrevivência livre de reoperação aos 10 anos de 96%. David e colegas⁶² apresentaram, recentemente, os resultados da cirurgia em todo o tipo de lesões, relatando uma sobrevivência livre de reoperação aos 20 anos na ordem dos 94%. No entanto, num trabalho mais antigo, este autor relata a ausência de reoperação mitral aos 12 anos, após valvuloplastia por prolapso do folheto anterior, de 88%, em comparação com os 96% do prolapso posterior. Os nossos resultados não ficam aquém dos reportados na literatura, com uma sobrevivência livre de reoperação aos 10 anos e 20 anos de 92.7% e 88%, respectivamente.^{3,5}

Não encontramos diferenças quanto à durabilidade da reparação, entre a patologia mixomatosa e a fibroelástica, o que está de acordo com relatos mais recentes enunciados na literatura.^{228,233}

A avaliação das causas de reoperação trouxe dados curiosos e relevantes para a prática clínica. As causas de reoperação precoce são normalmente de ordem técnica e, na maioria dos casos, a “re-reparação” é conseguida. Nos dois casos que tivemos (deiscência de anel e de sutura), conseguimos preservar a válvula e os doentes não voltaram a precisar de nova cirurgia. No entanto, quando a reoperação ocorre mais tardiamente, a causa da recorrência de regurgitação mitral deve-se essencialmente à evolução da doença (69.6%), sob a forma de prolapsos *de novo* e fibrose dos folhetos.

Anyanwu e Adams²³⁴ apresentaram os resultados das reoperações mitrais após valvuloplastia mitral em 53 doentes consecutivos, delineando uma estratégia de “re-reparar” a válvula mitral na presença de patologia não reumática, independentemente de ser uma recorrência precoce ou tardia. As principais causas indicadas foram a falência técnica (38%) e a progressão da doença original (36%). Apesar dos resultados surpreendentes conseguidos, com “re-reparação” em 85% dos casos, uma ausência de regurgitação mitral moderada aos 4 anos de apenas 80% não deixa de ser preocupante.

Murashita *et al*²³⁵ avaliaram especificamente os mecanismos e factores de risco de reoperações em válvulas mitrais degenerativas. Dos 25 casos descritos, 23 foram reoperações tardias e deveram-se sobretudo a factores relacionados com a válvula (novo prolapso, espessamento dos folhetos, endocardite e fibrilhação auricular recente). Em nove doentes (36%) o motivo foi falência técnica (hemólise, deiscência de anel ou de suturas). Shimokawa e colegas²³⁶ também avaliaram os mecanismos de recorrência de regurgitação mitral, após cirurgia correctiva. A falência, na grande maioria dos casos, relacionou-se com alterações da própria válvula (espessamento e novos prolapsos) e só em 25% se relacionou com falência do procedimento. Os autores identificaram a presença de prolapso do folheto anterior, de fibrilhação auricular prévia e a não utilização de um anel protésico, como preditores independentes de recorrência de regurgitação mitral significativa.

Um dado para o qual já tínhamos chamado a atenção da comunidade cirúrgica é o da rotura de cordas tendinosas de ePTFE. Em 2007,²³⁷ apresentámos dois casos que tinham ocorrido seis e onze anos após a cirurgia, e, mais recentemente, voltámos a abordar esta questão pelo aparecimento de novos casos e devido à liberalização contemporânea do uso deste material para a correcção de todos os tipos de prolapso, mesmo na cirurgia de substituição para manter a continuidade anulo-ventricular.

Na nossa série de doentes com prolapso anterior, 26% das reoperações envolveram a rotura deste material (normalmente na sua porção média). Este dado ainda não foi reportado por nenhum grupo cirúrgico, apesar do aparecimento recente de múltiplos casos isolados.²³⁸⁻²⁴² Num capítulo subsequente da dissertação, desenvolvemos este assunto apresentando as várias publicações relacionadas com o tema.

Em nove doentes, verificámos novas zonas de prolapso por rotura de cordas nativas. Tem sido nossa política, na última década, a substituição profiláctica de cordas macroscopicamente finas (com potencial de rotura), mesmo não associadas a zonas de prolapso dos folhetos. Apesar de ser uma atitude empírica, na medida em que não há nada escrito sobre este assunto, é um facto que não tivemos quaisquer intercorrências por este aparente “excesso de zelo”.

A identificação da aurícula esquerda alargada, como factor de risco para a reoperação, pode advir da re-dilatação do anel nativo com repuxamento do folheto posterior que ocorre, naturalmente, à medida que a aurícula dilata.

Não deixou de ser intrigante observar que a durabilidade da reparação foi maior no prolapso duplo que no prolapso anterior isolado. Associadamente, constatou-se que os doentes com prolapso concomitante do segmento P2 tiveram alguma “protecção” em relação à necessidade de outra cirurgia mitral. A explicação que temos para este acontecimento é que, provavelmente, a lesão mais importante, aquando do prolapso de ambos os folhetos, possa ter sido a do componente posterior e, mais concretamente, do segmento P2. Como é sabido, esta lesão é facilmente reparável (resseccção ou corda artificial) e os seus resultados são francamente bons, em termos de durabilidade a longo prazo,²¹³ como demonstrámos no capítulo anterior.

Limitações do estudo

A inexistência de um *follow-up* ecocardiográfico robusto é sempre uma limitação na avaliação dos resultados da cirurgia reparadora mitral. A utilização das reoperações, como índice indirecto dessa análise, tem sempre a limitação intrínseca do estado físico do doente poder restringir a indicação cirúrgica, mesmo na presença de uma regurgitação severa.

O facto de os resultados reportarem a experiência de um centro isolado, com larga prática neste tipo de cirurgia, limita, em contextos diferentes, a sua generalização.

3.2.5 Conclusões

O prolapso do folheto anterior, quer isolado, quer sob a forma de prolapso de ambos os folhetos, pode ser reparado, na grande maioria dos casos, com baixa morbilidade e mortalidade. As técnicas clássicas foram progressivamente substituídas por técnicas mais facilmente reproduzíveis e de maior durabilidade (cordas de ePTFE).

A correcção da regurgitação mitral severa, neste contexto, confere uma sobrevivência igual à da população geral (equiparada ao sexo e à idade). Os doentes submetidos a substituição valvular mitral apresentaram uma maior mortalidade tanto precoce

(incluindo a operatória), como tardia. A sua sobrevivência a longo prazo ficou comprometida, comparativamente aos doentes submetidos a reparação.

A grande maioria dos doentes está livre de uma segunda intervenção até 20 anos após a cirurgia inicial. Relativamente aos doentes que precisaram ser reoperados, a causa principal da recorrência da regurgitação mitral foi a evolução do processo degenerativo. A reoperação precoce deve-se, normalmente, a uma falência técnica e, por esse motivo, pode ser ainda passível de reparação. Deixa-se uma palavra de precaução para a possibilidade de aparecimento de falências tardias por rotura de cordas de Gore-Tex. Eventualmente, a utilização de cordas mais espessas (4/0) e a não-manipulação do material poderá prevenir esta complicação.

3.3 CIRURGIA VALVULAR MITRAL NO DOENTE ASSINTOMÁTICO

O aprimoramento das técnicas de reparação valvular mitral, aliado aos óptimos resultados a longo prazo, no que concerne a durabilidade da reparação, motivaram a comunidade cirúrgica a intervir, cada vez mais cedo, no desenvolvimento da regurgitação mitral degenerativa (RMD). Desenvolveu-se e publicou-se um trabalho sobre este tema no *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, que se apresenta em seguida.

Durante um período de vinte anos, foram submetidos a cirurgia valvular mitral, na nossa instituição, 382 doentes assintomáticos ou pouco sintomáticos, com RMD crónica severa e sem outras cirurgias associadas, para além de regurgitação tricúspide secundária. Foram analisados prováveis preditores de mortalidade tardia e reoperação nesta população e desenvolvida uma análise de sub-grupos que envolveu doentes com fibrilhação auricular (FA) e hipertensão pulmonar (HTP). A reparação valvular mitral foi realizada na grande maioria dos doentes (98.2%), sendo a mortalidade aos trinta dias de apenas 0.8%. A sobrevivência global da população foi comparável com a da população portuguesa em geral (com correspondência para idade e sexo).

Na sub-análise efectuada, verificou-se que os doentes com FA/HTP apresentaram um risco de mortalidade tardia duas vezes e meia maior que os doentes sem estes

marcadores prognósticos, mas este efeito apenas se verificou em doentes com menos de 65 anos. De igual modo, os doentes com FA/HTP sujeitaram-se a uma sobrevivência livre de reoperação mais curta. Os doentes com válvulas mixomatosas e prolapso do segmento P2, contrariamente aos anteriores, representaram um menor risco de reoperação.

Estes resultados, demonstraram que a cirurgia mitral pode ser efectuada precocemente, antes de aparecerem os indicadores clássicos para cirurgia (disfunção e/ou dilatação do VE), com um risco cirúrgico inferior a 1% e com uma elevada probabilidade de reparação, quando realizada em centros com experiência.

Doentes com FA/HTP representam uma população de risco para a mortalidade tardia e reoperação, que se acentua mais em doentes jovens (<65 anos). Já os doentes com idades acima dos 65 anos poderão ser seguidos até que os marcadores clássicos se desenvolvam.

No decurso dos resultados obtidos com este estudo, decidiu-se aprofundar o tema, fazendo uma análise específica dos doentes com FA/HTP e comparando com uma população semelhante (*propensity-matching*). Para além da sobrevivência global e livre de reoperação, analisou-se a recorrência de regurgitação mitral moderada-severa, ao longo do tempo, e o efeito do *remodeling* inverso após a cirurgia. Os doentes com FA/HTP exibiram um maior risco de mortalidade tardia e de eventos adversos (MACCE- *major cardiac and cerebrovascular events*), para além de um maior risco de recorrência de regurgitação mitral moderada-severa a longo prazo. Este trabalho foi apresentado no 28º Congresso Europeu de Cirurgia Cardiotorácica e aceite para publicação no *European Journal of Cardiothoracic Surgery* (Apêndice V).

Long-term follow-up of asymptomatic or mildly symptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation and preserved left ventricular function

Gonçalo F. Coutinho, MD, Ana Luis Garcia, MD, Pedro M. Correia, MD, Carlos Branco, MD, and Manuel J. Antunes, MD, PhD

Objectives: The timing for mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation and preserved left ventricular function remains controversial. We analyzed the immediate and long-term outcomes of these patients after surgery.

Methods: From January 1992 to December 2012, 382 consecutive patients with severe chronic degenerative mitral regurgitation, with no or mild symptoms, and preserved left ventricular function (ejection fraction $\geq 60\%$) were submitted to surgery and followed for up to 22 years (3209 patient-years). Patients with associated surgeries, other than tricuspid valve repair, were excluded. Cox proportional-hazard survival analysis was performed to determine predictors of late mortality and mitral reoperation. Subgroup analysis involved patients with atrial fibrillation or pulmonary hypertension.

Results: Mitral valvuloplasty was performed in 98.2% of cases. Thirty-day mortality was 0.8%. Overall survival at 5, 10, and 20 years was $96.3\% \pm 1.0\%$, $89.7\% \pm 2.0\%$, and $72.4\% \pm 5.8\%$, respectively, and similar to the expected age- and gender-adjusted general population. Patients with atrial fibrillation/pulmonary hypertension had a 2-fold risk of late mortality compared with the remaining patients (hazard ratio, 2.54; 95% confidence interval, 1.17-4.80; $P = .018$). Benefit was age-dependent only in younger patients (<65 years; $P = .016$). Patients with atrial fibrillation/pulmonary hypertension (hazard ratio, 4.20, confidence interval, 1.10-11.20; $P = .037$) and patients with chordal shortening were at increased risk for reoperation, whereas patients with P2 prolapse (hazard ratio, 0.06; confidence interval, 0.008-0.51; $P = .037$) and patients with myxomatous valves (hazard ratio, 0.072; confidence interval, 0.008-0.624; $P = .017$) were at decreased risk.

Conclusions: Mitral valve repair can be achieved in the majority of patients with low mortality ($<1\%$) and excellent long-term survival. Patients with atrial fibrillation/pulmonary hypertension had compromised long-term survival, particularly younger patients (aged <65 years), and are at increased risk of mitral reoperation. (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; ■:1-7)

Mitral valve (MV) surgery is recommended for symptomatic patients with severe primary mitral regurgitation (MR), and MV repair is the procedure of choice whenever it is feasible and expected to be durable.^{1,2} The management of patients with degenerative MR has changed dramatically during the past 2 decades, mainly because of the refinement and standardization of MV repair techniques that led to predictable and durable results. In centers of excellence, the reparability rate can reach approximately 100% and operative mortality is less than 1% in selected cases, such as isolated P2 prolapse,

and the need for reoperation because of repair failure in the long-term may be as low as 5%.³⁻⁵ Finally, the extensive knowledge of the natural history of MR and the dire consequences when it is left untreated propelled the rationale to intervene early, before complications supervene.

However, indications for mitral surgery, as expressed in the current guidelines, were based on levels of evidence B and C (consensus opinion of experts and retrospective studies), and not on randomized clinical trials (level A). This becomes even more critical in asymptomatic patients without signs of left ventricular (LV) deterioration. Two lines of thought have emerged on how to deal with this particular group of patients, one more conservative, also referred to as “watchful waiting,” mainly based on a report from Rosenhek and colleagues,⁶ who advocated delay of surgery until the end points expressed in the guidelines are reached. By contrast, others have proposed a more proactive attitude with the argument that early surgery saves the patient from the unnecessary risks associated with chronic MR.⁷ They suggest that these patients should be

From the Center of Cardiothoracic Surgery, University Hospital and Medical School, Coimbra, Portugal.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. Received for publication May 14, 2014; revisions received June 13, 2014; accepted for publication June 30, 2014.

Address for reprints: Manuel J. Antunes, MD, PhD, Centro de Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal (E-mail: antunes.cct.huc@sapo.pt).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2014 by The American Association for Thoracic Surgery

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.089>

Abbreviations and Acronyms

AF	= atrial fibrillation
CI	= confidence interval
HR	= hazard ratio
LV	= left ventricular
MR	= mitral regurgitation
MV	= mitral valve
NYHA	= New York Heart Association
PHT	= pulmonary hypertension
SPAP	= systolic pulmonary artery pressure

referred to highly skilled centers for MV repair. Few studies have reported the long-term clinical behavior of asymptomatic patients with severe chronic MR and preserved LV function who underwent MV surgery, currently considered class IIb indications (surgery may be considered; usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion) in the European Guidelines¹ and class IIa (surgery should be considered; weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy) in the American guidelines.² Therefore, we aimed at evaluating our perioperative and long-term (up to 22 years) outcomes in this population and identifying predictors of impaired survival that could lead to changes on the timing for mitral surgery.

METHODS**Patient Population and Data Collection**

From January 1992 to December 2012, 2126 patients with severe pure or predominant MR underwent MV surgery, 382 of whom were asymptomatic or mildly symptomatic, in New York Heart Association (NYHA) class I or II, and had severe degenerative MR ($\geq 3+$) and preserved LV function. These patients constitute the object of this study.

All patients underwent isolated mitral surgery, with or without concomitant tricuspid valve annuloplasty for functional regurgitation. Patients with other associated procedures were excluded from this analysis. Also excluded were patients in NYHA class III or IV, with LV ejection fraction less than 60% and LV end-systolic internal diameter 45 mm or greater, and patients with coronary artery disease, aortic valve disease, hypertrophic cardiomyopathy, ascending aortic aneurysms, and previous mitral surgery.

Data were retrieved from a dedicated database and included relevant preoperative demographic, clinical, and echocardiographic variables; surgical information; and postoperative records. A thorough investigation of all operation reports was undertaken to separate accurately the various forms of degenerative MV disease—myxomatous (including Barlow's disease), fibroelastic disease, and isolated annular dilatation—and the valve segments involved.

Myxomatous involvement was seen as those valves with thickened and opaque leaflets, moderate enlargement of the annulus, and sometimes thickened and elongated/ruptured chordae. Barlow's valves were defined as those with severe myxoid infiltration, severe annular dilatation, multiple segments of prolapse and billowing, and thin or thickened elongated chordae. Fibroelastic disease was defined as those valves with thin leaflets, fairly normal sizes, and translucence, with the exception of the prolapsed segment, and the chordae were often thin and ruptured.

Follow-up information was collected through a mailed questionnaire or by telephone interview with surviving patients, family members, or

the patient's personal physician, and included vital status and need for MV reoperation. The cumulative follow-up for the entire cohort was 3732 patient-years (mean, 8.6 ± 7.5 years; range, 0.6-21.9 years) and was complete for 98% of the patients.

Echocardiographic Evaluation

All patients had a detailed echocardiographic examination preoperatively, and Doppler examinations and the severity of MR were analyzed. In the earlier years, it was assessed qualitatively (valve morphology: flail leaflet, large coaptation defect; reversal of pulmonary vein flow) and semiquantitatively (size of the regurgitant jet in the left atrium, regurgitant jet area). In recent years, other methods, such as the vena contracta, regurgitant volume, and effective regurgitant orifice area, have been used more frequently. Left chamber dimensions, LV function (fractional shortening, ejection fraction), and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) were measured as recommended.⁸ Intraoperative transesophageal echocardiography, both pre- and post-repair, was routinely used from the beginning of the study, and no patient left the operating room with greater than mild MR.

Operative Findings and Procedure

The operation was standardized for all patients, including cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia (28°C-30°C) and intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia through the aortic root. MV exposure was through a left atriotomy, posterior to the Waterston's groove in the majority of cases. In a few cases, the valve was reached through the right atrium and interatrial septum.

A comprehensive valve analysis of all the MV components was performed routinely. Myxomatous pathology involved 272 patients (71.2%), of whom 65 (17.0%) had severe myxomatous involvement (Barlow's disease). Isolated posterior prolapse was present in 211 patients (55.2%), isolated anterior prolapse was present in 50 patients (13.1%), and bileaflet prolapse was present in 102 patients (26.7%). Segment P2 was the most frequently involved (268 patients, 70.2%), followed by A2 (106 patients, 27.7%). Repair was oriented to correct all lesions causing mitral dysfunction, following the classic Carpentier principles.

Statistical Analysis

Continuous variables are reported as mean \pm standard deviation and compared by a Student *t* test or Mann-Whitney *U* test. Categorical variables are reported as percentages and were compared using chi-square tests. Actuarial survival and survival free of mitral reoperation were plotted using the Kaplan-Meier method, and group comparison, when available, was made using log-rank analysis. Multivariate analysis to identify independent risk factors for time-dependent events was performed using a stepwise Cox proportional hazards multivariable model and included clinical, echocardiographic, and operative variables. Criteria for entry and retention in the multivariable models were set at the 0.1 and 0.05 confidence level, respectively.

For each patient included in the study, the corresponding average age- and gender-specific annual mortality of the Portuguese general population was obtained (National Institute of Statistics, census 2012). On the basis of these mortality data, the probability of cumulative expected survival was ascertained and an expected survival curve was built. Comparison was made using a 1-sample log rank test.

A subgroup analysis was undertaken for patients with atrial fibrillation (AF) or pulmonary hypertension (PHT), defined as an SPAP at rest greater than 50 mm Hg. Patients with AF/PHT were treated as a composite covariate to be accommodated in class of IIa recommendation for mitral surgery of the American Heart Association/American College of Cardiology and European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery guidelines. These patients were compared with the remaining patients, but because the groups were different in age

TABLE 1. Selected preoperative patient characteristics for the overall population

Characteristics	N (%)
Age (mean ± SD)	55.7 ± 14.2
Male	279 (73.0)
NYHA class I	272 (71.2)
NYHA class II	110 (28.8)
Previous stroke	13 (3.4)
Hypertension	106 (27.7)
Diabetes mellitus	10 (2.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	18 (4.7)
AF	64 (16.8)
Patients with AF or PHT	106 (24.4)
Patients without AF or PHT	276 (63.6)
Echocardiographic findings	
Tricuspid regurgitation (>2+)	42 (9.7)
Ejection fraction (%)	69.8 ± 7.5
Left ventricle systolic diameter (mm)	37.2 ± 4.2
Left ventricle diastolic diameter (mm)	62.0 ± 6.6
Left atrium diameter (mm)	50.8 ± 8.5
Systolic pulmonary arterial pressure (mm Hg)	43.0 ± 14.2

AF, Atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association; PHT, pulmonary hypertension; SD, standard deviation.

and other important demographic and clinical variables, we performed an individual matching of patients (1:1) in both groups according to age (3 years difference admitted), sex, and relevant comorbidities (renal failure, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and cerebrovascular disease), obtaining 106 patients in each arm. AF and PHT (or SPAP value) were not included separately in the multivariate analysis to avoid multicollinearity with the described composite outcome. The data were analyzed using SPSS version 20 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

RESULTS

Baseline Characteristics

The clinical and echocardiographic characteristics of the 382 patients who met the inclusion criteria are shown in Table 1. The mean age of patients was 55.5 ± 14.2 years, male gender predominated (74.7%), and 106 patients (24.4%) had AF or PHT (subgroup analysis). These patients were older (63.3 ± 11.9 years vs 52.8 ± 14 years, $P < .0001$), were more often hypertensive (35.8% vs 25.0%, $P = .034$), and had a higher incidence of fibroelastic deficiency (34.4% vs 23.2%, $P < .0001$) compared with the remaining patients. After case-matching, we obtained 2 well-balanced groups for comparison, except in their distinctive features (AF and PHT). However, patients with AF/PHT had larger left atria (56.2 vs 48.7 mm, $P < .0001$).

Details of Mitral Valve Surgery

Surgical data are presented in Table 2. MV repair was achieved in 375 patients (98.2%). Leaflet resection was performed in 271 patients (70.9%), and posterior leaflet sliding plasty was performed in 31 patients (8.1%). Artificial polytetrafluoroethylene (Gore-Tex; WL Gore & Associates Inc, Flagstaff, Ariz) chordae (initially size 4-0,

TABLE 2. Operative data of the overall population

Characteristics	N (%)
MV cause/anatomy	
Myxomatous	272 (71.2)
Barlow's disease	65 (17.0)
Fibroelastic deficiency	96 (25.1)
Isolated annular dilatation	14 (3.7)
Isolated anterior prolapse	50 (13.1)
Isolated posterior prolapse	211 (55.2)
Bileaflet prolapse	102 (26.7)
Chordal rupture	210 (55.0)
Surgery	
MV repair	375 (98.2)
MV replacement	
Study population	7 (1.8)
Study period*	21 (3.4)
Ring annuloplasty	364 (95.3)
Leaflet resection	271 (70.9)
Artificial chordae	
Anterior leaflet	109 (28.5)
Posterior leaflet	30 (7.9)
Chordal transfer/shortening	29 (7.4)
Commissural closure	33 (8.6)
Papillary muscle shortening	20 (5.2)
Tricuspid annuloplasty	30 (7.9)

MV, Mitral valve. *During the study period, 615 patients with severe MR (including all causes), without previous MV surgery, in NYHA class I/II, and with preserved LV function underwent isolated MV surgery (tricuspid repair was included).

more recently size 5-0) were implanted in 139 patients (36.4%). A prosthetic ring (Carpentier-Edwards Physio; Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Calif) was used in the majority of patients (95.9%), with a mean size of 32.8 mm (range, 28-38 mm). Patients with myxomatous disease had larger rings implanted ($P < .001$). A modified De Vega⁹ tricuspid annuloplasty was performed in 30 patients (7.9%).

MV replacement was necessary in 7 patients, all with intense calcium infiltration of the leaflets or mitral annulus. Four of these patients had bileaflet prolapse, but only 1 patient with Barlow's disease had the valve replaced. The subvalvular apparatus was preserved in all but 1 patient because of heavily calcified chordae and papillary muscles.

Early Mortality and Long-Term Survival

Thirty-day mortality was 0.8% (3 patients); 1 patient died of cerebrovascular accident, and 2 patients died of cardiac causes. Overall survival at 5, 10, 15, and 20 years was 96.3% ± 1.0%, 89.7% ± 2.0%, 83.3% ± 3.0%, and 72.4% ± 5.8%, respectively. These survivals were better than those of the expected age- and gender-adjusted Portuguese standard population (Figure 1).

The Cox analysis identified age (hazard ratio [HR], 1.07; 95% confidence interval [CI], 1.03-1.11; $P = .001$), chronic pulmonary obstructive disease (HR, 3.43; 95%

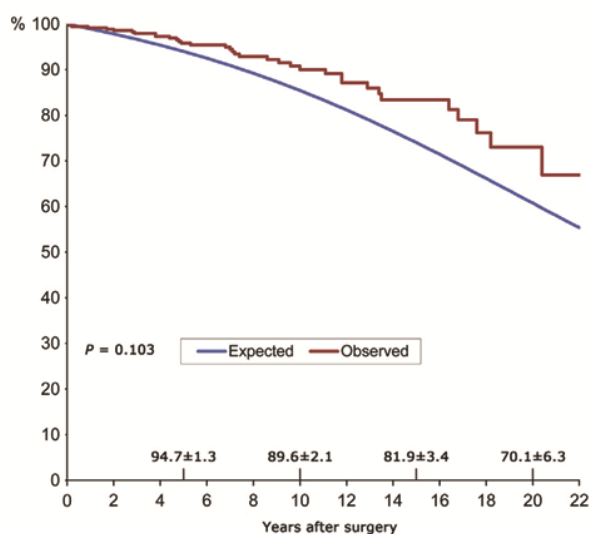


FIGURE 1. Overall survival of the study population compared with the gender- and age-matched Portuguese standard population. *Pts*, Patients.

CI, 1.30-9.05; $P = .013$), and AF/PHT (HR, 2.54; 95% CI, 1.17-4.80; $P = .018$) as independent factors of late mortality (Table 3).

Mitral Valve Reoperation

There were 2 early (in-hospital) failures of the MV repair, and in both cases we were able to re-repair and preserve the valve. Ten patients (2.6%) required MV reoperation for significant MR late after the primary procedure. The mean time from the first surgery to the reoperation was 8.6 ± 5.1 years. The valve had to be replaced in 8 cases. The main intraoperative findings were marked posterior leaflet retraction conditioning, lack of central coaptation, ring dehiscence, native and artificial chordae rupture, endocarditis with severe leaflet and chordal destruction, and leaflet calcification.

TABLE 3. Predictors of late mortality (Cox proportional hazards analysis)

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Age	1.09 (1.05-1.13)	<.0001	1.07 (1.03-1.11)	.001
Myxomatous valves	0.50 (0.26-6.79)	.035	—	—
COPD	4.16 (1.61-10.76)	.003	3.43 (1.30-9.05)	.013
AF	3.58 (1.86-6.88)	<.0001	Not included	
AF/PHT	3.57 (1.88-6.79)	<.0001	2.54 (1.17-4.80)	.018
TR ($\geq 2+$)	4.08 (1.73-9.60)	.001	—	—
LA dimension	1.07 (1.03-1.11)	.001	—	—
SPAP	1.03 (1.01-1.05)	.003	Not included	
P2 prolapse	0.47 (0.24-0.90)	.024	—	—

AF, Atrial fibrillation; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; LA, left atrium; PHT, pulmonary hypertension; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; TR, tricuspid regurgitation.

TABLE 4. Predictors of mitral reoperation

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Myxomatous valves	0.16 (0.03-0.76)	.021	0.07 (0.01-0.62)	.017
Diabetes	2.43 (1.84-4.44)	.025	—	—
AF/PHT	3.82 (1.02-10.32)	<.0001	4.20 (1.10-11.20)	.037
SPAP	1.04 (1.01-1.08)	.046	Not included	
AL prolapse	3.12 (1.80-10.67)	.001	—	—
PL prolapse	0.06 (0.01-0.26)	<.001	—	—
P2 prolapse	0.05 (0.01-0.34)	.003	0.06 (0.01-0.51)	.037
PL resection	0.23 (0.12-0.61)	.001	—	—
Chordal shortening	1.70 (1.23-3.12)	.014	9.09 (1.16-18.12)	.045

AF, Atrial fibrillation; AL, anterior leaflet; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PHT, pulmonary hypertension; PL, posterior leaflet; SPAP, systolic pulmonary artery pressure.

Freedom from mitral reoperation at 1, 10, and 20 years was $99.7\% \pm 0.3\%$, $96.5\% \pm 1.4\%$, and $93.1\% \pm 2.4\%$, respectively. Several factors were identified on the Cox analysis to independently predict the risk of reoperation (Table 4), namely, P2 prolapse (HR, 0.06; 95% CI, 0.008-0.51; $P = .037$), myxomatous valves (HR, 0.072; 95% CI, 0.008-0.624; $P = .017$), chordal tendineae shortening (HR, 9.09; 95% CI, 1.16-18.12; $P = .045$), and AF/PHT (HR, 4.20; 95% CI, 1.10-11.20; $P = .037$).

Impact of Atrial Fibrillation and Pulmonary Hypertension on Survival and Freedom From Reoperation

Patients with AF or PHT had their long-term survival compromised when compared with other asymptomatic patients without those markers (Figure 2, A). The majority of these latter patients also had normal LV systolic dimensions (210 patients with LV end-systolic diameter <40 mm). After case-matching, long-term survival at 5, 10, and 20 years was $88.8\% \pm 3.4\%$, $75.9\% \pm 5.8\%$, and $34.1\% \pm 24.4\%$, respectively, for patients with AF/PHT and $99\% \pm 1.0\%$, $97.5\% \pm 1.8\%$, and $55.7\% \pm 16.9\%$, respectively, for patients without AF/PHT ($P = .013$). The benefit of performing operation in patients without AF/PHT was not present across all ranges of ages. This advantage seemed prevalent only in younger patients (≤ 65 years) (Figure 2, B, $P = .008$). In patients aged more than 65 years, survival was similar in both groups (Figure 2, C, $P = .320$).

Patients with AF/PHT were at increased risk for mitral reoperation over time. Survival free from mitral reoperation (AF/PHT) at 20 years was $86.3\% \pm 6.9\%$ in contrast with $93.7\% \pm 3.0\%$ (Figure 3, $P = .045$).

DISCUSSION

Overall, this was a low-risk population, because patients were young, were asymptomatic or mildly symptomatic,

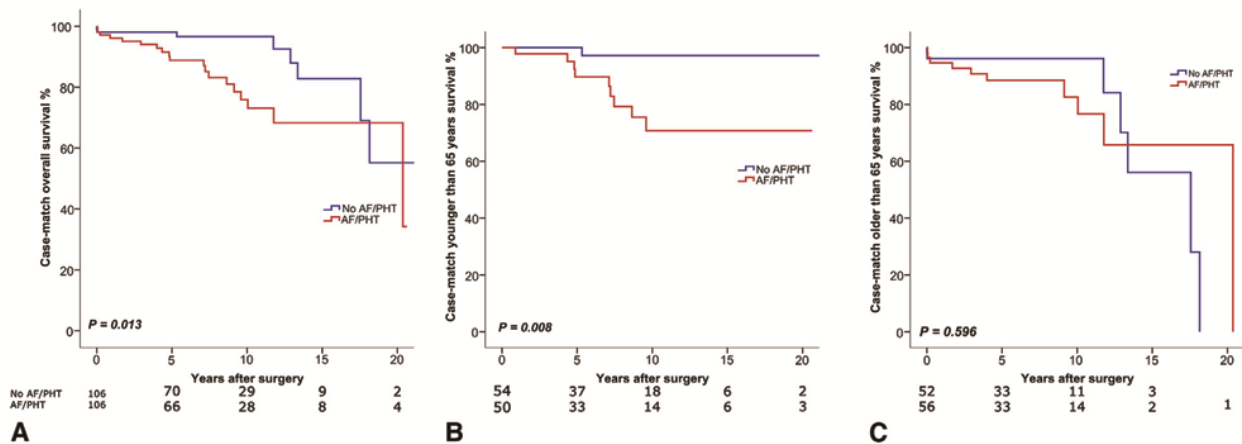


FIGURE 2. A, Overall survival in case-matched population, comparison between patients with and without AF/PHT. B, Overall survival in case-matched population aged less than 65 years. C, Overall survival in case-matched population aged more than 65 years. AF/PHT, Atrial fibrillation/pulmonary hypertension.

and had few comorbidities. Beyond that, echocardiographic parameters were suggestive of recent-onset or stable disease, because signs of LV deterioration, such as dysfunction and dilatation, were absent. Our policy on dealing with this subset of patients has been changing over time toward intervening earlier in the evolution of the disease, as experience improved, even when the guidelines gave this group a class II indication, driven by the high reparability rates achieved and low mortality.

It is now well accepted that MV repair is the procedure of choice to treat severe degenerative MR because of its

undisputed advantages over valve replacement in terms of perioperative mortality, preservation of postoperative LV function, and long-term survival.¹⁰⁻¹³ If an “early repair policy” is to be considered in asymptomatic patients with severe MR and preserved LV function, we should aim at achieving a repair rate of at least 95%, a mortality rate less than 1%, and a high durability of repair. Several studies have demonstrated the optimal long-term results of this strategy.¹⁴⁻¹⁷ Nevertheless, most of the studies have included patients with coronary artery disease, which is known to decrease survival, and few studies have evaluated on a long-term basis those patients who are outside the main surgical indications. Moreover, there is limited information regarding asymptomatic patients with preserved LV function with AF or PHT.^{18,19}

There are several logical assumptions that support this early surgery strategy, and data from our study seem to reinforce this approach. First, in patients with severe organic MR, surgery is almost unavoidable, given the time,²⁰ and the natural history of the disease has shown that if left untreated, the death rate can reach 10% to 30% per year, once symptoms ensue.²¹

Second, operating on a patient in NYHA III or IV, or with LV dysfunction or dilatation (all class I indications) implies a significant risk, with markedly higher operative and late postoperative mortality, resulting in an overall 80% increase in mortality compared with those with no or minimal symptoms.^{22,23} Our 30-day mortality was low (0.8%), probably reflecting a selected population in whom the negative consequences of chronic MR had not been established at the time of surgery.

Rosenhek and colleagues⁶ prospectively followed 132 asymptomatic patients with serial clinical and echocardiographic examinations and referred them to surgery only when the criteria described in the guidelines were

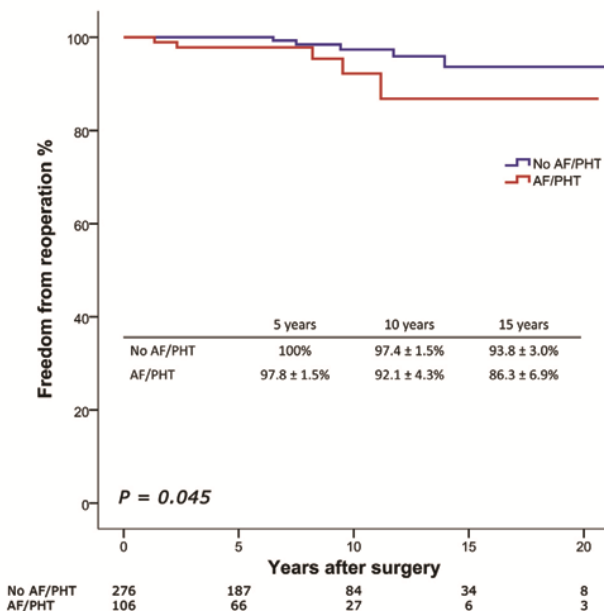


FIGURE 3. Long-term survival free from mitral reoperation, comparison between patients with and without AF/PHT. AF/PHT, Atrial fibrillation/pulmonary hypertension.

fulfilled. They concluded that overall survival, including perioperative and late deaths, was not statistically different from expected survival, thus suggesting that asymptomatic patients could be safely followed up on a regular basis (6-month intervals) until symptoms occur, or as soon as they reach the indications recommended by the guidelines. By contrast, Montant and colleagues¹⁶ reported worse postoperative and late outcomes in these subsets of patients compared with those who underwent early repair. Even patients who were closely monitored until surgical triggers appeared had an impaired late survival compared with those who had been allocated to an early surgery strategy. We must bear in mind that initial signs of incipient decompensation may easily be overlooked and the appearance of symptoms can be insidious and remain undetected, particularly in more sedentary patients.

AF and PHT are common complications of chronic MR and are associated with postoperative, cardiovascular death, and LV dysfunction.^{19,24} Current guidelines only consider them as class IIa indications in this setting, which shows that there is no clear consensus among experts to recommend early surgery in these patients.^{1,2} In the current work, we have clearly demonstrated that patients with AF/PHT had worse outcomes than patients who have not met those criteria, even after successful MV surgery. AF and PHT were identified as independent predictors of late mortality in the overall study population, with a 2-fold increased risk. Both factors may present as markers of chronicity, and it is not known whether patients recover to normal values of pulmonary artery pressure or regain sinus rhythm after surgery.

The advantage of operating on patients without AF/PHT was age-dependent, with the younger subjects (aged <65 years) deriving the most benefit. In older patients, there was no significant difference between operating earlier and the development of AF/PHT. Therefore, in this instance, a conservative approach can be pursued safely without compromising long-term survival. To the best of our knowledge, this association has not been demonstrated by others. Furthermore, patients with AF/PHT were more prone to undergo a second mitral surgery during their lifetime compared with those without AF/PHT.

A recent multicenter international study¹⁹ evaluated the outcome implications of PHT in patients with flail leaflets and found that MV surgery was beneficial but did not completely abolish the adverse effects of PHT once established (increased risk of cardiac death and heart failure). Although the majority of patients in our study could be included in the same class of indication for surgery (class IIa) in the latest 2014 American Heart Association/American College of Cardiology guidelines, patients with AF/PHT clearly represent a different risk pattern.

Third, reconstructive MV surgery is feasible in the majority of patients with degenerative MR. The rate of

repair in this particular group of patients has been reported to be 80% to 100%.^{5,14-16} We repaired the MV in more than 98% of the cases, including all spectrum of degenerative MV pathology, from fibroelastic deficiency to Barlow's disease. Most reports do not distinguish mitral pathology, and we can only speculate that myxomatous disease probably predominates in studies enrolling younger patients. This is important, because these valves, particularly Barlow's valves, are known to be more demanding and require highly differentiated expertise.²⁵ We performed MV repair in 65 of these patients, and we were unable to preserve the native valve in only 1 patient.

Fourth, MV repair has to be a durable procedure if we want to recommend it early in the clinical evolution of severe MR. It is better to have a good-functioning prosthesis than a badly repaired valve, but, in this particular scenario, replacement of the MV should be viewed as a failure. Several studies have reported outstanding longevity of the repair.^{5,26} In our study, only 12 patients required reoperation to the MV and only 2 patients had early failures (we were able to re-repair both). We have experienced 10 late failures (2.6%) after a mean of 8.7 years. At 22 years of follow-up, 93.1% of patients were free from mitral reoperation. We leave a word of caution about the occurrence of artificial chordae rupture, because it was the cause of failure in 2 patients in this series. We have previously analyzed this complication and hypothesized that instrumental manipulation could weaken the polytetrafluoroethylene.²⁷ Chordal shortening, which we have used in the early days of MV repair, was found to be an independent risk factor for reoperation. Flammeng and colleagues²⁸ also came to this conclusion. The advent of the use of artificial chordae, with consistent use of complete annuloplasty rings, allied to the increased use of intraoperative transesophageal echocardiogram to evaluate the adequacy of repair has resulted in a higher feasibility of repair and reduction of need for reoperation. On the contrary, isolated P2 prolapse was independently associated with a decreased risk of reoperation, which is similar to other reports.^{4,5}

Finally, new markers of risk in severe asymptomatic MR (before class I and IIa indications for surgery) have been described and could aid in the decision to intervene earlier or to manage those patients more conservatively. Left atrial dilatation (volume index ≥ 60 mL/m²), neurohormonal activation (elevated brain natriuretic peptide), functional capacity, and exercise-induced changes in LV volumes, ejection fraction, and SPAP all have shown important correlations with the prognosis of patients.²⁹

Study Limitations

This is a retrospective design and patients were not randomized, which can always be subject to selection bias despite the completeness of our follow-up data and the

prospective nature of the database from which the data were retrieved. We do not have complete echocardiographic information during follow-up (only 65%). However, in this young population, if relevant MR developed during the study period, patients would most likely have been sent back to surgery. Patients were deemed asymptomatic or mildly symptomatic according to the NYHA functional classification (class I or II), which has obvious intrinsic limitations. Patients preferably should have been classified on the basis of the results of an exercise test.

CONCLUSIONS

Our results show that asymptomatic or mildly symptomatic patients with severe MR and preserved LV function can be managed safely with an early surgery strategy, because it is possible to repair almost all valves, irrespective of the leaflets involved, with a mortality less than 1% and an overall survival similar to, if not better than, an age- and gender-matched population. Asymptomatic patients who have AF or PHT at the time of surgery are at increased risk for mortality and mitral reoperation compared with those who went to surgery early, before those negative markers appeared. Therefore, careful consideration should be given with regard to mitral surgery before AF/PHT is established. Older patients (aged >65 years) can be managed conservatively until conventional triggers appear without compromising late survival.

References

- Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-88.
- Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, Abdallah F, Celestin J, Meimoun P, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001;104(Suppl 1):18-11.
- Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, Adams DH. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:308-12.
- David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation*. 2013;127:1485-92.
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Kreje M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;113:2238-44.
- Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:133-41.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
- Antunes MJ, Girdwood RW. Tricuspid annuloplasty: a modified technique. *Ann Thorac Surg*. 1983;35:676-8.
- Goldman ME, Mora F, Guarino T, Fuster V, Mindich BP. Mitral valvuloplasty is superior to valve replacement for preservation of left ventricular function: an intraoperative two-dimensional echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:568-75.
- Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JEK. Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:451-8.
- Gillinov M, Blackstone EH, Nowicki ER, Sliatskorn W, Al-Dossari G, Johnston D, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:885-93.
- Oliveira JM, Antunes MJ. Mitral valve repair: better than replacement. *Heart*. 2006;92:275-81.
- Kang D-H, Kim JH, Rim JH, Kim M, Yun S, Song J, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:797-804.
- Gillinov M, Mihaljevic T, Blackstone EH, George K, Svensson L, Nowicki E, et al. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? *Ann Thorac Surg*. 2010;90:487-8.
- Montant P, Chenot F, Robert A, Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber B, et al. Long-term survival in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation: a propensity score-based comparison between an early surgical strategy and a conservative treatment approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1339-48.
- David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1143-52.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
- Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, et al; Mitral Regurgitation International DATabase (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J*. 2011;32:751-9.
- Ling L, Enriquez-Sarano M, Seward J, Tajik J, Schaff H, Bailey K, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996;335:1417-23.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling L, Bailey K, Seward J, Tajik A, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:2078-85.
- Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H, Orszulak T, Bailey K, Tajik A, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999;99:400-5.
- Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875-83.
- Varghese R, Itagaki S, Anyanwu AC, Milla F, Adams DH. Predicting early left ventricular dysfunction after mitral valve reconstruction: the effect of atrial fibrillation and pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:422-7.
- Adams DH, Anyanwu AC. Seeking a higher standard for degenerative mitral valve repair: begin with etiology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:551-6.
- Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*. 2010;31:1958-66.
- Coutinho GF, Carvalho L, Antunes MJ. Acute mitral regurgitation due to ruptured ePTFE neo-chordae. *J Heart Valve Dis*. 2007;16:278-81.
- Flammeng W, Meuris B, Herigers P, Herregods MC. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:274-82.
- De Bonis M, Bolling SF. Mitral valve surgery: wait and see vs early operation. *Eur Heart J*. 2013;34:13-9.

000 Long-term follow-up of asymptomatic or mildly symptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation and preserved left ventricular function

Gonçalo F. Coutinho, MD, Ana Luis Garcia, MD, Pedro M. Correia, MD, Carlos Branco, MD, and Manuel J. Antunes, MD, PhD, Coimbra, Portugal

On evaluation of the late outcomes of asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation and preserved left ventricular function, MV repair was achieved in the majority of patients (98.2%) with low mortality (<1%). Patients with AF/PHT had compromised long-term survival, particularly younger patients (aged <65 years), and were at increased risk of reoperation.

3.4 COMPLICAÇÕES DA VALVULOPLASTIA MITRAL

3.4.1 Rotura de cordas artificiais de ePTFE

O artigo “acute mitral regurgitation due to ruptured ePTFE neo-chordae”, publicado sob a forma de artigo original no *Journal of Heart Valve Disease*, compreendeu a avaliação das causas possíveis de rotura de cordas de ePTFE, implantadas para correcção de prolapso anterior em dois doentes com doença mitral mixomatosa.

Apesar de terem aparecido mais recentemente relatos sobre esta rara ocorrência, na altura da realização deste trabalho só havia sido documentado na literatura apenas um caso de rotura de cordas de Gore-Tex[®], pelo grupo de Tirone David.

Os casos descritos ocorreram seis e onze anos após a cirurgia correctiva inicial, tendo sido possível “re-reparar” a válvula mitral num dos casos. A análise efectuada sob microscopia electrónica e óptica, revelou áreas de calcificação e de infiltração colagénica através da estrutura porosa do material. Esta cobertura pelo tecido do hospedeiro poderá ter provocado zonas de rotura do material antes de originar calcificação, servindo como substrato para um processo do tipo de cicatrização/reparação.

O segundo artigo, “Late rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae used for mitral valve repair” publicado sob a forma de carta para o editor no *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, chama a atenção para o facto de o nosso relato de rotura de cordas de Gore-Tex ter sido o segundo documentado na literatura internacional. Nesta publicação, postulamos que a manipulação das cordas artificiais com material cirúrgico, nomeadamente pinças de dissecação, possa ter estado associada com o enfraquecimento das cordas, através da interrupção da carga electronegativa do material.

O terceiro artigo, “Rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae used for mitral valve repair. Does size matter?”, aceite para publicação sob a forma de carta para o editor no *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, alerta a comunidade cirúrgica para o aparecimento de vários casos de rotura de neo-cordas,

sugerindo a utilização de cordas menos finas (4/0 em vez de 5/0 ou 6/0), na medida em que estas podem ser mais resistentes às forças de tensão intra-ventriculares.

Acute Mitral Regurgitation due to Ruptured ePTFE Neo-chordae

Gonçalo F. Coutinho, Lina Carvalho, Manuel J. Antunes

Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal

Chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) sutures has proven to be a simple, versatile, and durable technique for the treatment of prolapsed cusps causing mitral valve regurgitation. ePTFE is known for its strong resistance to tension, and is judged to be unbreakable

During recent years, mitral valve repair has become the standard surgical procedure for the treatment of mitral valve regurgitation. Among the various merits of mitral valve repair is the known advantage of total preservation of the valve apparatus with regard to ventricular function and fewer valve-related complications, compared to valve replacement (1,2). Classically, the techniques developed by Carpentier (3) were adopted by most surgeons, with excellent results. However, the correction of prolapse of the anterior leaflet remains a challenging procedure that requires the application of more complex and technically demanding techniques such as chordal shortening and transposition, some of which have proven unreliable.

The use of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) sutures for chordal replacement or reinforcement, introduced clinically by David (4), permitted technical simplicity while ensuring high predictability and reproducibility, associated with excellent durability. Previously, other materials had been used for chordal substitution, including a variety of suture materials and pericardial strips, but none proved as durable as ePTFE. Indeed, for many years this material has been considered virtually indestructible when used in this manner.

under physiological conditions. Herein are reported two cases of rupture of synthetic chordae tendineae; the possible causes of this extremely rare finding are analyzed.

The Journal of Heart Valve Disease 2007;16:278-281

Case reports

Case 1

A 68-year-old man with myxomatous disease had undergone mitral valve repair six years previously to treat severe mitral regurgitation (MR). At that time, he presented with anterior leaflet prolapse caused by elongated and ruptured chordae of the A2 and A3 segments (Carpentier's classification). Surgery consisted of the implantation of two pairs of size 5/0 ePTFE chordae (Gore-Tex; W. L. Gore & Assoc., Flagstaff, AZ, USA) and of a 32-mm Carpentier-Edwards Physio annuloplasty ring (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Intraoperative transesophageal echocardiography (TEE), as well as postoperative and discharge transthoracic echocardiography (TTE) showed no residual MR. The patient was asymptomatic until May 2006, when he suddenly began to complain of fatigue and dyspnea during exertion, and even at rest. He denied having had fever episodes or experiencing extenuating efforts. A new systolic murmur was detected, and TEE showed a discrete anterior leaflet prolapse, creating moderate to severe MR, with two regurgitant jets. The left ventricular function was good (ejection fraction 72%), and the left chambers were not dilated.

The patient was reoperated in September 2006, whereupon the annuloplasty ring was seen to be well-seated and completely endothelialized, the anterior leaflet mildly thickened but still pliable, and the prolapsed segments to be similar to the previous surgery (A2, A3). The two pairs of Gore-Tex neo-chordae, which did not appear calcified, were broken at 10-12 mm above the tips of the papillary muscles, which

Address for correspondence:
Prof. Manuel J. Antunes, Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal
e-mail: antunes.cct.huc@sapo.pt

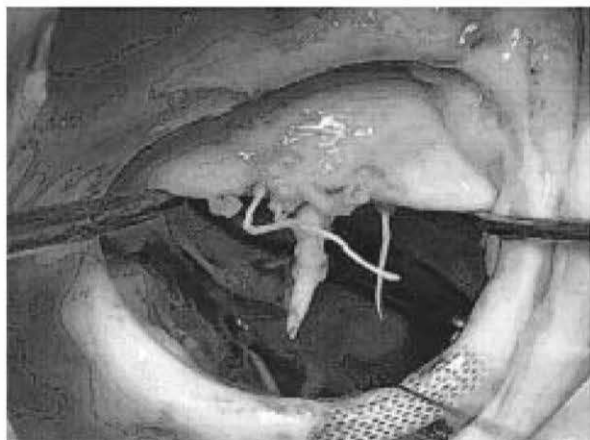


Figure 1: Intraoperative view of the ruptured ePTFE chordae.

were fibrosed. There were no vegetations present.

Two new pairs of ePTFE chordae were implanted, using the same technique as previously. The mitral valve was tested and found competent, with good coaptation surface and no prolapse. Intraoperative TEE confirmed the valve testing, and there was no residual MR. The patient was discharged home on postoperative day 6, in sinus rhythm, with minimal MR (grade I/IV) on pre-discharge TTE.

Case 2

A 67-year-old man with severe MR had undergone mitral valve repair 11 years earlier. Intraoperatively, he was seen to have myxomatous leaflets, with anterior leaflet prolapse caused by thin and elongated chordae. Surgery consisted of the implantation of two pairs of size 5/0 ePTFE chordae to shorten and reinforce thin paramedian chordae. A 32-mm Carpentier-Edwards Physio annuloplasty ring was implanted. He was discharged with a perfectly competent valve.

The patient was well until January 2006, at which time he initiated progressive complaints of cardiac congestive insufficiency (NYHA class III-IV). TEE revealed severe MR due to anterior leaflet prolapse caused by chordal rupture. Echocardiographically, it was impossible to distinguish the artificial from the native chordae. The patient also had mild to moderate tricuspid regurgitation. The left ventricle was moderately dilated (64/45 mm) but with preserved function (ejection fraction 59%).

The patient was reoperated in December 2006. The valvular and subvalvular apparatus were thickened, the posterior leaflet was shortened and retracted, and there was one pair of ruptured artificial chordae with an aspect similar to that described in Case #1 (Fig. 1). An attempt to repair the valve was made, but the final result was unsatisfactory and the valve was replaced

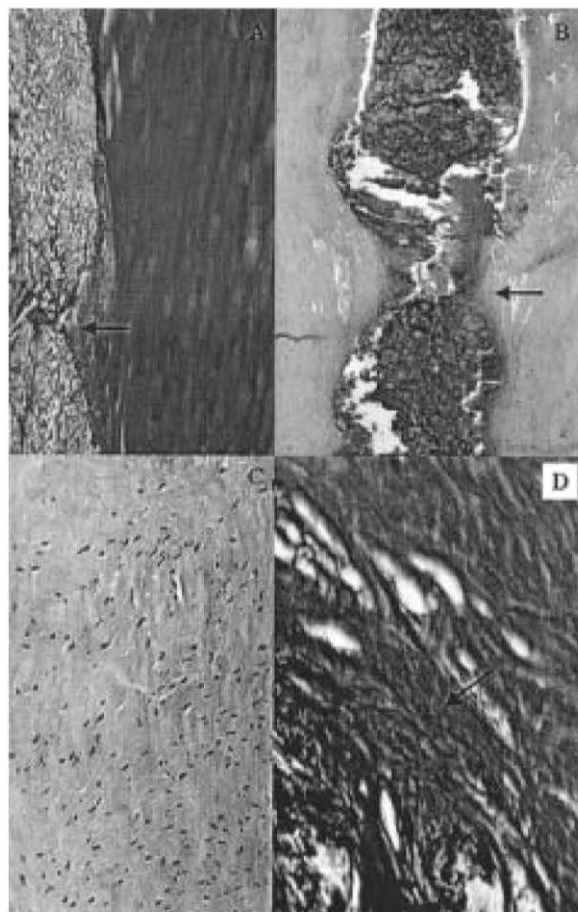


Figure 2: A) The synthetic chordae is weakened by collagen and calcification intermingled in the porous structure (arrow). Note: The clear white areas represent artifactual disruption of tissues and/or loss of tissue during processing. (Hematoxylin & eosin staining; original magnification $\times 100$). B) The formation of cellular connective tissue is clear; the fibroblasts proliferate and produce collagenous and myxoid (bluish) matrix around the chordae. (H&E staining; original magnification $\times 200$). C) The newly formed pannus becomes collagenous around the foreign material, developing a sleeve which causes progressive disruption (arrow) before calcifying (as in (A)). (Periodic acid-Schiff staining; original magnification $\times 200$). D) The collagenous sleeve also has reticulin-Type IV collagen fibers that dissociate the artificial tissue (arrow), indicating a form of repair/scarring. (Gomori staining; original magnification $\times 400$).

with a 29-mm Carpentier-Edwards porcine tissue valve (Edwards Lifesciences). A modified DeVega tricuspid annuloplasty, with interposition of Teflon pledgets, as previously described (5), was also performed. The patient had an uneventful recovery and was discharged home on postoperative day 7.

Acute MR due to ruptured ePTFE neo-chordae
G. F. Coutinho, L. Carvalho, M. J. Antunes

J Heart Valve Dis
Vol. 16. No. 3
May 2007

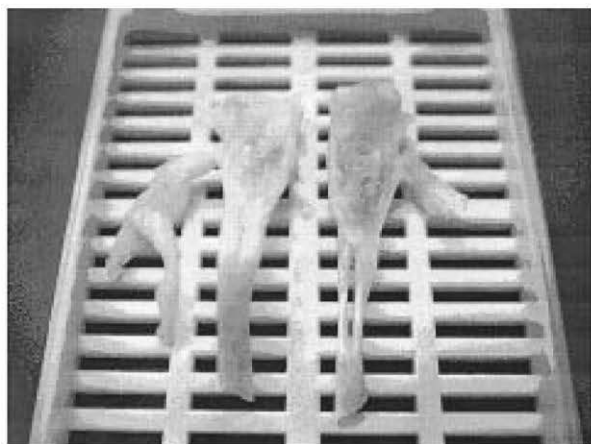


Figure 3: Longitudinally cut sections of the excised chordae. The synthetic material is surrounded by a tough, calcified matrix amid white fibrotic tissue.

Histology of the removed segments of artificial chordae showed calcification and areas of weakness of the synthetic material (Figs. 2 and 3).

Discussion

Although several reports have been made indicating disruption of the attachment of chordae to the papillary muscle, only one (6) described a true rupture of the ePTFE suture in a patient who had undergone mitral valve repair for rheumatic disease 14 years earlier.

Gore-Tex suture material is a linear, porous, non-absorbent monofilament polymer, with an electronegative surface charge that mimics normal endothelium and reduces thrombogenicity (7). The long-term durability and biological adaptation of ePTFE as artificial chordae for mitral valve repair have been documented for more than a decade (8). Indeed, late observations have shown good integration with the patients' tissues, the artificial chordae being covered by a layer of endothelium.

One major advantage of ePTFE chordae in mitral valvuloplasty is that they can be used irrespective of the type and extent of disease, and this ensures a high feasibility of repair. Multiple pairs of chordae are often implanted. This suture material has also been used to re-establish ventricular wall to annulus continuity during mitral valve replacement when the natural chordae cannot be preserved.

The major disadvantage of ePTFE is the difficulty in determining an appropriate length, and the slippery nature of the material, which makes the tying of knots awkward. The present authors first used ePTFE rou-

tinely to correct ruptured or elongated chordae tendineae during the late 1980s, and have since implanted it in more than 500 patients without a single known case of ePTFE failure necessitating reoperation, until the present two events occurred.

Several reports have been made pertaining to the structural analysis of ePTFE sutures implanted as artificial chordae (9,10), but the number of specimens analyzed by each group has been sparse and the conclusions derived perhaps overestimated. One important and controversial issue is whether the ePTFE sutures exhibit signs of calcification and deterioration with time. Some authors deny, categorically, the existence of calcification/deterioration, whereas others - for example, the Toronto group - observed those specific characteristics in patients who presented with ruptured artificial chordae. Based on the present findings, it is believed that the artificial chordae are submitted to a process similar to repair that ends with dystrophic calcification. In this way, the material is weakened with time and, in some cases, may rupture. Moreover, these phenomena may differ from patient to patient, which explains the variability of distinct observations.

In conclusion, the use of ePTFE for chordal substitution has represented a significant advance in the technique of mitral valve repair, with excellent reliability and durability. However, surgeons should be made aware of this rare complication when using this material. In the present cases, rupture of the ePTFE chordae occurred at six and 11 years after the initial operation. However, with such generalized use of ePTFE chordae, it is very likely that increasing numbers of these cases will be identified, most likely at centers where this material has been used for many years.

References

1. David TE, Armstrong S, Sun Z, et al. Left ventricular function after mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis* 1995;4(Suppl.2):S175-S180
2. Ren JF, Aksut S, Lighty GW, et al. Mitral valve repair is superior to valve replacement for the early preservation of cardiac function: Relation of ventricular geometry to function. *Am Heart J* 1996;133:974-981
3. Carpentier A. Cardiac valve surgery - the 'French correction'. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-337
4. David TE. Replacement of chordae tendineae with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Card Surg* 1989;4:286-290
5. Antunes MJ, Girdwood RW. Segmental tricuspid annuloplasty: A modified technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:676-678

J Heart Valve Dis
Vol. 16, No. 3
May 2007

Acute MR due to ruptured ePTFE neo-chordae
G. F. Coutinho, L. Carvalho, M. J. Antunes

6. Butany J, Collins MJ, David TE. Ruptured synthetic expanded polytetrafluoroethylene chordae tendineae. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:182-184
7. Nistal F, Garcia-Martinez V, Arbe E, et al. In vivo experiment assessment of polytetrafluoroethylene trileaflet heart valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:1074-1081
8. Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, et al. Ten-year experience of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene in mitral valve repair. *Circulation* 2000;102:30-34
9. Minatoya K, Kobayashi J, Sasako Y, et al. Long-term pathological changes of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) suture in the human heart. *J Heart Valve Dis* 2001;10:139-142
10. Privitera S, Butany J, David TE. Artificial chordae tendineae: Long-term changes. *J Card Surg* 2005;20:90-92

*Late rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae used for
mitral valve repair*

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2009;138:259

- Schoof PH, Koch AD, Hazekamp MG, Waterbolk TW, Ebels T, Dion RA. Bovine jugular vein thrombosis in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1038-40.
- Tiete AR, Sachweh S, Roemer U, Kozlik-Fredmann R, Reuchart B, Daebritz SH. Right ventricular outflow tract reconstruction with the Contegra bovine jugular vein conduit: a word of caution. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:2151-6.
- Shebani SO, McGuirk S, Baghai M, Stickley J, DeGiovanni JV, Bu'Lock F, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction using Contegra valved conduit: natural history and conduit performance under pressure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:397-405.
- Baslaim G. Bovine valved xenograft (Contegra) conduit in the extracardiac Fontan procedure: the preliminary experience. *J Card Surg.* 2008;23:146-9.

doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.051

LATE RUPTURE OF EXPANDED POLYTETRAFLUOROETHYLENE NEOCHORDAE USED FOR MITRAL VALVE REPAIR

To the Editor:

In the February issue of the *Journal*, Farivar and colleagues¹ described a case of late rupture of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) neochordae after mitral valve repair. In the "Discussion," they state that there was only 1 previous case reported in the literature of ruptured neochordae, presented by Buttany and colleagues,² suggesting their case as the second reported. This is not correct. In 2007, the *Journal of Heart Valve Disease* published our report of 2 cases of acute mitral regurgitation caused by ruptured ePTFE neochordae.³ Our patients presented with symptoms of acute heart failure caused by sudden rupture of the chordae, which was different from the rare clinical manifestations, hemolysis, and hematuria experienced by the patient reported by Farivar and colleagues.

We first used ePTFE routinely to correct ruptured or elongated chordae tendineae during the late 1980s and have since implanted it in more than 500 patients without a single known case of ePTFE failure necessitating reoperation, until these 2 late events occurred. After a thorough literature

search regarding the possible mechanisms behind this unusual occurrence, we analyzed our histopathologic findings. We found that there was likely pannus formation and collagen infiltration through the porous structure that could account for progressive disruption before calcification ensued, which could be postulated as a form of repair/scarring.

In addition to the degenerative causes that could be responsible for the late rupture, we believe that the use of forceps and other metal instruments in the manipulation of the ePTFE could interrupt its electronegative charge and weaken the material. We currently avoid any kind of metallic manipulation.

Gonçalo Coutinho, MD

Lina Carvalho, MD, PhD

Manuel J. Antunes, MD, PhD, DSc

Center of Cardiothoracic Surgery

University Hospital

Coimbra, Portugal

References

- Farivar RS, Sherman SK, Cohn LH. Late rupture of polytetrafluoroethylene neochordae after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:504-6.
- Buttany J, Collins MJ, David TE. Ruptured synthetic expanded polytetrafluoroethylene chordae tendineae. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13:182-4.
- Coutinho GF, Carvalho L, Antunes MJ. Acute mitral regurgitation due to ruptured ePTFE neo-chordae. *J Heart Valve Dis.* 2007;16:278-81.

doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.050

BIVENTRICULAR PACING AFTER CARDIAC SURGERY

To the Editor:

We read with interest the article by Evonich and colleagues¹ in the October issue of the *Journal*. They performed a randomized study of pacing modes ("normal care," synchronous atrial-right ventricular pacing, and synchronous atrial-biventricular pacing) in 40 patients with impaired left ventricular function after cardiac surgery. They included both a crossover study of acute hemodynamic variables

early after operation (in 29 patients) and an assessment of clinical end points, such as intensive therapy unit and hospital stay and mortality. In contrast with experience in chronic heart failure, they showed no advantage to biventricular pacing in any area, although the trial was underpowered for the clinical end points.

They suggest this was the first randomized study in surgical patients but did not cite our 2005 publication.² We performed a similar randomized crossover study, with hemodynamic assessment of different pacing modes in a similar number of patients (25) early after surgery. We demonstrated a clear advantage to atrial-left ventricular pacing and regard this modality as an important addition to the postoperative care of the compromised patient.

Closer analysis of the results in the article by Evonich and colleagues¹ suggests that there is a serious error or that they too found an advantage but did not recognize it. In the second paragraph of the section titled "Hemodynamic Testing," they state a statistically significant difference in stroke volume, cardiac output, and left ventricular stroke work index between AAI and atrial-right ventricular pacing. But, in Table 2, the values they refer to in the text are in the column under atrial-biventricular pacing. If Table 2 is to be believed (and there is inconsistency in nomenclature, does AAI equate to "usual care"?), these investigators *did* see an advantage to biventricular pacing.

We believe biventricular pacing is of advantage to the postsurgical patient. Even if we are mistaken in our interpretation of this article, surgeons are left with 2 series of patients with contrasting results, perhaps because both have small numbers. This calls for a larger definitive study.

Michael Flynn, FRCS

John H. Dark, FRCS

Janet M. McComb, FRCP, MD

University of Newcastle upon Tyne
United Kingdom

*Rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae
used for mitral valve repair. Does size matter?*

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014;148:2442-3

Letters to the Editor

- expression during chicken embryogenesis: detection of an embryonic isoform. *Dev Dyn*. 2001;221:460-3.
- Jones JA, Beck C, Barbour JR, Zavadzkas JA, Mukherjee R, Spinale FG, et al. Alterations in aortic cellular constituents during thoracic aortic aneurysm development: myofibroblast-mediated vascular remodeling. *Am J Pathol*. 2009;175:1746-56.
 - Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, van Munsteren JC, Kockx MM, Schwartz SM, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1003-9.
 - Grewal N, Gittenberger-de-Groot AC, DeRuiter MC, Klautz RJM, Poelmann RE, Duim SN, et al. Bicuspid aortic valve: phosphorylation of c-Kit and downstream targets are prognostic for future aortopathy. *Eur J Card Thor Surg*. August 26, 2014 [Epub ahead of print].
 - Cotrufo M, Della CA, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:504-11.
 - Mohamed SA, Noack F, Schoellermann K, Karluss A, Radtke A, Schult-Badusche D, et al. Elevation of matrix metalloproteinases in different areas of ascending aortic aneurysms in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:806261.
 - Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, Olive M, et al. Differential temporal and spatial progerin expression during closure of the ductus arteriosus in neonates. *PLoS One*. 2011;6:e23975.
 - Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2301-9.
 - Ragnauth CD, Warren DT, Liu Y, McNair R, Tajsic T, Figg N, et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation*. 2010;121:2200-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.008>

MINIMALLY INVASIVE FULL BIATRIAL COX MAZE IV: WE ARE GOING IN THE RIGHT DIRECTION

To the Editor:

I read with great interest the article by Lawrance and colleagues,¹ and I congratulate them on this very interesting and well-written article. They have shown that the Cox maze IV procedure, with its inherent variations, can be performed by means

of a less invasive right anterolateral minithoracotomy with excellent outcome. My personal preference is for the classic standard “cut-and-sew” Cox maze III procedure. Once the surgeon has acquired technical expertise, this procedure is both easy and safe to do. What is truly important is not the complexity of the procedure, but rather the aortic crossclamp time. This is the rub, and this is why alternative energy sources for atrial fibrillation surgery have mushroomed in recent years. Since 2002, this has been termed as Cox maze IV procedure. Damiano and his working group² have been pioneers in this technology. The idea proposed by Lawrance and colleagues¹ looks promising. In addition to the minimally invasive surgery, they used the only 2 energy sources that have been proved to be successful achieving full transmural lesions in the atria, bipolar radiofrequency and cryoablation. This great effort by Lawrance and colleagues¹ in this article highlights that the trend is now toward the idea conceived by Cox³ 11 years ago. He stated that surgery for atrial fibrillation should meet the following conditions: (1) the procedure should preferably be epicardial by nature; (2) the energy source should be capable of penetrating epicardial fat and ablating all types of atrial fibrillation; (3) cardiopulmonary bypass must be avoided; (4) the procedure should be amenable to endoscopic or minimally invasive techniques; (5) it should be performed in less than 1 hour; and (6) hospital discharge should be possible on the first postoperative day. Although it is true that not all these objectives have been achieved, we must recognize that we are on the right track. Novel devices are being developed^{4,5}; as yet, however, transmural lesions have not been safely produced on the beating heart by epicardial ablation. Unfortunately, cardiopulmonary bypass remains a crucial aspect to perform this kind of procedure. The

most important point is that we are going on the right direction, each moment getting closer to the goal. I really congratulate Lawrance and colleagues¹ for this fine and great effort.

Ovidio A. Garcia-Villarreal, MD
Department of Cardiac Surgery
Hospital of Cardiology UMAE 34
Instituto Mexicano del Seguro Social
Monterrey, Mexico

References

- Lawrance CP, Henn MC, Miller J, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, et al. A minimally invasive Cox-Maze IV is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*. June 6, 2014 [Epub ahead of print].
- Damiano RJ Jr, Badhwar V, Acker MA, Veeragandham RS, Kress DC, Robertson JO, et al. The CURE-AF trial: a prospective, multicenter trial of irrigated radiofrequency ablation for the treatment of persistent atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2014;11:39-45.
- Cox JL. Atrial fibrillation II: rationale for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1693-9.
- Sakamoto S, Voeller RK, Melby SJ, Lall SC, Chang N, Schuessler RB, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation: The efficacy of a novel bipolar pen device in the cardiologically arrested and beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:1295-301.
- Watanabe Y, Weimar T, Kazui T, Lee U, Schuessler RB, Damiano RJ Jr. Epicardial ablation performance of a novel radiofrequency device on the beating heart in pigs. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:673-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.017>

RUPTURE OF EXPANDED POLYTETRAFLUOROETHYLENE NEOCHORDAE USED FOR MITRAL VALVE REPAIR: DOES SIZE MATTER?

To the Editor:

In a report published in another journal in 2007,¹ we reported 2 cases of rupture of synthetic chordae tendineae (expanded polytetrafluoroethylene [ePTFE]). We also analyzed the possible causes of what was then considered an extremely rare finding, which had first been reported by Buttany and

colleagues.² In that report, we hypothesized that, among others, inappropriate direct manipulation of the ePTFE by surgical instruments could be a causative factor. Subsequently, other groups³⁻⁶ have reported such occurrences, which have become less rare. This has occurred proportionally to the worldwide expanding use of ePTFE for mitral valve reconstruction in the form of neochordae to replace ruptured or elongated native chordae or to reinforce areas of leaflet prolapse as an alternative to resection techniques. The isolated reports have rendered it difficult to understand the genesis of this event, and we are awaiting additional analysis of the ultrastructure of the damaged material to shed some light on the subject.

In our initial experience, we had used size 4-0 Gore-Tex sutures but subsequently reverted our practice to using 5-0 because of the presumed greater flexibility and smaller volume of the multiple knots required to fix the suture to the leaflets. Other surgeons have also used 5-0, although some have continued to use 4-0.

We had, until now, assumed that the well-known strength of ePTFE was a guaranty of integrity and have used it liberally, for more than 20 years, in several hundreds of cases. Recently, however, we encountered a couple of other cases of ruptured artificial chordae and started to interrogate ourselves about the correctness of this assumption. In contrast to our first thoughts, we have increasing concern that the 5-0 suture might not be strong enough to withstand the systolic tension of the closing mitral valve leaflets. Hence, we have chosen to return to using the 4-0 size and wish to draw the attention of other surgeons to this potential problem.

Although published data have demonstrated that even after 10 years ePTFE chordae are still flexible and pliable, making them indistinguishable from native chordae,⁷ evidence has also shown that with the progression of

time, artificial chordae can degenerate, calcify, and, eventually, rupture.

Early and late rupture has now been reported with both sizes of ePTFE suture; hence, other factors could be involved; however, a little more strength certainly will do no harm.

Manuel J. Antunes, PhD
Gonçalo F. Coutinho, MD

Centre of Cardiothoracic Surgery
University Hospital and Medical
School
Coimbra, Portugal

References

1. Coutinho GF, Carvalho L, Antunes MJ. Acute mitral regurgitation due to ruptured ePTFE neo-chordae. *J Heart Valve Dis.* 2007;16:278-81.
2. Butany J, Collins MJ, David TE. Ruptured synthetic expanded polytetrafluoroethylene chordae tendinae. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13:182-4.
3. Farivar RS, Shernan SK, Cohn LH. Late rupture of polytetrafluoroethylene neochordae after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:504-6.
4. Yamashita MH, Skarsgard PL. Intermediate and early rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae after mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:341-3.
5. Bortolotti U, Celiento M, Pratali S, Anastasio G, Pucci A. Recurrent mitral regurgitation due to ruptured artificial chordae: case report and review of the literature. *J Heart Valve Dis.* 2012;21:440-3.
6. Castillo JG, Anyanwu AC, El-Eshmawi A, Gordon RE, Adams DH. Early rupture of an expanded polytetrafluoroethylene neochord after complex mitral valve repair: an electron microscopic analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:e29-31.
7. Salvador L, Miron S, Bianchini R, Regesta T, Patelli F, Minniti G, et al. A 20-year experience with mitral valve repair with artificial chordae in 608 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1280-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.019>

EXPANDED LEVEL OF SYMPATHECTOMY AND INCIDENCE OR SEVERITY OF COMPENSATORY HYPERHIDROSIS

To the Editor:

We read with keen interest the article by Gunn and colleagues¹ regarding their opinion on extension of sympathectomy for the treatment of primary hyperhidrosis and occurrence of compensatory hyperhidrosis

(CH). Their retrospective review of an unrandomized series of patients suggested that severe CH was rare and occurred irrespective of the level or extension of sympathectomy.

From a methodologic point of view, retrospective studies are, undoubtedly, inferior to prospective assessments, and *randomized* prospective trials are significantly superior to the former. There have been prospective and randomized studies relating greater frequency and discomfort of CH after more proximal and extended sympathectomy.²⁻⁴ In these studies, different patients were randomly assigned to undergo bilateral symmetric sympathectomies (eg, a patient was randomly assigned to undergo bilateral T4 sympathectomy, and another patient was randomly assigned to undergo bilateral T3-T4 sympathectomy). For palmar and axillary hyperhidrosis, CH was reported with lower frequency in less extensive and less proximal sympathectomies.

A study by Katara and coworkers⁵ had a different design, in which all patients underwent operation on one side with an extensive sympathectomy (T2-T3) and on the other with a more limited sympathectomy (T2). The side of extensive sympathectomy was randomly determined (left vs right), but all patients had an extensive sympathectomy on one side and a limited sympathectomy on the other. Their results showed, at best, that after an extensive sympathectomy on one side, most patients would have CH bilaterally despite a less extensive (T2 only) sympathectomy on the other side.

We believe that extreme caution must be taken if one considers, from a single institutional and retrospective review, that extended sympathectomy does not influence the outcome of CH, when prospective and randomized studies have suggested otherwise. CH, when present, may become a difficult situation to deal with, and extreme caution must be taken to

3.4.2 Enfarte agudo peri-operatório no contexto de procedimentos de anuloplastia

3.4.2.1 Introdução

A estabilização do anel nativo, com procedimentos de anuloplastia, faz parte integrante da técnica de reparação valvular mitral, nomeadamente na patologia degenerativa.^{2,53,82}

A artéria circunflexa pode ser um “alvo” fácil durante estes procedimentos, na medida em que assume um trajecto próximo do anel posterior (até 1mm de distância), podendo ser lesionada directamente pela sutura ou, indirectamente, através da distorção dos tecidos, condicionando algum grau de *kinking* da artéria.^{243,244} O resultado imediato poderá ser isquémia e/ou enfarte agudo do miocárdio.

O objectivo deste trabalho é a descrição de cinco casos que ocorreram num universo de mais de 3400 valvuloplastias mitrais realizadas durante o período de estudo.

3.4.2.2 Descrição dos casos

Caso 1

Doente de 25 anos, sexo masculino, com patologia degenerativa mixomatosa, caracterizada por prolapso de ambos os folhetos e condicionando regurgitação mitral severa na avaliação pré-operatória.

A observação cirúrgica confirmou a presença de uma válvula mitral com degenerescência mixomatosa, exibindo folhetos redundantes e prolapso franco do escalope central do folheto posterior (P2). O folheto anterior apresentava um prolapso generalizado dos seus três segmentos, por alongamento, e algum grau de adelgaçamento do aparelho valvular tendinoso.

A cirurgia consistiu na ressecção quadrangular do folheto posterior (P2) e na implantação de três pares de cordas para os segmentos prolapsantes do folheto anterior. Foi implantado um anel Carpentier-Edwards Physio® de 34mm. Feito o teste com instilação directa de soro fisiológico gelado, verificou-se uma válvula perfeitamente competente, com boa superfície de coaptação, confirmada no ecocardiograma transesofágico (ETE).

O doente, após desclampagem da aorta, mostrou sinais electrocardiográficos (ECG) de isquémia antero-lateral, à data interpretada como embolismo aéreo transitório, na medida em que reverteu facilmente e sem necessidade de suporte inotrópico para sair de circulação extracorpórea (CEC).

O período pós-operatório imediato na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) decorreu com óptima estabilidade hemodinâmica e com desaparecimento dos sinais de isquémia exibidos na sala de operações. O ECG no dia seguinte revelou sinais de enfarte inferior, tendo realizado um ecocardiograma que mostrou hipocinésia postero-inferior e ausência de regurgitação mitral. Neste contexto, foi submetido a cateterismo cardíaco, detectando-se oclusão total da artéria circunflexa na sua porção média, num sistema coronário direito dominante e sem comunicação com o vaso ocluído. Perante a presença de um território de enfarte já constituído e ausência de sinais de isquémia, não foram efectuadas medidas especiais.

O doente teve alta ao oitavo dia após a cirurgia, sem outras intercorrências, apesar do ecocardiograma, antes da alta, ter revelado disfunção ventricular esquerda marcada [fracção de ejeção (Fej)=29%]. Este doente voltou a ser operado para correcção de volumoso aneurisma inferior e posteriormente submetido a transplante cardíaco.

Caso 2

Mulher de 48 anos, com regurgitação mitral severa por prolapso do folheto posterior (P2) e da região comissural postero-medial, envolvendo os segmentos A3 e P3. As artérias coronárias eram angiograficamente normais, com uma dominância esquerda.

A cirurgia mitral consistiu na ressecção quadrangular do folheto posterior com encurtamento do músculo papilar postero-medial e implantação de um par de cordas na transição do segmento P2 e P3. Foi implantado um anel Carpentier-Edwards Physio® nº32. O ETE após saída de CEC mostrou uma válvula mitral normalmente funcionante, sem regurgitação. A doente saiu de CEC sem dificuldades e a restante cirurgia decorreu sem quaisquer complicações. Apesar de haver estabilidade hemodinâmica à chegada, na UCI, o ECG efectuado, após instalação da doente, exibiu sinais de isquémia inferior e posterior. As enzimas cardíacas específicas encontravam-se anormalmente elevadas e o ecocardiograma mostrou uma disfunção bi-ventricular severa, sem regurgitação mitral.

Foi efectuado cateterismo de urgência, que revelou uma lesão “tipo-cotovelo” distorcendo a artéria circunflexa, ocluindo, parcialmente, o vaso (Figura 3-10). A imagem era compatível com a retração dos tecidos e repuxamento da artéria, condicionada por uma sutura do anel.

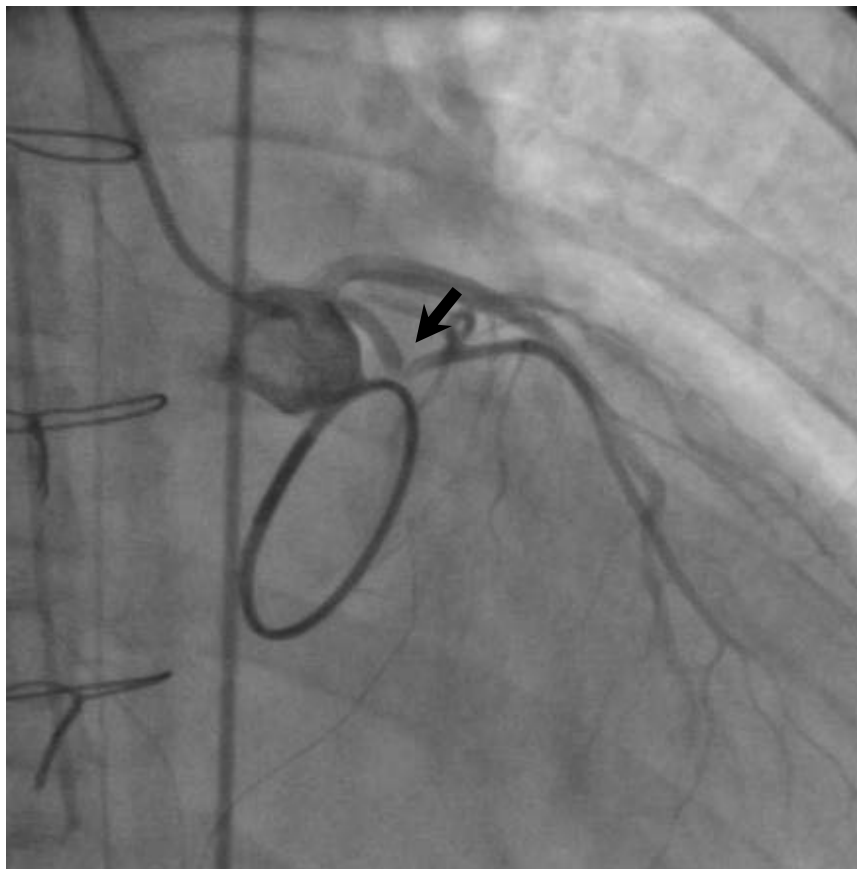


Figura 3-10. Cateterismo cardíaco mostrando uma lesão significativa, “tipo cotovelo” (seta), na vizinhança do anel mitral.

A doente voltou ao bloco operatório para explantação do anel protésico, tendo-se realizado uma anuloplastia parcial do folheto posterior, sem efeitos deletérios sobre a competência valvular. O pós-operatório subsequente foi complicado por grande instabilidade hemodinâmica, com necessidade de suporte inotrópico elevado e balão intra-aórtico (BIA).

O ecocardiograma realizado ao oitavo dia, após a segunda cirurgia, ainda mostrava uma disfunção ventricular importante ($Fej=35\%$) e hipocinésia inferior e septal. A doente teve alta ao décimo sexto dia após a última cirurgia mostrando, contudo, uma ligeira

melhoria da função VE (Fej=40%). No entanto, mantinha hipocinésia dos segmentos supracitados e dilatação moderada, com disfunção significativa do ventrículo direito.

O cateterismo de controlo, que realizou a seguir à segunda cirurgia, não revelou lesões (Figura 3-11). Contudo, o ecocardiograma realizado um mês após a alta não mostrou melhorias na função comparativamente ao da saída, embora mantivesse uma válvula competente.

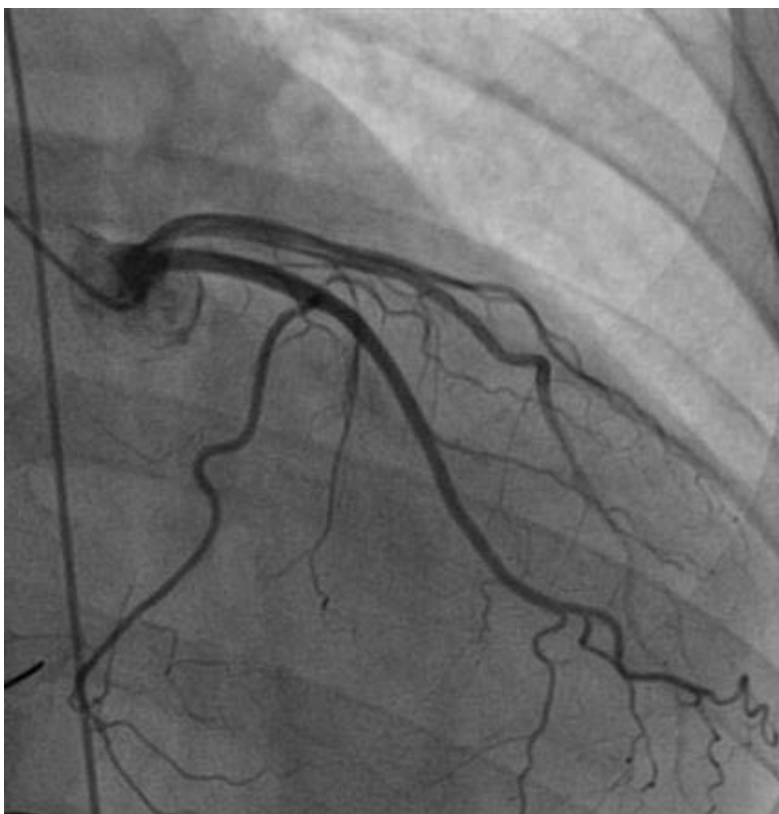


Figura 3-11. Cateterismo coronário após explantação do anel protésico. Ausência de lesões residuais.

Caso 3

Doente de 66 anos, do sexo masculino, com regurgitação mitral severa, por prolapso extenso do folheto posterior (P1-P3), causado por roturas de várias cordas tendinosas e do folheto anterior (A2). O cateterismo cardíaco mostrou coronárias angiograficamente sem lesões e uma dominância esquerda.

A cirurgia consistiu na ressecção alargada do folheto posterior (P2), com implantação de dois pares de cordas para os segmentos remanescentes e para o segmento A2. Foi

implantado um anel Carpentier-Edwards Physio nº30. Houve alguma dificuldade na saída de CEC, tendo sido necessário suporte inotrópico, embora não tivesse havido, na altura, qualquer suspeição de isquémia cardíaca. O ETE revelou uma válvula competente, mas uma disfunção VE moderada, inexistente à entrada. Pouco tempo após a chegada à UCI, o doente desenvolveu um quadro agudo de baixo débito cardíaco, com necessidade de BIA, inotrópicos em grandes doses e ventilação prolongada. Embora, não houvesse registo de sinais ecocardiográficos de isquémia em evolução, foi decidida a realização de uma angiografia coronária de emergência, que revelou uma lesão coronária crítica da artéria circunflexa (Figura 3-12).

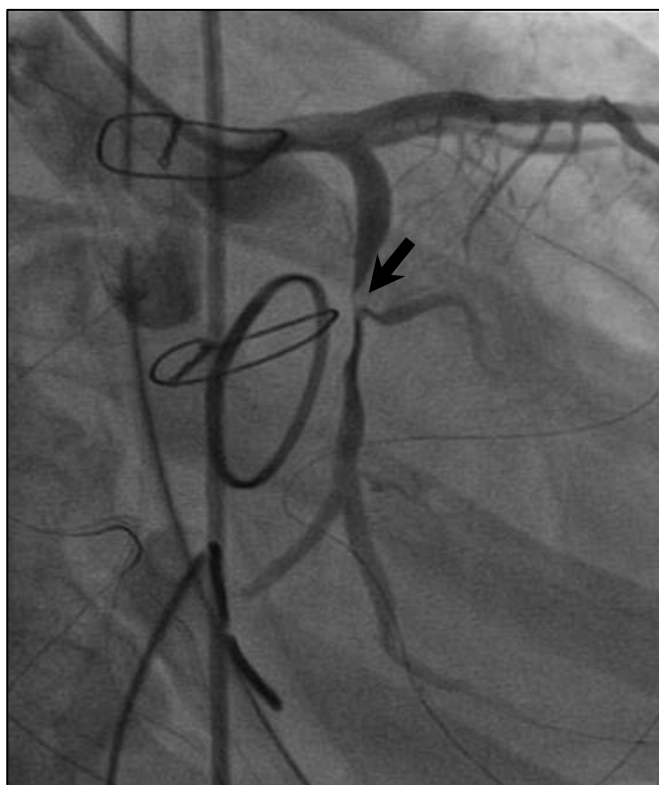


Figura 3-12. Angiografia coronária realizada no pós-operatório imediato. Revela uma lesão crítica da artéria circunflexa proximal (seta), envolvendo uma obtusa marginal.

Foi feita a dilatação da lesão e a implantação de um *stent* não revestido (Figura 3-13). No entanto, o doente não melhorou clinicamente, mantendo-se com o BIA havendo, posteriormente, necessidade de colocar uma bomba centrífuga (apoio esquerdo). Apesar das assistências mecânicas o doente não recuperou a sua função, tendo efectuado transplante cardíaco ao 10º dia.

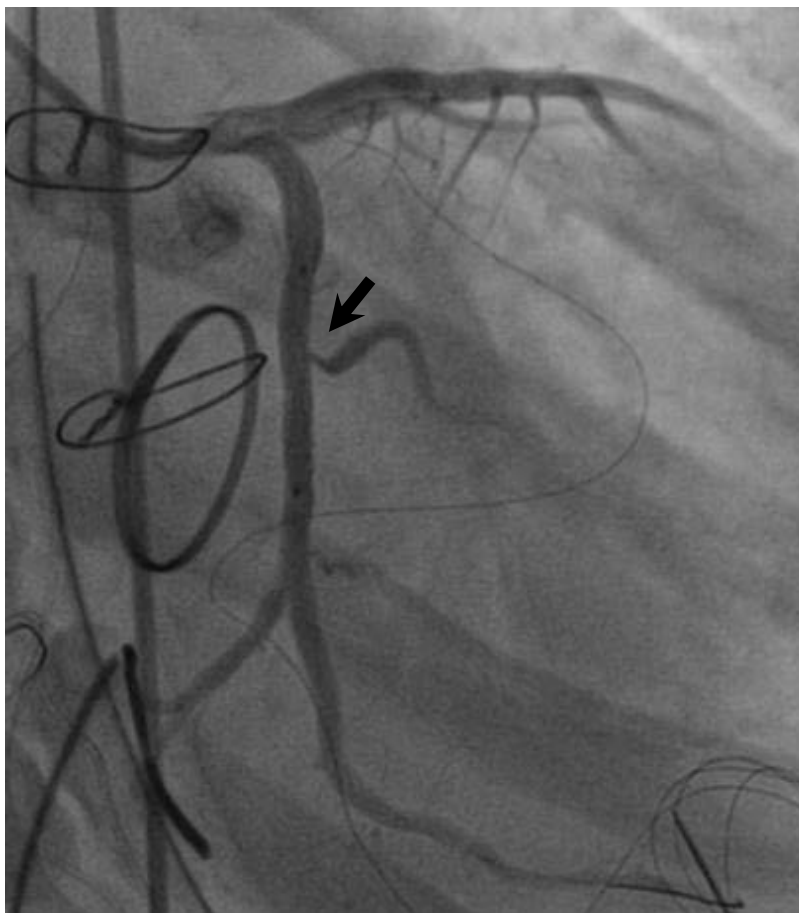


Figura 3-13. Resultado final após dilatação com balão e implantação de stent não revestido.

Caso 4

Homem de 64 anos de idade, com regurgitação mitral severa, por prolapso dos dois folhetos por possível rotura de cordas. As coronárias não tinham alterações e havia uma co-dominância.

A cirurgia consistiu na ressecção do folheto posterior (P2) com implantação de um par de cordas para o segmento A2 e implantação de um anel Carpentier-Edwards Physio nº34. Durante a tentativa de saída de CEC, o doente exibiu sinais de isquémia cardíaca e, por suspeição de lesão da artéria circunflexa reentrou-se em CEC e explantou-se o anel protésico. O ETE revelou uma válvula mitral sem regurgitação, mas com uma depressão severa da função VE.

No período pós-operatório imediato, o ECG revelou sinais de isquémia em evolução, motivo pelo qual se decidiu cateterizar o doente. Foi diagnosticada uma lesão de 50% a

75% na porção distal da artéria circunflexa, sendo apenas dilatada por balão (Figura 3-14A e B), com bom resultado final.

O restante período de internamento decorreu sem intercorrências, tendo o doente tido alta ao oitavo dia do pós-operatório. O ecocardiograma pré-alta mostrou hipocinésia do septo interventricular e da parede posterior, com disfunção VE ligeira. A válvula mitral encontrava-se competente e sem sinais de regurgitação residual.

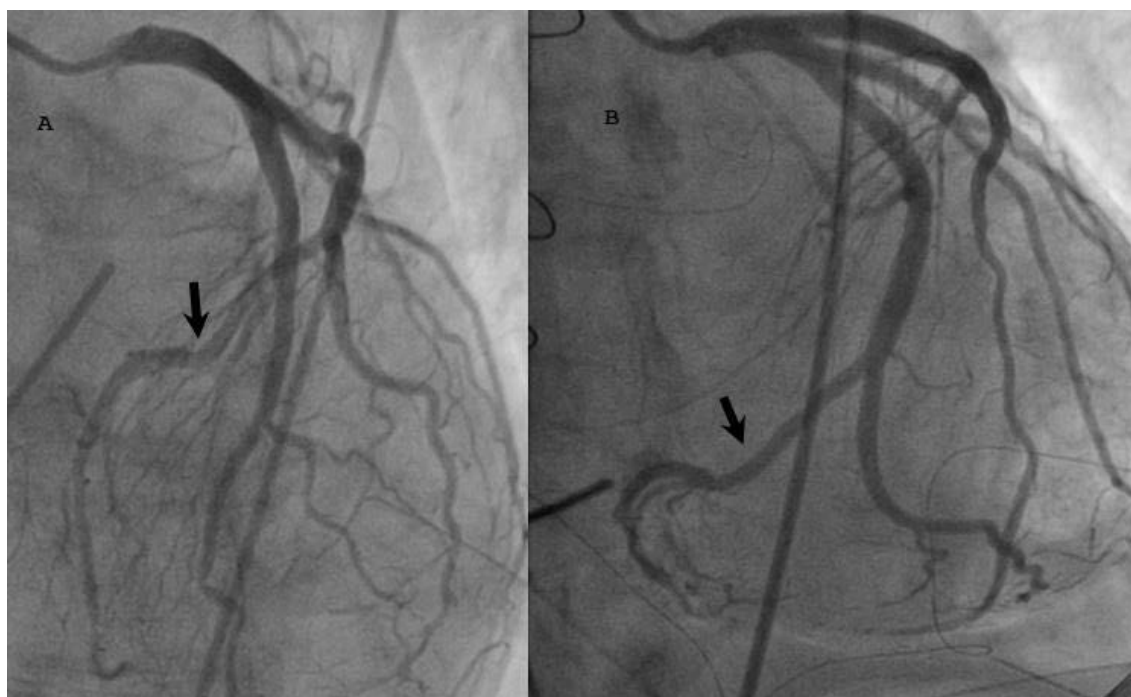


Figura 3-14. Angiografia coronária realizada no pós-operatório imediato. A- Observa-se lesão da circunflexa distal (seta) considerada entre 50-75%; B- Resultado após dilatação com balão (seta).

Caso 5

Doente de 49 anos, do sexo masculino, com degenerescência mitral mixomatosa e prolapso do folheto anterior, causando regurgitação mitral severa. Coronárias angiograficamente normais com dominância esquerda.

Intraoperatoriamente, observou-se um prolapso do segmento A2, por rotura de cordas, e do segmento A3, por alongamento de cordas. A cirurgia consistiu na implantação de dois pares de cordas para o segmento A2 e A3, respectivamente, e implantação de um anel Carpentier-Edwards Physio nº32. O doente foi retirado de CEC sem dificuldades e

o ETE após saída de *Bypass* revelou uma válvula mitral com boa superfície de coaptação e sem regurgitação.

Já na UCI são detectados sinais de isquemia no ECG, acompanhados de um aumento significativo dos biomarcadores de necrose miocárdica, mas sem haver disfunção VE e regurgitação mitral no ETE. É solicitada angiografia coronária de emergência que revelou uma lesão “tipo-cotovelo” da artéria circunflexa (Figura 3-15) que se atribuiu às suturas de implantação do anel protésico.



Figura 3-15. Angiografia coronária realizada no pós-operatório. Revelando uma lesão sub-oclusiva de artéria circunflexa (seta), envolvendo importante obtusa marginal.

Dada a experiência com os casos previamente descritos, optou-se por reoperar o doente e retirar-lhe parte das suturas na região postero-lateral do *annulus* e do anel. O restante internamento decorreu sem outros incidentes.

O ecocardiograma pré-alta mostrou uma válvula mitral normofuncionante, uma função do VE igual à do pré-operatório, apesar de haver hipocinésia basal e posterior-inferior.

Um mês após alta hospitalar, repete angiografia que revelou uma lesão residual ligeira da artéria circunflexa, envolvendo a origem da primeira obtusa marginal (Figura 3-16).

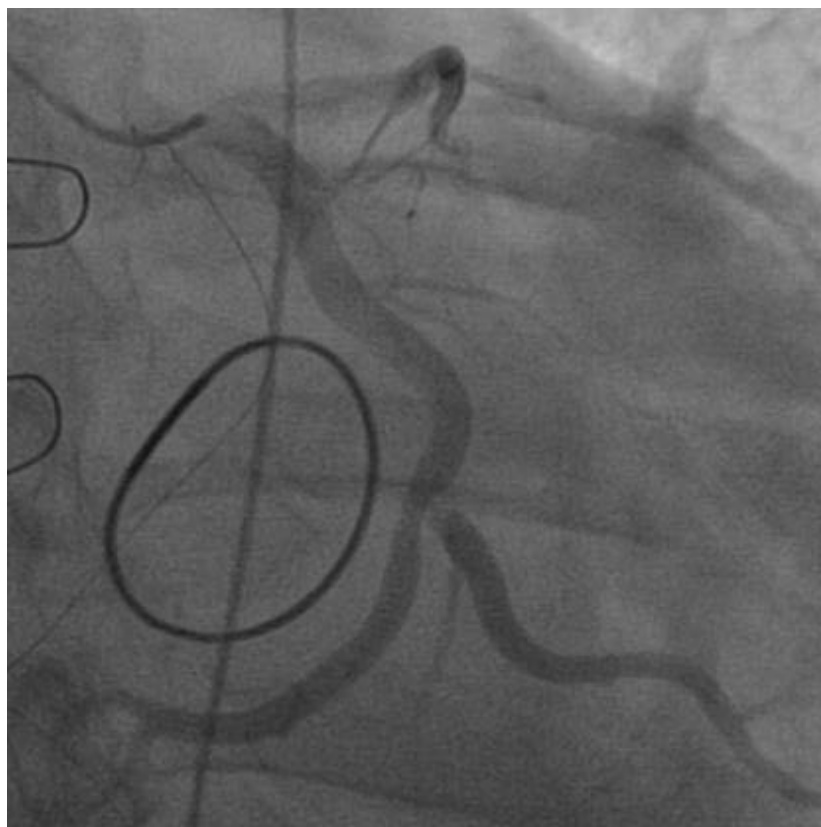


Figura 3-16. Cateterismo coronário realizado um mês após alta. Evidenciando uma lesão não significativa residual na artéria circunflexa e na origem da primeira obtusa marginal.

3.4.2.3 *Discussão*

A lesão da artéria circunflexa, no decurso da cirurgia mitral, mais frequentemente na valvuloplastia, é uma complicação bem conhecida havendo, contudo, relatos isolados na literatura médica.

A sua incidência permanece indeterminada, tendo ocorrido em 0.1% de toda a cirurgia mitral realizada nas duas últimas décadas no nosso Serviço. Esta complicação está, provavelmente, sub-valorizada na literatura, devido à variabilidade existente na sua apresentação clínica, ao diagnóstico diferencial com embolismo aéreo e outras causas de baixo débito cardíaco peri-operatório mas também porque nem todos os serviços fazem enzimologia cardíaca de rotina aos seus doentes, após cirurgia mitral isolada. Acresce, ainda, que a existência de variações anatómicas relacionadas com a distância entre o

annulus mitral e a artéria circunflexa pode explicar o espectro de apresentação clínica, facto já evidenciado há mais de 30 anos por Morin.²⁴⁵

Na nossa experiência, o *timing* de detecção da lesão coronária foi muito variável, o que vai de acordo com a existência de diferentes formas de apresentação, provavelmente relacionadas com a localização da lesão na artéria, com a distribuição anatómica da árvore coronária (predominou em coronárias com dominância esquerda ou co-dominância) e com a existência de vasos comunicantes entre a zona a jusante da lesão e vasos vizinhos. Além do mais, a forma de apresentação também está invariavelmente relacionada com o grau de obstrução. Nesse sentido, pequenas distorções da artéria podem cursar com enfartes sub-clínicos, que não são detectados electrocardiograficamente.

O *stunning* miocárdico, após cardioplegia, a embolização aérea e até mesmo a disfunção que pode decorrer da dilatação do VE, pelos múltiplos testes feitos à válvula, podem tornar ainda mais difícil o seu diagnóstico.

Devido à ausência de séries que abordem este assunto, é difícil definir um padrão de risco que permita almejar um alvo de intervenção. No entanto, existem dados que foram transversais aos doentes, como a presença, praticamente constante, do envolvimento mixomatoso com prolapso do folheto posterior, a idade, relativamente jovem, desta população e a associação com a implantação de anéis protésicos.

Julgamos que a utilização de anéis pequenos, nestas válvulas mixomatosas grandes, possa favorecer o *kinking* da artéria no seu trajecto, na porção lateral do *annulus* posterior. O mecanismo, ao contrário de outros relatos, parece dever-se à distorção dos tecidos peri-vasculares, condicionado pela sutura de anuloplastia e não à oclusão/“amputação” completa do vaso.

A utilização do ETE peri-operatoriamente é de extrema importância, pois permite identificar zonas de hipocinésia regional que podem ser sugestivas de isquémia ou podem mesmo permitir a visualização directa do vaso, como foi descrito por Ender *et al.*²⁴⁶

Não havendo um método utilizado na rotina (biomarcadores enzimáticos, ECG, ETE) 100% seguro, na detecção precoce da lesão, só o cateterismo coronário nos garante essa certeza. Por conseguinte, é imperioso incorporar a informação obtida desses exames e

integrá-la no comportamento clínico-hemodinâmico do doente. A grande maioria dos doentes desenvolve alguma instabilidade hemodinâmica, quer ainda durante a cirurgia ou já na UCI. No entanto, este facto também não é, infelizmente, uma garantia absoluta, como aconteceu no nosso primeiro caso do jovem de 26 anos, em que a ausência de sinais de isquémia impediu que suspeitássemos de qualquer lesão coronária. O aparecimento de ondas Q na face inferior, no dia seguinte à cirurgia, foi o que desencadeou todo o processo investigacional, o que se revelou, por tardio e infrutífero.

A questão da variabilidade na sua apresentação clínica cria dificuldades na abordagem terapêutica a seguir. Neste campo, a bibliografia internacional é muito diversificada, com casos tratados através de revascularização miocárdica ou percutânea até à explantação do anel mitral.²⁴⁷⁻²⁵⁰ Por esta razão, cada caso deve ser avaliado individualmente e o tratamento ajustado às variáveis já descritas: tempo decorrido até à detecção; presença de isquémia em evolução, ou já sinais de enfarte; grau e localização da obstrução e importância do vaso lesado.

A nossa conduta foi consentânea com os casos descritos na literatura, indo desde a revascularização miocárdica até à retirada de suturas, ou mesmo explantação do anel protésico. No entanto, os resultados foram decepcionantes, pois, apesar de todos os doentes se encontrarem ainda vivos, a grande maioria permaneceu com algum grau de disfunção ventricular esquerda e dois doentes chegaram mesmo a necessitar de transplantação cardíaca.

Os doentes na nossa série que tiveram um desenrolar mais favorável, ocorreram nas situações em que a suspeição e consequente detecção foi feita precocemente (ainda no bloco operatório e logo à chegada à UCI), possibilitando uma actuação célere. Este facto, também poderá estar relacionado com a experiência adquirida nas outras situações, trazendo o nível de suspeição para um plano mais elevado.

Em conclusão, a lesão iatrogénica da artéria circunflexa pode ocorrer após reparação mitral com implantação de um anel protésico e a sua incidência poderá ser mais alta que aquela descrita na literatura. O diagnóstico deve basear-se num nível alto de suspeição assente nos exames auxiliares (enzimas cardíacas, ECG, ETE) e complementado pelo comportamento clínico-hemodinâmico do doente. O limiar para realização do cateterismo deverá ser baixo, perante essa suspeição, assim como a intervenção

terapêutica, quer sob a forma de revascularização (percutânea ou cirúrgica), quer através da remoção do anel protésico.

Capítulo 4

ANÁLISE DOS RESULTADOS NA PATOLOGIA VALVULAR REUMÁTICA

4.1 DESENVOLVIMENTO DO SCORE MORFOLÓGICO INTRA-OPERATÓRIO

4.1.1 Introdução

A popularidade da reparação mitral e os benefícios desta técnica, relativamente à substituição,^{11,12,55,105} provaram os seus resultados na patologia degenerativa em virtualmente todos os campos de intervenção (prolapso do folheto posterior,¹⁰⁷ prolapso do folheto anterior ou de ambos)^{3,192} e, inclusivamente, em doentes assintomáticos,^{218,219,223} o que renovou o interesse da reparação mitral na doença reumática.^{135,251–255}

A avaliação das características da válvula mitral e do seu grau de envolvimento pelo processo reumático assume um papel preponderante na decisão quanto à exequibilidade da reparação. O ecocardiograma bidimensional é uma ferramenta inestimável nesta apreciação. Foram desenvolvidos inúmeros métodos de análise, baseados neste exame,^{133,256–259} desde os mais simples aos mais complexos, no sentido de avaliar a morfologia de todo o aparelho valvular mitral e estimar a sua reparabilidade pela valvuloplastia mitral percutânea (VMP). O *score* de Wilkins¹³² é um dos mais utilizados e, portanto, mais sujeito a escrutínio clínico. Tem no entanto limitações reconhecidas, que o tornam um método menos previsível em determinadas características anatómicas.²⁶⁰ O advento da ecocardiografia tridimensional trouxe uma nova perspectiva da válvula mitral e seus constituintes, podendo-se revelar promissor na abordagem destes doentes.²⁶¹

Todos os métodos supracitados foram desenhados com o intuito de definir a viabilidade da VMP e não a da reparação cirúrgica. Além do mais, a existência de uma regurgitação mitral moderada, contra-indica a realização da primeira. Contudo, como iremos demonstrar, não é tão infrequente depararmo-nos com a co-existência de estenose e regurgitação associadas, o que inviabilizaria, por si só, a utilização escrupulosa dos *scores* ecocardiográficos.

A observação, *in loco*, da válvula mitral tem uma vantagem incomensurável, porque permite, não só a análise directa e completa de todos os componentes valvulares, como também a integração global das lesões/alterações observadas. O próprio campo de acção de ambas as técnicas é diferente. A comissurotomia mitral aberta (CMA), para além de

tratar a obstrução valvular, permite a desobstrução do componente subvalvular que está frequentemente espessado e retraído. Por outro lado, o procedimento percutâneo lida, apenas, com a fusão comissural, aumentando a área valvular através da abertura/"rasgadura" das comissuras.

A escassez de métodos de avaliação de válvulas reumáticas, potencialmente reparáveis pela cirurgia, torna premente o desenvolvimento de meios que auxiliem na prossecução da valvuloplastia cirúrgica. Partindo desta premissa, decidimos desenvolver um *score* morfológico intra-operatório que permita uma análise célere da exequibilidade da reparação ou da necessidade de substituição.

4.1.2 População e métodos

4.1.2.1 População

Entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2012, foram efectuadas 2346 cirurgias em doentes com patologia reumática, dos quais 1876 (80%) não tinham história de intervenções sobre a válvula mitral (comissurotomia mitral fechada, VMP, CMA ou outras) e constituíram a base inicial do estudo. No entanto, 77 doentes (4.1%) não tinham informação completa nos relatos operatórios para realização do *score* operatório e foram excluídos desta análise (Figura 4-1).

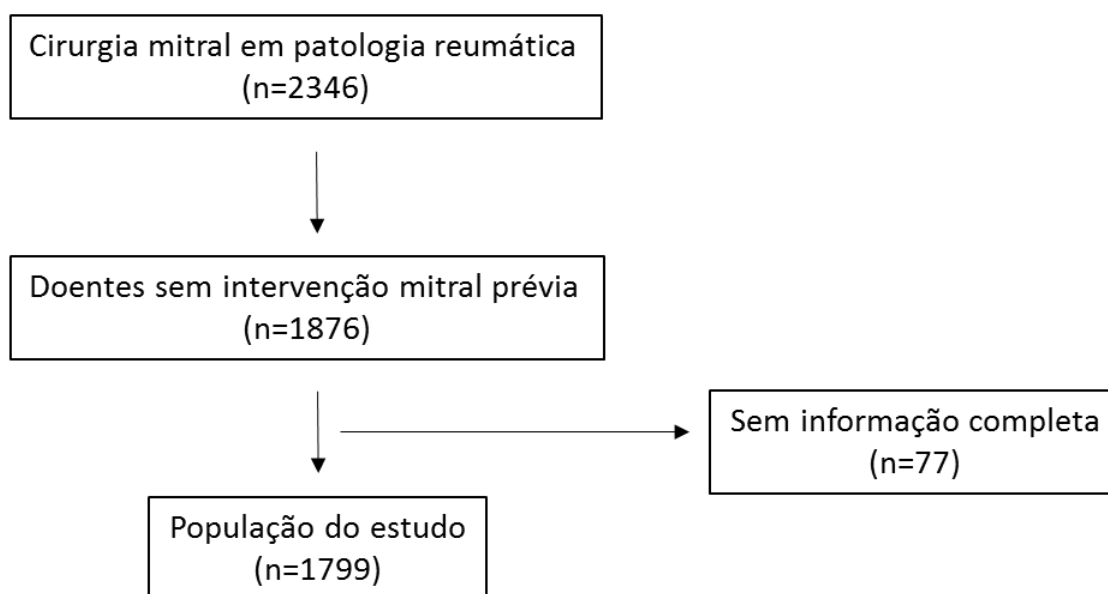


Figura 4-1. Diagrama da constituição da população em estudo.

A idade média da população do estudo foi baixa (54.4 ± 13.7 anos), com um predomínio claro do sexo feminino (73%). A maioria dos doentes incluíam-se na classe III-IV da NYHA (63.3%). As restantes características encontram-se descritas na tabela 4-1, sendo de salientar a elevada percentagem de doentes com história prévia de reumatismo articular agudo/ febre reumática (46.2%), acidente vascular cerebral/ acidente isquémico transitório (10%) e fibrilhação auricular (52.8%).

Quanto ao tipo de lesão mitral encontrada (estenose, regurgitação, lesão mista), a grande maioria tinha um componente de estenose associada, com 53.6% dos doentes ($n=965$) a apresentarem estenose “pura”, 13.9% ($n=249$) regurgitação “pura” e 32.5% ($n=585$) doença mista. Este facto é realçado pelas áreas valvulares mitrais reduzidas dos doentes (em média $1.2 \pm 0.42 \text{cm}^2$).

Tabela 4-1. Características demográficas e ecocardiográficas da população do estudo.

Variáveis*	N=1799
Demográficas	
Idade (anos)	54.4 ± 13.7
Sexo feminino	1313 (73.0%)
NYHA III-IV	1140 (63.4%)
Patologia aórtica associada	195 (10.8%)
Patologia tricúspide associada	244 (13.6%)
Doença coronária associada	52 (2.9%)
Antecedentes de RAA	832 (46.2%)
AVC/AIT prévio	180 (10.0%)
Insuficiência renal	56 (3.1%)
Fibrilhação auricular	950 (52.8%)
Ecocardiográficas	
Regurgitação mitral (grau)	2.33 ± 1.26
Diâmetro VE (sistólico) (mm)	36.9 ± 8.1
Diâmetro VE (diastólico) (mm)	55.9 ± 9.6
Aurícula esquerda (mm)	57.1 ± 10.6
Área valvular mitral	1.2 ± 0.42
Fracção de ejeção (Fej) (%)	59.4 ± 9.6
PSAP (mmHg)	52.5 ± 17.3

NYHA- New York Heart Association; RAA- reumatismo articular agudo/febre reumática; AVC/AIT- acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; VE- ventrículo esquerdo; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

4.1.2.2 *Dados operatórios*

A abordagem cirúrgica preferencial foi a esternotomia mediana, tendo-se efectuado em alguns casos, nomeadamente em mulheres jovens, uma toracotomia antero-lateral direita. A metodologia cirúrgica já foi previamente descrita (Metodologia Cirúrgica). A reparação mitral foi a técnica adoptada na grande maioria dos casos (n=1470, 81.7%).

É importante salientar que se verificaram diferenças relevantes entre os doentes submetidos a cada uma das opções cirúrgicas (reparação vs substituição). Os doentes em que foi possível preservar a válvula mitral eram mais novos (53.1 ± 13.9 anos vs 60.2 ± 10.8 anos, $p < 0.0001$), menos sintomáticos (NYHA III-IV: 61.4% vs 71.4%, $p = 0.001$), com maior percentagem de doentes do sexo feminino (76.3% vs 58.1%, $p < 0.0001$), maior componente de estenose “pura” (57.3% vs 37.4%, $p < 0.0001$), menor envolvimento da válvula tricúspide (26.2% vs 42.6%, $p < 0.0001$) e, de uma forma geral, menor incidência de co-morbilidades associadas (fibrilhação auricular, DPOC, hipertensão, diabetes, doença carotídea e doença coronária, $p < 0.05$).

Os doentes submetidos a reparação apresentaram ventrículos significativamente ($p < 0.05$) mais dilatados (Diâmetro_{sist/diast}: $37.2 \pm 8.1/56.5 \pm 9.4$ mm vs $35.6 \pm 7.8/53.9 \pm 9.6$ mm), aurículas esquerdas mais pequenas (56.5 ± 10.6 mm vs 59.5 ± 10.2 mm), menores áreas valvulares mitrais (1.10 ± 0.34 cm² vs 1.21 ± 0.42 cm²) e menor grau de hipertensão pulmonar (51.0 ± 16.5 mmHg vs 58.8 ± 19.4 mmHg).

Como esperado, constataram-se diferenças relevantes nos achados intra-operatórios entre os doentes submetidos a cada uma das técnicas cirúrgicas e que, provavelmente motivaram a sua opção (Tabela 4-2).

Os doentes submetidos a substituição valvular mitral apresentaram alterações estruturais mais marcadas, nomeadamente no que diz respeito ao envolvimento cálcico dos vários componentes do aparelho valvular. No entanto, é interessante verificar que na grande maioria dos doentes com prolapso associado, quer do folheto anterior, quer do folheto posterior, foi possível conservar a válvula. A mortalidade global da população do estudo foi 1.1%.

Tabela 4-2. Descrição da patologia valvular mitral encontrada durante a cirurgia atendendo ao tipo de procedimento escolhido (reparação valvular mitral vs substituição por prótese).

Variáveis*	Reparação N=1470	Substituição N=329	Valor P
Operatórias			
Dilatação do <i>annulus</i> mitral	376 (25.6%)	15 (4.6%)	<0.0001
Retracção do folheto posterior	321 (21.8%)	82 (24.9%)	0.227
Espessamento dos folhetos	1462 (99.5%)	329 (100.0%)	0.180
Prolapso folheto anterior	99 (6.7%)	10 (3.0%)	0.011
Prolapso folheto posterior	20 (1.4%)	0 (0.0%)	0.033
Alongamento de cordas	59 (4.0%)	3 (0.9%)	0.005
Fusão/retracção de cordas	714 (48.6%)	265 (80.5%)	<0.0001
Fusão comissural	1353 (92.0%)	317 (96.4%)	0.006
Calcificação anel	55 (3.7%)	131 (39.8%)	<0.0001
Calcificação comissural	420 (28.6%)	165 (50.2%)	<0.0001
Calcificação folhetos	185 (12.6 %)	233 (70.8%)	<0.0001
Mobilidade reduzida do FA	27 (1.8%)	185 (56.2%)	<0.0001
Score morfológico intra-operatório	7.13±1.37	10.06±1.23	<0.0001
Tempo CEC (min)	62.0±25.0	83.3±34.8	<0.0001
Tempo de clampagem aórtica (min)	35.8±18.2	52.7±20.7	<0.0001
Mortalidade 30 dias	14 (1.0%)	6 (1.8%)	0.173

FA- folheto anterior; CEC- circulação extracorpórea. * As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

4.1.2.3 O score morfológico intra-operatório

A descrição das alterações estruturais da válvula mitral encontradas durante o acto cirúrgico são introduzidas, prospectivamente, numa folha de estatística no final da cirurgia, por um dos cirurgiões envolvidos na operação, sendo esta informação transferida depois para a base de dados de patologia valvular.

O relato operatório de cada doente contempla uma parte obrigatória dedicada à avaliação da patologia cirúrgica encontrada, onde se inclui a descrição pormenorizada dos vários componentes do aparelho valvular mitral (mobilidade do folheto anterior, espessamento/características do aparelho subvalvular, espessamento dos folhetos e grau/localização da calcificação) e que vão constituir a base de construção do *score* morfológico (Tabela 4-3).

Resumidamente, trata-se de um *score* aditivo, composto pelos quatro factores supracitados e onde, cada item, é pontuado com 3 graus/pontos possíveis (1-3). Deste

modo, pode obter-se uma pontuação global de 4 a 12. Pontuações mais elevadas correspondem a maior distorção da arquitectura da válvula mitral. Uma pontuação de 4 indica que estamos perante uma válvula com um folheto completamente maleável, sem restrição de movimento, com folhetos e cordas tendinosas não espessadas e ausência de calcificação. Por outro lado, uma pontuação de 12 reflecte uma válvula severamente espessada nos seus constituintes, fixa e com calcificação severa do bordo livre dos folhetos.

Para averiguar a variabilidade intra e inter-observador foram avaliados, aleatoriamente, 100 doentes, por dois investigadores diferentes (GC e PC) e determinado o *score* reumático para cada doente. Cada investigador desconhecia o resultado da avaliação do outro e da sua primeira avaliação (variabilidade intra-observador).

Tabela 4-3. Score morfológico intra-operatório para a avaliação de doentes com patologia valvular mitral reumática.

Pontuação	Mobilidade do FA	Espessamento dos folhetos	Espessamento subvalvular (cordas)	Calcificação
1	Móvel/ restrição mínima	Ausente/mínimo	Ausente/mínimo	Ausente/mínima
2	Restrição ligeira-moderada	Ligeiro-moderado	Ligeiro-moderado	Corpo do folheto/comissuras
3	Restrição severa (imóvel)	Severo (todo o folheto)	Severo (encurtamento e/ou fusão de cordas)	Bordo livre

FA- folheto anterior.

Foi calculado o ICC (Intraclass Correlation Coefficient) para avaliar a concordância das duas medições (entre os dois investigadores e a mesma avaliação repetida pelo autor) e determinado o gráfico de Brand Altman (Figura 4-2), o que permitiu analisar as discordâncias entre as observações e verificar a existência, ou não, de um padrão homogéneo entre elas.

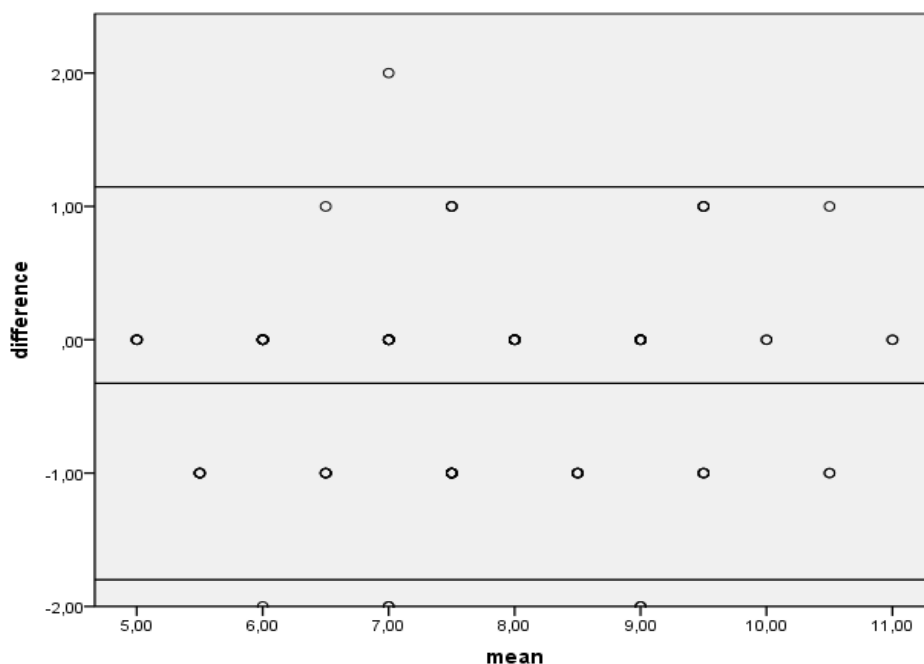


Figura 4-2. Gráfico de Brand Altman.

Este gráfico demonstra uma concordância alta entre as observações. Na maioria dos casos, as diferenças na análise entre os investigadores, não ultrapassaram um valor (acima ou abaixo).

O ICC obtido foi de 0.888 (inter-observador) e 0.899 (intra-observador) ($p < 0.001$) o que reflectiu uma concordância alta. Paralelamente, calculou-se o coeficiente de correlação de Spearman (r_s) entre as duas medições, na medida em que o *score* assume uma distribuição ordinal, e obteve-se um r_s de 0.885 ($p < 0.0001$) entre as observações feitas entre os diferentes investigadores e um r_s de 0.906 ($p < 0.0001$) entre as observações feitas pelo mesmo investigador. Estes resultados revelam uma correlação fortemente positiva entre as observações feitas (inter e intra-observador).

O *score* morfológico foi testado em duas vertentes principais: capacidade preditiva da reparabilidade da válvula mitral e influência na durabilidade da reparação a longo prazo.

4.1.2.4 Análise estatística

A metodologia estatística foi previamente descrita no capítulo 2.4. Resumidamente, foi realizada uma análise uni e multivariável com o intuito de avaliar a probabilidade de reparar/substituir a válvula mitral.

Para calcular o tempo livre de reoperação e os factores que o influenciaram (incluindo o *score* morfológico), utilizou-se o modelo de risco proporcional de *Cox*. O *cut-off* para

entrada no modelo de regressão logística e de *Cox* foi definido no $p < 0.1$ e foram retidos os factores com um $p < 0.05$. O *score* morfológico intra-operatório foi aferido pelo teste de *Hosmer-Lemshow* e o poder discriminatório foi avaliado através da análise da área sob as curvas (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

4.1.3 Resultados

4.1.3.1 Avaliação da reparabilidade da válvula mitral

A reparabilidade da válvula mitral, em doentes com patologia reumática e sem intervenção mitral prévia, foi influenciada por múltiplos factores de ordem clínica e ecocardiográfica, bem como, naturalmente, pelos achados intra-operatórios (Tabela 4-4). A reparação mitral foi conseguida em 1470 doentes (81.7%) e a substituição valvular mitral por prótese foi necessária em 329 doentes (18.3%).

Tabela 4-4. Análise univariável das características (clínicas, ecocardiográficas e intra-operatórias) que se associaram à técnica cirúrgica utilizada (reparação* ou substituição[‡]).

Clínicas	Valor P	Ecocardiográficas	Valor P	Intra-operatórias	Valor P
Idade [‡]	<0.0001	Estenose “pura” [*]	<0.0001	Dilatação do anel [*]	<0.0001
Sexo M [‡]	<0.0001	Doença mista [‡]	<0.0001	Prolapso FP [*]	0.011
NYHA III-IV [‡]	0.001	Reg. Mitral (grau) [*]	<0.0001	Prolapso FA [*]	0.033
Doença coronária [‡]	0.045	Reg. Tricúspide (grau) [‡]	0.011	Alongamento de cordas [*]	0.005
Embolismo periférico [‡]	0.040	VE sist (mm) [*]	<0.0001	Fusão/retracção de cordas [‡]	<0.0001
Doença carotídea [‡]	0.020	VE diast (mm) [*]	<0.0001	Fusão comissural [‡]	0.006
HTA [‡]	<0.0001	AE (mm) [‡]	<0.0001	Calcificação anel [‡]	<0.0001
Diabetes [‡]	<0.0001	AVMi (cm ²) [*]	<0.0001	Calcificação comissural [‡]	<0.0001
Obesidade [‡]	0.001	PSAP (mmHg) [‡]	<0.0001	Calcificação folhetos [‡]	<0.0001
DPOC [‡]	<0.0001	-	-	Mobilidade reduzida do FA [‡]	<0.0001
Fibrilhação auricular [‡]	0.006	-	-	Score morfológico [‡]	<0.0001

M- masculino; NYHA- *New York Heart Association*; HTA- hipertensão arterial; DPOC- doença pulmonar obstrutiva crónica; Reg.- regurgitação; VE- ventrículo esquerdo; sist- sistólico; diastólico; AE- aurícula esquerda; AVMi- área valvular mitral; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; FP- folheto posterior; FA- folheto anterior. ^{*}Variáveis associadas com a probabilidade de reparação; [‡] Variáveis associadas com a probabilidade de substituição.

A análise multivariável revelou que doentes com hipertensão arterial, diabetes, DPOC, graus de regurgitação mitral mais elevados, calcificação do anel mitral (calcificação do folheto, $p=0.067$), *scores* morfológicos mais altos e do sexo masculino tiveram uma maior probabilidade de necessitar de substituição valvular (Tabela 4-5). Curiosamente, a existência de prolapso do folheto anterior que estava associada com a reparação mitral na análise univariável, quando ajustada com os outros factores, revelou-se um factor de risco independente para a implantação de uma prótese. Inversamente, a presença de calcificação das comissuras, que na análise univariável se associou com a substituição, na análise multivariável surgiu como um factor favorecedor da conservação da válvula mitral (OR:0.39, $p<0.0001$).

Tabela 4-5. Análise multivariável dos factores associados com a substituição valvular mitral.

Variáveis	OR	IC 95%	Valor P
Sexo masculino	1.54	1.34-1.84	0.007
Hipertensão arterial	1.90	1.02-3.52	0.044
Diabetes	5.10	1.68-15.44	0.004
DPOC	2.34	1.08-5.10	0.032
Regurgitação mitral (grau)	2.02	1.64-2.50	<0.0001
Dilatação do anel mitral	0.30	0.14-0.65	0.003
Prolapso do folheto anterior	5.80	1.92-17.47	0.002
Calcificação do anel	3.82	2.26-6.50	<0.0001
Calcificação da comissura	0.39	0.25-0.62	<0.0001
Score morfológico	6.11	4.88-7.64	<0.0001

OR- *odds ratio*; IC- intervalo de confiança; HTA- Hipertensão arterial; DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica.

O *score* morfológico surgiu como um dos factores independentes mais relevantes para a determinação da reparabilidade/substituição valvular mitral, isto é, quanto maior for o valor do *score* maior é a probabilidade de não se reparar a válvula.

O modelo construído para a análise multivariável demonstrou uma excelente capacidade discriminativa, com uma AUC de 0.963, $p<0.0001$ (Figura 4-3A). O teste de Hosmer-Lemeshow não revelou falta de ajustamento ($\chi^2=0.596$, $p=0.681$).

A avaliação isolada do *score* reumático demonstrou que este parâmetro, por si só, tem uma excelente capacidade preditiva (AUC=0.933, $p<0.0001$) e definiu como valor *cut-off* para substituição, valores superiores a 9 (Figura 4-3B).

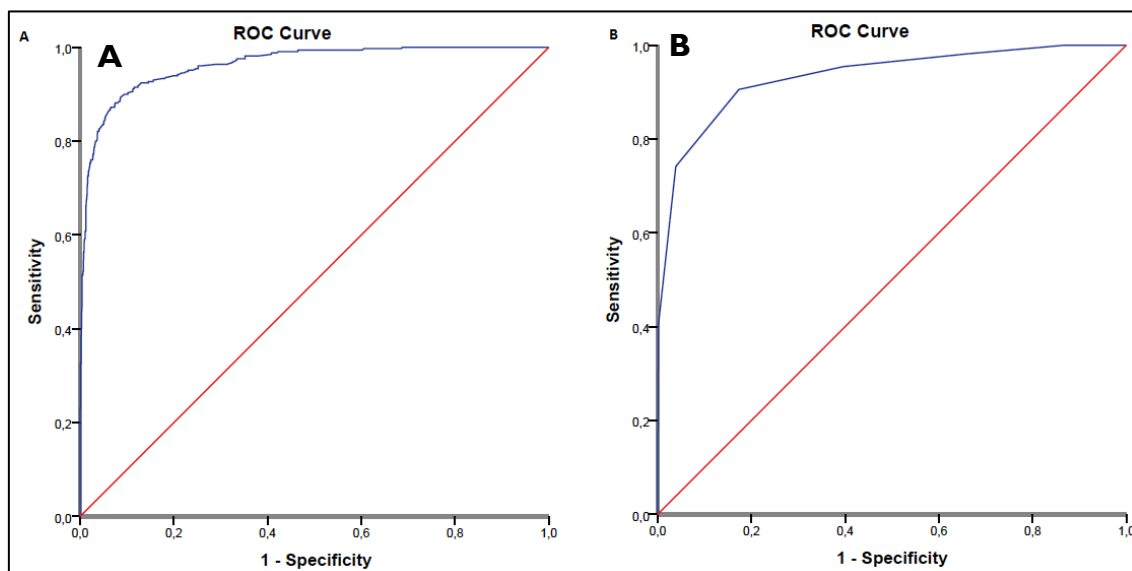


Figura 4-3. Curvas ROC, do modelo final da análise multivariável (A) e do *score* reumático isolado (B). Ambos modelos têm uma AUC>0.90, o que revela uma excelente capacidade discriminativa.

4.1.3.2 Avaliação da durabilidade da reparação valvular mitral

O tempo máximo de seguimento foi cerca de 22 anos, após a cirurgia inicial, com um tempo médio de seguimento de 11.5 ± 5.6 anos. Os doentes oriundos do estrangeiro ($n=73$, 4.05%) e, naturalmente, os que substituíram a válvula na primeira cirurgia, foram excluídos desta análise.

Durante o período do estudo, houve 136 reoperações (11%), tendo sido o tempo médio livre de reoperação de 12.3 ± 5.7 anos.

Na análise univariável, os factores de ordem clínica e ecocardiográfica que se associaram com a reoperação mitral ($p<0.05$) foram: idade, classe funcional NYHA, reumatismo articular agudo/febre reumática, diâmetro da aurícula esquerda, regurgitação tricúspide e tipo de lesão valvular (estenose, regurgitação e lesão mista). Em relação à patologia observada intraoperatoriamente, destacaram-se a fusão/calcificação comissural e o *score* morfológico como factores de risco. Por fim, das técnicas utilizadas na reparação, a anuloplastia posterior, a comissuroplastia, o anel completo, a não utilização de procedimentos de anuloplastia, a secção de cordas

secundárias, a papilotomia e a descalcificação das comissuras associaram-se positiva ou negativamente com a necessidade de reoperação.

No entanto, na análise multivariável, apenas a presença de lesão mista (regurgitação e estenose), a dilatação da aurícula esquerda e a existência de um *score* morfológico elevado se associaram de modo independente, com a probabilidade de reoperação. Já a realização de papilotomia e implantação de um anel protésico completo se associaram com uma menor probabilidade de reoperação (Tabela 4-6).

Tabela 4-6. Análise de risco proporcional de Cox para a reoperação mitral ao longo do tempo.

Variáveis	HR	95% IC	Valor P
Lesão mista (doença mitral)	1.70	1.01-2.81	0.043
Aurícula esquerda (mm)	1.02	1.01-1.05	0.043
Score morfológico	1.23	1.01-1.49	0.036
Implantação anel completo	0.28	0.11-0.76	0.012
Realização de papilotomia	0.50	0.30-0.83	0.008

HR- *hazard ratio*; IC- intervalo de confiança.

É importante salientar que não foram incluídos na análise multivariável determinados factores, pelo risco de colinearidade que apresentavam com os demais. Destaca-se a variável estenose “pura” (nominal) que, apesar de estar associada com um menor risco de reoperação a longo prazo (OR:0.46, p=0.004), assume uma acção competitiva com a variável lesão mista (nominal) quando colocadas simultaneamente no modelo. Da mesma forma, a realização de anuloplastia posterior ou a não realização de qualquer procedimento de anuloplastia têm uma acção semelhante quando colocadas conjuntamente com a variável anel completo, motivo pelo qual não entraram simultaneamente no modelo.

Em virtude de se ter verificado, numa primeira análise, que as válvulas com um *score* morfológico superior a 9 se associaram a uma maior probabilidade de substituição, decidiu-se avaliar a possível existência de diferenças na duração da reparação entre estas válvulas e aquelas com um *score* inferior a 9.

A curva de sobrevivência livre de reoperação destes dois grupos manteve-se mais ou menos paralela até aos 10 anos após a primeira cirurgia, tendo começado a divergir, acentuadamente, a partir desse período (Figura 4-4).

Os doentes com *score* morfológico superior a 9 tiveram um período sem reoperação significativamente mais curto que aqueles com *score* inferior a 9 ($p < 0.0001$). A probabilidade de um doente com um *score* inferior a 9 não necessitar de nova cirurgia, 20 anos após reparação da sua válvula foi de 84%. Relativamente aos outros doentes foi de apenas 50%.

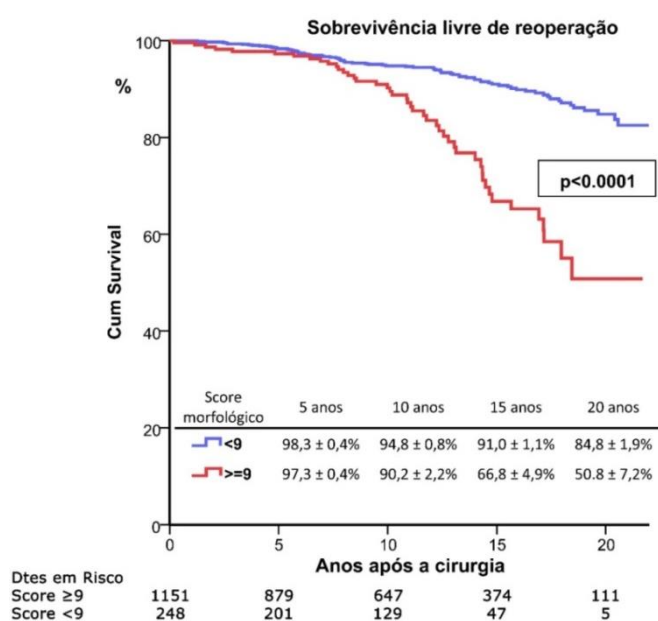


Figura 4-4. Curvas de sobrevivência livre de reoperação, comparando os doentes com *score* morfológico superior ou igual a 9 com os doentes com *score* inferior a 9.

Quando se avaliou isoladamente o impacto do tipo de lesão mitral (estenose, regurgitação e lesão mista) na falência da reparação mitral a longo prazo, verificámos que os doentes com estenose “pura” (Figura 4-5A) tiveram um período mais longo sem reoperação mitral, enquanto que os doentes com lesão mista tiveram maior probabilidade de necessitarem de nova cirurgia (Figura 4-5B). A presença de regurgitação “pura” não influenciou a durabilidade da reparação ($p = 0.450$).

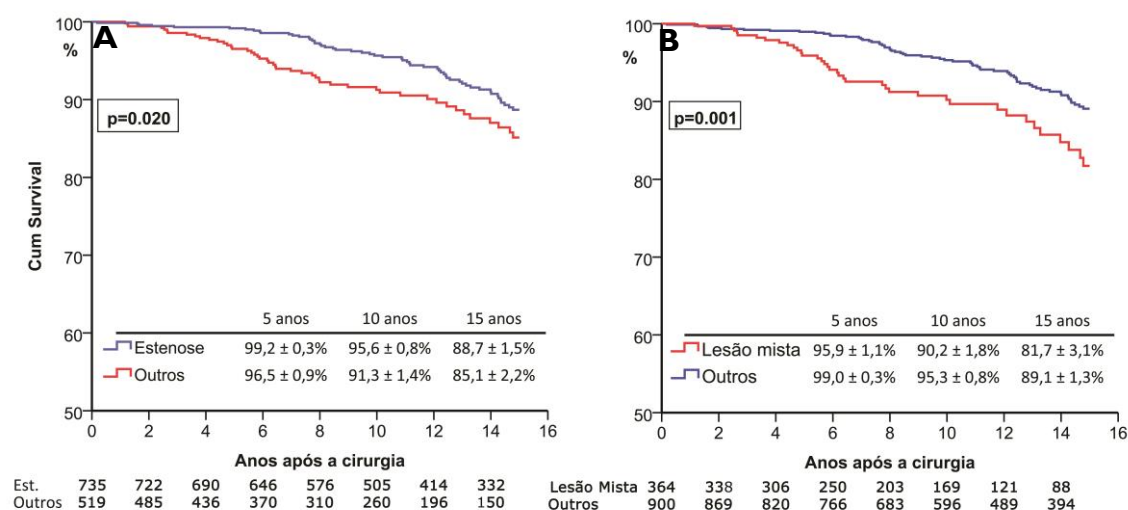


Figura 4-5. Curvas de sobrevivência livre de reoperação estratificando os doentes segundo a lesão mitral predominante: estenose (A) ou lesão mista (B).

Os doentes que apresentaram aurículas esquerdas mais dilatadas (diâmetros acima dos 50mm) tiveram, com o decorrer do tempo, uma maior probabilidade de sofrerem uma reintervenção mitral (Figura 4-6).

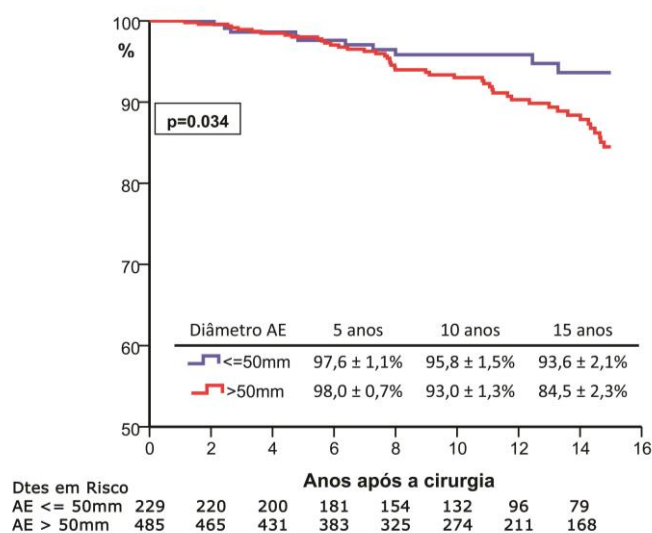


Figura 4-6. Curvas de sobrevivência livre de reoperação relacionando os doentes com diâmetros da aurícula esquerda superiores ou inferiores a 50mm.

Na análise do impacto que determinada técnica teve na reoperação a longo prazo, verificámos que a não utilização de qualquer procedimento de suporte no anel (anel completo ou anuloplastia posterior) ou nas comissuras (comissuroplastia) se revelou como um factor de risco importante para a falência da valvuloplastia (Figura 4-7A).

Quando se compararam as técnicas de contenção do anel/comissuras entre si, verificou-se que os doentes que fizeram comissuroplastia isolada tiveram um risco acrescido de reintervenção (Figura 4-7B).

A utilização de um anel completo revelou-se a técnica de suporte do anel com maior fiabilidade a longo prazo. Contudo, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de reoperação entre este procedimento e a realização de uma anuloplastia posterior, apesar de se ter verificado uma tendência a favorecer a implantação de um anel completo ($p=0.079$).

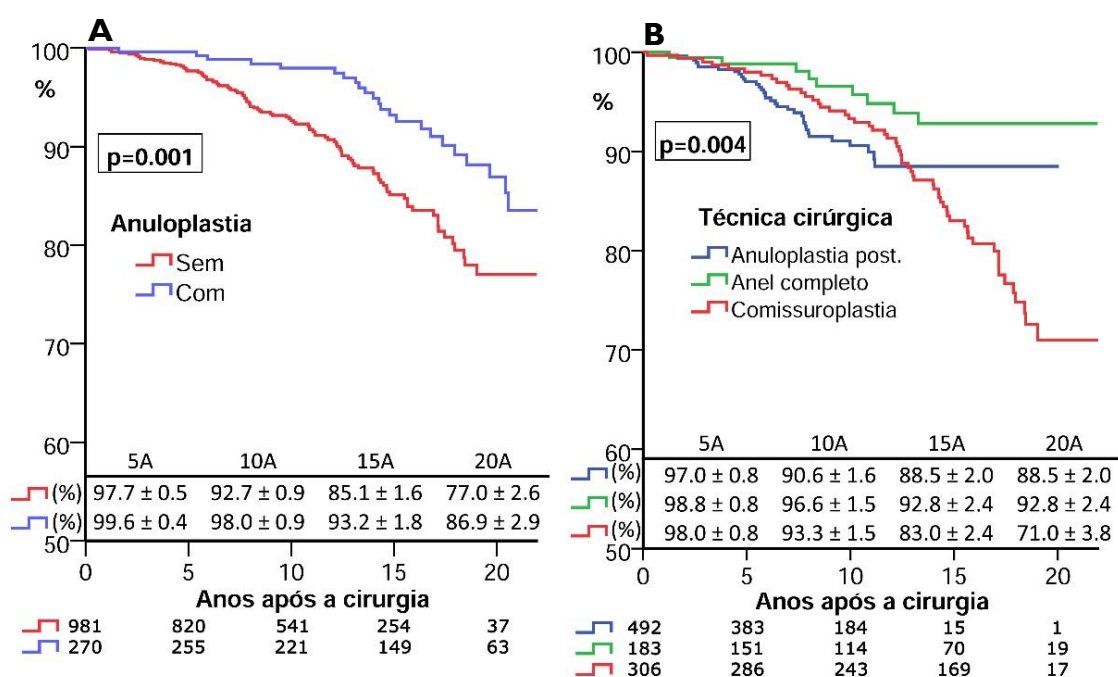


Figura 4-7. Curvas de sobrevivência livre de reoperação.

A-Atendendo à utilização ou não de algum tipo de suporte do anel (anuloplastia posterior ou anel completo) ou da comissura (comissuroplastia). **B**- Relacionando as várias técnicas de suporte utilizadas.

4.1.4 Discussão

A cirurgia mitral “aberta”, no contexto de estenose mitral (EM), tem vindo a decrescer globalmente e com maior intensidade nos países desenvolvidos. Este facto parece estar relacionado com a diminuição acentuada da febre reumática (consequência da melhoria das condições sócio-económicas e higiénicas da população) e com o desenvolvimento da intervenção valvular percutânea por balão (VMP).^{115,262}

Apesar de não haver ensaios randomizados de larga escala que demonstrem a superioridade da VMP em relação à cirurgia clássica de valvulotomia aberta,^{263,264} é facto, inquestionável, que a primeira é menos invasiva. Por este motivo, tem sido o método preferencial na primeira abordagem do doente sintomático com estenose mitral moderada a severa. Também é indubitável que a cirurgia mitral, quando efectuada em centros com vasta experiência, consegue obter resultados superiores ao método percutâneo (áreas valvulares mitrais superiores e tempo livre de reintervenção mais prolongado).^{265,266}

Embora não seja do âmbito deste trabalho a comparação da cirurgia com a VMP, julgamos ser importante a apresentação destes resultados por várias razões.

Em primeiro lugar, o campo de intervenção do procedimento percutâneo está limitado aos doentes que apresentam estenose “pura”, ou com uma regurgitação apenas mínima/ligeira, o que condiciona, de alguma forma, a aplicabilidade da técnica. Na nossa série, apenas 53.6% dos doentes se apresentaram com estenose, o que significa que essa seria a população potencialmente ilegível para VMP. No entanto, é também sobejamente sabido que a presença de calcificação comissural contra-indica, pelo menos relativamente, a valvuloplastia por balão.^{16,267} Na nossa população, a calcificação estava presente em 32.5% dos doentes, tendo sido necessário descalcificar as comissuras em 16.3% dos doentes para poder realizar a comissurotomia e garantir uma maior maleabilidade desta zona. Este facto poderia vir a diminuir, ainda mais, o número de doentes com condições favoráveis para VMP.

Acresce, ainda, que mais de metade dos doentes (54.4%) apresentavam fusão e/ou retracção de cordas tendinosas, o que significa que, para além do componente estenótico valvular, também apresentavam importante obstrução subvalvular. O tratamento deste elemento implica divisão de cordas tendinosas e dos músculos papilares (papilotomia), visto que, frequentemente, a cabeça dos músculos papilares assume uma posição quase ao nível do plano do anel mitral, sendo esta correcção/alívio só possível cirurgicamente. Salienta-se que a realização da papilotomia se associou a um maior tempo livre de reoperação.

Em segundo lugar, a diminuição do número de doentes propostos para cirurgia por estenose mitral e, paralelamente, do número de cirurgiões a realizarem este tipo de reparação, tem como consequência que a maioria dos doentes propostos para cirurgia

sejam submetidos a substituição valvular por prótese. Este facto cria um “handicap” para as futuras gerações de cirurgiões, na medida em que perdem exposição cirúrgica a esta técnica, como já foi previamente referido.

Apesar das técnicas utilizadas (comissurotomia, divisão de cordas/papilotomia, secção de cordas secundárias e anuloplastia) serem técnicas de fácil execução, exigem uma curva de aprendizagem que só é possível através da exposição cirúrgica repetida. Nessa medida, a apresentação dos nossos resultados pode elucidar acerca do comportamento da reparação a longo prazo e auxiliar na decisão de reparar ou substituir, perante a presença de determinados factores.

Em terceiro lugar, a introdução de um novo método de avaliação da válvula mitral durante o acto cirúrgico (*score* morfológico intra-operatório) parece-nos de grande utilidade. Como já referido, a maioria dos meios disponíveis para avaliar qualitativamente a válvula mitral e a possibilidade de reparação foram desenhados com o intuito de definir a exequibilidade da VMP e não a reparação cirúrgica. Além disso, os achados intra-operatórios estão, com alguma frequência, em discordância com a anatomia esperada tendo por base a avaliação pré-operatória: basta uma zona localizada de doença não identificada, previamente, por ecocardiografia para ditar que uma válvula, potencialmente reparável antes da cirurgia, se tenha que substituir.

A selecção correcta das válvulas que podem ser reparadas ou substituídas de imediato reveste-se de grande importância, pois permite a realização de uma cirurgia mais célere, evitando gestos desnecessários com vista a conservar uma válvula “má” e, conseqüentemente, menores tempos de isquémia. Todavia, não podemos ignorar que válvulas com características diferentes implicam, obviamente, resultados distintos. Este facto pode ser uma das razões apontadas da disparidade dos resultados da reparação descritos na literatura.

A uniformização da descrição das lesões encontradas operatoricamente e a quantificação desses achados vai permitir uma comparação mais precisa dos resultados da reparação e encontrar características mais ou menos favoráveis a esta técnica.

O reconhecimento do impacto das alterações da arquitectura da válvula mitral, nos resultados da valvulotomia, foi abordado de uma forma sistemática, pela primeira vez, por Sellors e colegas.²⁶⁸ Estes autores categorizaram a patologia valvular mitral em três classes: tipo I, cúspides móveis, sem alterações subvalvulares; tipo II, cúspides

espessadas, com envolvimento ligeiro-moderado do aparelho subvalvular; tipo III, válvulas rígidas, com envolvimento subvalvular marcado.

Esta avaliação foi feita em estudos necrópsicos e desenvolvida para a comissurotomia mitral fechada, uma vez que o estudo se realizou antes do desenvolvimento da circulação extracorpórea. Por este motivo, a classificação, apesar de muito meritória, apresenta lacunas importantes que importa referir: por um lado, baseia-se exclusivamente numa avaliação qualitativa e, portanto, subjectiva; por outro lado, não identifica as lesões estruturais de cada componente do aparelho valvular mitral, nem o seu grau de envolvimento, não considerando também a infiltração por cálcio como um aspecto importante desta patologia.

Tendolkar e Parikh,²⁶⁹ reconheceram a importância do efeito da fase evolutiva da doença reumática no espectro patológico, classificando as alterações encontradas no aparelho subvalvular em quatro graus distintos, desde uma arquitectura normal (tipo I) até a um envolvimento severo, com ausência de cordas e fusão dos folhetos com os músculos papilares (tipo IV). Esta classificação correlacionava-se bem com a área valvular mitral (AVMi) obtida no pós-operatório, mas não avaliava a exequibilidade da reparação ou a sua duração.

Ghosh *et al.*,²⁷⁰ tiveram o mérito de criar, pela primeira vez, tanto quanto sabemos, um sistema quantitativo de classificação das alterações estruturais reumáticas, com o intuito de avaliar os resultados da cirurgia mitral “aberta”. Trata-se de um *score* aditivo (0-24) que inclui seis variáveis: 1- pliability e espessamento dos folhetos; 2- perda da área dos folhetos; 3- comprimento das cordas tendinosas; 4- comprimento do músculo papilar; 5- dilatação do anel e regurgitação mitral; 6- calcificação. Cada um destes parâmetros tem, por sua vez, cinco graus distintos, que vão desde a ausência de envolvimento (0) até a um envolvimento marcado (4). No entanto, este *score* não se correlacionou com o valor da AVMi após o procedimento. Os doentes com um *score* entre 7-12 tiveram uma AVMi média após a cirurgia igual aos doentes com um *score* >12 ($\pm 2.6\text{cm}^2$). Os autores atribuíram a ausência de diferenças ao resultado global, ou seja, ao facto dos doentes, com *scores* valvulares mais elevados, serem operados por cirurgiões mais experientes e, como tal, os resultados serem praticamente iguais aos de doentes com *scores* mais baixos.

Este estudo centrou os seus objectivos na avaliação dos resultados obtidos após o procedimento (classificaram como bom, adequado ou sub-ótimo), tendo em conta a AVMI, a percentagem de aumento da AVMI, o gradiente médio e a presença de regurgitação mitral (*de novo* ou residual). Como só incluíram doentes submetidos a reparação, é impossível testar o *score* quanto à probabilidade de conservação da válvula. Além do mais, não relacionaram o *score* com a falência ou necessidade de nova cirurgia mitral, tornando a sua aplicabilidade muito reduzida. Concluímos, pois, que este método de avaliação é complexo, pouco prático e intuitivo, porque envolve múltiplas variáveis e medições (cordas tendinosas e músculos papilares).

O *score* morfológico que criámos parece-nos ser um método mais “user-friendly” e de rápida execução, permitindo uma análise mais dirigida e facilitada quanto à questão de reparar ou não a válvula mitral. Neste aspecto, demonstrou uma grande capacidade preditiva e a sua execução não variou muito entre diferentes executantes. Um dado extremamente importante, e com consequências práticas, foi o facto de se relacionar de forma independente com a necessidade de uma nova cirurgia mitral. Os doentes com um $score \geq 9$ têm uma grande probabilidade de serem reoperados à válvula mitral, a partir dos 10 anos da primeira cirurgia. No nosso entendimento, estes doentes devem ser submetidos, *ab initio*, a substituição valvular mitral.

A forma como foi estruturado, apresenta-se como uma vantagem relativamente à sua interpretação, na medida em que existe uma correspondência numérica deste *score* com o de Wilkins (um *score* ecocardiográfico > 8 é tido como uma característica anatómica desfavorável para a VMP).

É importante também salientar que, para além do *score* morfológico, a presença de doença mitral (estenose com regurgitação associada), as dimensões aumentadas da aurícula esquerda ($>50\text{mm}$) e a não realização de qualquer procedimento de anuloplastia se associaram com a falência da valvuloplastia ao longo do tempo.

Apesar de terem sido incluídos neste estudo doentes com regurgitação “pura”, a verdade é que estes representam um espectro de doença distinto daqueles com algum grau de estenose associado. Os doentes com regurgitação mitral reumática isolada têm, geralmente, associada dilatação do anel mitral e também prolapso do folheto anterior, por alongamento de cordas. A reparação, nestes casos, é normalmente exigente e os resultados estão directamente relacionados com a experiência do cirurgião. Neste

contexto, a implantação de um anel protésico completo, em regra rígido, é praticamente mandatória.

O tratamento da estenose “pura” envolve, de um modo geral, a abertura das comissuras, pois a fusão comissural está inevitavelmente presente, associada a procedimentos no aparelho subvalvular (papiotomia, divisão de cordas comissurais e secção de cordas secundárias normalmente do folheto posterior), cujo grau de actuação está dependente da severidade da obstrução. Esta cirurgia é reprodutível, com bons resultados imediatos e a longo prazo, como pudemos constatar.

Pelo contrário, a presença de uma lesão mista revestiu-se de mau prognóstico quanto à durabilidade da reparação, motivo pelo qual a vigilância destes doentes deve ser mais apertada. No entanto, cerca de 82% dos doentes com este tipo de lesão encontravam-se livres de reoperação 15 anos após a cirurgia.

O mecanismo da regurgitação pode ditar a durabilidade da reparação nestes casos. Quando a regurgitação se deve a uma simples dilatação do anel (normalmente do seu componente posterior porque acompanha a dilatação da aurícula esquerda), o seu jacto é central. Nestas situações, a suspensão do anel posterior, ou mesmo a implantação de um anel protésico completo, parece produzir bons resultados.

Quando há irregularidades do bordo livre dos folhetos, quer por espessamento quer por calcificação desta zona, a coaptação não é perfeita e o controlo dos jactos regurgitantes torna-se difícil, senão impossível. A presença de uma regurgitação comissural pode ser controlada através da redução da área comissural, aumentando, assim, a superfície de coaptação. Todavia, na presença de uma válvula estenótica, o “aperto” significativo desta zona pode reduzir a abertura da válvula e produzir uma área valvular efectiva menor.

O diâmetro da aurícula esquerda (AE) tem-se tornado um marcador importante de gravidade, com impacto na sobrevivência dos doentes, quer quando há dilatação isolada da aurícula, quer quando associado à patologia valvular (mais frequentemente à válvula mitral). Vários estudos associaram a dilatação da aurícula como um factor preditor independente de mortalidade tardia, no contexto de regurgitação mitral degenerativa, de cardiomiopatia dilatada e também de regurgitação mitral isquémica.²⁷¹⁻²⁷³ Todavia, existe escassez de dados na literatura quanto à significância da dilatação da AE na durabilidade da reparação mitral e, ainda menos, quando se trata de válvulas reumáticas.

É inquestionável a relação entre as dimensões da aurícula esquerda e a cronicidade da doença mitral. A dilatação auricular pode tornar-se ainda mais proeminente quando associada à patologia mitral reumática, logrando atingir dimensões gigantescas.²⁷⁴

Os nossos resultados demonstraram, inequivocamente, que a dilatação da AE é um factor de mau prognóstico para a falência/durabilidade da reparação. Um valor superior a 50mm foi identificado como “cut-off” de risco. As causas para esta ocorrência podem dever-se a vários factores. Morea e colegas²⁷⁵ postularam que a dilatação do anel mitral, encontrada na patologia reumática, se devia à dilatação da AE. Esta pode condicionar uma dilatação do anel posterior, o que, em simultâneo com a retracção do folheto posterior que vai ocorrendo com a evolução do processo reumático, condiciona uma falta de coaptação dos folhetos e, conseqüentemente, regurgitação mitral.

A presença de fibrilhação auricular, que é muito comum na patologia reumática (52% no nosso estudo), está, invariavelmente, associada à dilatação auricular. Uma vez que AE já se encontrava moderadamente dilatada, aquando da primeira cirurgia (AE média foi de 57mm), a probabilidade de retomar o ritmo sinusal é pequena e, portanto, o *remodeling* inverso nunca poderá alcançar valores normais, facilitando o reaparecimento de regurgitação mitral no futuro.

Por fim, a análise do impacto das técnicas cirúrgicas, na durabilidade da reparação, revelou a importância da realização da anuloplastia, mesmo quando só existe um componente de estenose valvular. A ausência de qualquer procedimento, incluindo a suspensão das comissuras, mostrou ter um prognóstico negativo.

Foi também interessante verificar que houve diferenças entre os tipos de contenção utilizados. A comissuroplastia, maioritariamente aplicada nas situações de lesão mista ou de estenose “pura”, mostrou-se pouco eficaz na durabilidade da valvuloplastia, quando comparada com as técnicas de anuloplastia. Esta técnica foi descontinuada no nosso Serviço em finais dos anos 90, em parte pela percepção de que os doentes estavam a ser reoperados por regurgitação mitral severa pós-comissurotomia e não por reestenose valvular. Intraoperatoriamente verificou-se, em muitos casos, que o anel posterior se encontrava “descaído”, causando défice de coaptação e regurgitação. Estes dados comprovaram a nossa intuição clínica e demonstraram que esta técnica não deve ser empregue, na medida em que existem outras técnicas mais eficazes no arsenal terapêutico cirúrgico.

O anel protésico mostrou ser a técnica com menor probabilidade de reoperação ao longo do tempo. Apesar de não ter havido uma diferença estatisticamente significativa, em comparação com a anuloplastia posterior ($p=0.079$), estes resultados denotam uma tendência para uma maior eficácia desta técnica.

Gillinov *et al.*,²²⁴ alertaram, recentemente, para esta situação, no caso da patologia degenerativa. Os doentes que não tinham efectuado qualquer procedimento de anuloplastia, ou apenas anuloplastia posterior de sutura ou de pericárdio, tiveram uma maior recorrência de regurgitação mitral, após a cirurgia, do que aqueles doentes a quem foram implantados anéis protésicos completos. Em alguns casos de falência técnica, verificámos uma re-dilatação do anel posterior por cedência da sutura de anuloplastia posterior (“string sign”). A utilização de um fio 3/0 em vez de um 2/0 pode ter condicionado alguns destes casos.

Limitações do estudo

É necessária a validação do *score* morfológico fora da nossa instituição. Apesar da boa concordância inter e intra-observador, é imperativo testá-lo noutra população de doentes, com outras cirurgias e, também, com outras metodologias cirúrgicas. No entanto, a sua utilização preliminar mostrou bons resultados quanto à previsibilidade da reparação e, também, na perspectivação da durabilidade da reparação.

4.1.5 Conclusões

A maioria dos doentes com patologia reumática mitral primária, com indicação cirúrgica, tem válvulas passíveis de serem reparadas, com bons resultados imediatos e a longo prazo.

O *score* morfológico parece ser um bom instrumento, a não descurar na avaliação da reparabilidade e durabilidade da reparação. Doentes com *score* superior a 9 devem prosseguir imediatamente para a substituição por prótese. Eventualmente, a valvuloplastia deve ser reservada apenas para aqueles doentes com *scores* mais baixos. Nos doentes com lesão mista e/ou AE superiores a 50mm, deve-se equacionar seriamente a conservação da válvula mitral, pois têm um risco acrescido de falência precoce da reparação.

A reparação valvular deve contemplar, sempre, algum procedimento de anuloplastia, mesmo no contexto de estenose “pura”, pois a sua ausência está associada à necessidade de nova cirurgia. A realização de comissuroplastia deve ser descontinuada, pois mostrou-se menos eficaz na suspensão do anel.

4.2 RESULTADOS A LONGO PRAZO DA CIRURGIA DE REPARAÇÃO MITRAL VS SUBSTITUIÇÃO POR PRÓTESE NA PATOLOGIA REUMÁTICA

4.2.1 Introdução

A melhor estratégia cirúrgica (reparação vs substituição) na presença de uma doença mitral reumática não está bem definida, em parte, pela escassez de estudos comparativos a longo prazo que confrontem as duas técnicas.^{254,266,276,277}

O envolvimento reumático da válvula mitral com indicação cirúrgica é distinto entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento. Nos primeiros, surge em idades muito mais avançadas, por vezes como consequência de um surto isolado de febre reumática que tiveram na infância e, só mais tardiamente, aparecem as manifestações de disfunção valvular. Por outro lado, como já referido previamente, podem também sobrevir de reparações mitrales efectuadas no passado que tendem a reaparecer por evolução da doença.

Nos países sub-desenvolvidos, a doença, com necessidade de intervenção, surge precocemente, muitas vezes na idade pediátrica. Os doentes têm documentado vários surtos de reumatismo e não é infrequente operar estes doentes/crianças em fase de cardite reumática activa. Neste contexto, a reparação deve ser diligentemente tentada, não só pela tenra idade dos doentes, mas também pelos perigos inerentes à implantação de uma prótese mecânica neste contexto social.²⁷⁸ Porém, a reparação acaba por ser, com frequência, uma solução de compromisso, pela tentativa de adiamento da implantação de uma prótese até ao atingimento da idade adulta, em que resultados menos bons são, por vezes, aceites.

Nos países desenvolvidos, a tendência actual é a substituição por prótese, com as taxas de reparação a oscilarem entre os 5% e os 80%,^{124,279,280} em centros com grande

experiência. Desta forma, torna-se importante conhecer os resultados de ambas as técnicas a longo prazo e detectar sub-grupos de doentes que possam, individualmente, beneficiar de cada uma das opções cirúrgicas.

Definimos, como objectivo primário deste trabalho, a análise comparativa da reparação com a substituição mitral na etiologia reumática, tendo como “end-points” a sobrevivência global e a sobrevivência livre de reoperação a longo prazo. Como análise secundária, propusemo-nos avaliar potenciais factores de risco para mortalidade e reoperação tardia.

4.2.2 População e métodos

4.2.2.1 População

Entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2012, foram efectuados 2346 cirurgias em doentes com patologia reumática, dos quais 2091 (89.1%) não tinham história de cirurgia valvular mitral “aberta” (admitiram-se doentes com antecedentes de comissurotomia mitral fechada e valvuloplastia por balão).

Doentes com cirurgias associadas, nomeadamente cirurgia valvular aórtica, cirurgia coronária e substituição da aorta ascendente (n=600, 25.6%) foram excluídos, para se poder avaliar, de forma mais precisa, o impacto da cirurgia mitral. Doentes com plastia tricúspide e encerramento de *foramen ovale* patente/comunicação inter-auricular foram incluídos. Desta forma, obtivemos 1491 doentes (80.5% reparações e 19.5% substituições) que preenchiem todos estes requisitos e constituíram a população do estudo (Figura 4-8).

Atendendo às diferenças pré-operatórias (demográficas e ecocardiográficas) significativas, verificadas entre os doentes submetidos a cada uma das técnicas, decidiu-se, paralelamente, realizar *propensity-score matching* de forma a uniformizar os dois grupos, obtendo-se 278 doentes, 139 dos quais submetidos a reparação valvular mitral e os restantes 139 a substituição valvular por prótese (Tabela 4-7).

O emparelhamento dos dois grupos foi efectuado através da selecção de variáveis importantes, tendo em conta a probabilidade de determinado doente receber um dos tratamentos. No trabalho em questão, optou-se por definir a probabilidade de cada

doente receber uma prótese mitral, pois tratava-se do grupo mais pequeno.²⁸¹⁻²⁸³ A descrição pormenorizada da metodologia seguida será feita mais à frente, na secção da análise estatística.

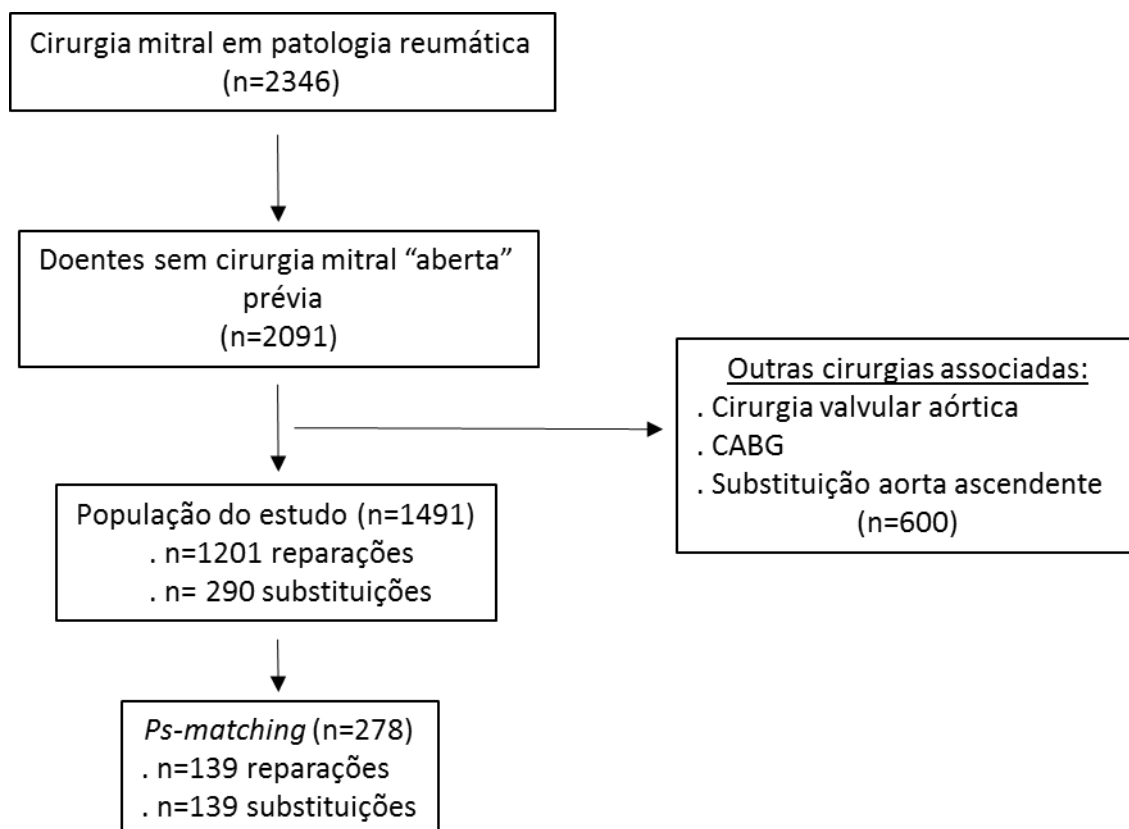


Figura 4-8. Diagrama da constituição da população do estudo. Ps- *propensity score*; CABG- cirurgia coronária.

Em linhas gerais, os doentes submetidos a substituição valvular mitral eram mais idosos, mais sintomáticos (aproximadamente 71% encontravam-se em classe III-IV da NYHA) e com um maior número de co-morbilidades associadas, destacando-se a elevada prevalência de fibrilhação auricular (mais de dois terços dos doentes), indiciando uma maior cronicidade da doença.

Estes doentes apresentaram, também, aurículas esquerdas mais alargadas, ventrículos esquerdos de menores dimensões e graus mais elevados de hipertensão pulmonar. Além disso, demonstraram um componente maior de estenose, com áreas valvulares mitrais menores, com apenas 4.8% dos doentes a apresentarem um componente puro de regurgitação, em contraste com 14.2% dos doentes submetidos a reparação valvular mitral.

A sub-análise que contemplou a realização do *propensity-score matching*, revelou dois grupos perfeitamente homogêneos, em várias características demográficas e ecocardiográficas relevantes, permitindo, desta forma, uma comparação de dois grupos semelhantes, excepto no seu tratamento cirúrgico.

Tabela 4-7. Características pré-operatórias da população global do estudo e da população após realização de *propensity score-matching*.

Variáveis**	População global			População Ps-matching		
	Rep. N=1201	Subst. N=290	Valor P	Rep. N=139	Subst. N=139	Valor P
Demográficas						
Idade (anos)	51.7±14.1	60.0±11.0	<0.0001*	60.3±10.3	61.6±10.6	0.300
Sexo masculino	204 (17.0%)	89 (30.7%)	<0.0001*	56 (40.3%)	46 (33.1%)	0.213
NYHA III-IV	738 (61.4%)	205 (70.7%)	0.003*	104 (74.8%)	98 (70.5%)	0.419
Doença carotídea	16 (1.3%)	16 (5.5%)	0.003*	2 (1.4%)	0 (0%)	0.156
HTA	100 (8.3%)	56 (19.3%)	<0.0001*	34 (24.5%)	38 (27.3%)	0.440
Diabetes	50 (4.2%)	48 (16.6%)	<0.0001*	12 (8.6%)	14 (10.1%)	0.534
DPOC	43 (3.6%)	26 (9.0%)	<0.0001*	13 (9.4%)	15 (10.8%)	0.690
FA	644 (53.6%)	197 (67.9%)	<0.0001*	100 (71.9%)	94 (67.6%)	0.443
Ecocardiográficas						
Predomínio est	712 (59.3%)	116 (40.0%)	<0.0001*	60 (43.2%)	49 (35.3%)	0.177
Predomínio reg	170 (14.2%)	14 (4.8%)	<0.0001*	5 (3.6%)	6 (4.3%)	0.758
Lesão mista	319 (26.6%)	160 (55.2%)	<0.0001*	74 (53.2%)	84 (60.4%)	0.276
RMi (grau)	2.21±1.30	2.70±1.03	<0.0001*	2.8±9.8	2.7±1.0	0.551
RTric (grau)	1.60±1.39	2.2±1.35	<0.0001*	2.12±1.26	2.23±1.24	0.472
Disf VE (<45%)	115 (9.6%)	24 (8.3%)	0.368	9 (6.5%)	9 (6.5%)	1.000
Fej média (%)	58.9±6.9	59.6±8.3	0.111	59.5±7.8	59.5±10.0	0.979
VEsist (mm)	37.1±8.0	35.5±7.5	0.001*	36.0±7.9	34.6±7.6	0.119
VEdiast (mm)	56.2±9.4	53.4±9.0	<0.0001*	54.4±9.4	52.9±8.9	0.164
AE(mm)	56.6±10.7	59.3±11.1	<0.0001*	59.4±10.9	58.2±9.4	0.313
AVMi (mm)	1.21±0.41	1.10±0.3	<0.0001*	1.12±0.36	1.12±0.34	1.000
PSAP (mmHg)	50.9±16.4	57.9±18.8	<0.0001*	54.6±16.9	56.7±19.3	0.321

Ps- propensity score; Rep.- reparação; Subst.- substituição; NYHA- New York Heart Association; HTA- hipertensão arterial; DPOC- doença pulmonar obstrutiva crónica; FA- fibrilhação auricular; est- estenose; reg- regurgitação; RMi- regurgitação mitral; RTric- regurgitação tricuspíde; Disf VE- disfunção do ventrículo esquerdo; Fej- fracção de ejeção; VEsist- ventrículo esquerdo sistólico; VEdiast- ventrículo esquerdo diastólico; AE- aurícula esquerda; AVMi- área valvular mitral; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar. * $p < 0.05$. ** As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão, e as categóricas como número e percentagem.

4.2.2.2 *Dados operatórios*

A abordagem à válvula mitral foi feita por esternotomia e, em menor percentagem, por toracotomia antero-lateral direita. A restante metodologia cirúrgica foi já previamente descrita (Metodologia Cirúrgica).

A reparação foi efectuada em 80.5 % dos doentes, sendo as técnicas mais utilizadas os procedimentos de anuloplastia (parcial ou completa), a realização de comissurotomia mitral, com ou sem divisão do músculo papilar, em válvulas com componente estenótico, e procedimentos envolvendo as cordas tendinosas naquelas válvulas maioritariamente regurgitantes (implantação de cordas artificiais, transposição/encurtamento de cordas). É importante salientar que em 92.4% dos doentes que se apresentaram com regurgitação “pura” foi possível preservar a válvula.

A grande maioria das próteses implantadas foram mecânicas (68.3%), tendo sido possível preservar o aparelho subvalvular posterior em 35.8%. Os tempos de circulação extracorpórea e clampagem aórtica foram mais longos na substituição valvular ($73.5\pm 33.9\text{min}$ / $44.4\pm 15.2\text{min}$ vs $54.4\pm 21.2\text{min}$ / $29.2\pm 12.4\text{min}$, $p<0.0001$).

4.2.2.3 *Seguimento clínico e esquema de anti-coagulação após a cirurgia*

O seguimento clínico compreendeu a mortalidade tardia e reintervenções à válvula mitral. Os doentes foram seguidos por um período médio de 11.8 ± 6.0 anos (0.1-22 anos) e foi completo em 94.6%.

Os doentes com próteses mecânicas foram mantidos sob anti-coagulação oral com um INR alvo entre os 2.5-3.5. Os doentes com biopróteses e submetidos a reparação (em ritmo sinusal) necessitaram apenas de anti-agregação oral (ácido acetilsalicílico 100mg).

Até ao ano 2010, os doentes submetidos a valvuloplastia mitral com anel protésico eram anti-coagulados (INR 2-3) durante um período de 3-6 meses, ficando posteriormente apenas com antiagregação oral. Desde essa data, começaram a ficar apenas com antiagregantes após a cirurgia.

4.2.2.4 *Análise estatística*

A metodologia estatística descritiva já foi previamente relatada.

Neste estudo específico, foi efectuada uma análise utilizando *propensity-score matching* que teve como intuito quantificar a probabilidade de determinado doente receber uma prótese mitral, em vez de ter a sua válvula reparada. Por conseguinte, consegue-se reduzir o efeito do viés de seleccionar determinado tratamento em detrimento de outro, realizando um ajustamento das diferenças basais entre os diferentes grupos.

Para este efeito, realiza-se, primeiramente, uma análise de regressão logística para identificar a probabilidade de um doente ser submetido a substituição valvular. As variáveis que entraram no modelo final foram: idade, sexo, NYHA, reumatismo articular agudo/febre reumática prévia, antecedentes de AVC/AIT, hipertensão arterial, DPOC, fibrilhação auricular, grau de regurgitação tricúspide, tipo de lesão valvular (estenose, regurgitação ou lesão mista), função VE, diâmetros do VE (sistólico e diastólico), área valvular mitral e a pressão pulmonar sistólica estimada.

Este modelo tinha um bom poder discriminatório, com uma área sob a curva ROC de 0.799, encontrava-se bem calibrado, com um teste de Hosmer-Lemeshow exibindo um p de 0.730. Para obtenção de dois grupos homogéneos nas variáveis previamente enunciadas, utilizou-se o método de *nearest neighbor matching* sem substituição (1:1). Obtiveram-se 278 doentes (139 doentes em cada grupo).

Na análise de eventos temporais, como sobrevivência (actuarial) global e sobrevivência livre de reoperação, utilizou-se o método de Kaplan-Meier para construção das curvas de sobrevivência. A comparação entre grupos foi feita pelo teste de *log-rank*. Foram projectadas curvas de sobrevivência estratificadas, para explorar diferenças ajustadas de variáveis consideradas de interesse (*log-rank test*). A análise univariável e multivariável, para identificação de factores de risco para a sobrevivência, foi feita através do modelo de risco proporcional de Cox, com os critérios de entrada e retenção definidos em 0.1 e 0.05, respectivamente.

4.2.3 Resultados

4.2.3.1 População global do estudo

Análise da mortalidade precoce e sobrevivência a longo prazo

A mortalidade aos 30 dias (incluindo mortalidade hospitalar) foi de 0.5% (8 doentes), sendo de 0.4% no grupo de reparação e 1% no grupo de substituição (p=0.196).

O internamento hospitalar foi significativamente mais prolongado nos doentes com substituição valvular mitral (9.7 ± 6.4 dias vs 7.8 ± 4.3 dias, $p < 0.001$).

A sobrevivência global não ajustada (Figura 4-9) aos 5, 10, 15 e 20 anos dos doentes submetidos a reparação valvular mitral foi $94.5 \pm 0.7\%$, $86.3 \pm 1.1\%$, $75.3 \pm 1.5\%$ e $63.1 \pm 2.1\%$, respectivamente, e dos doentes submetidos a substituição foi $89.2 \pm 1.9\%$, $73.8 \pm 3.3\%$, $56.5 \pm 4.5\%$ e $43.7 \pm 6.2\%$, respectivamente ($p < 0.0001$). Após ajustamento para a idade, a substituição valvular mitral continuou a representar um risco para a mortalidade tardia, cerca de 1.4 vezes superior, em relação aos doentes submetidos a reparação [HR (*hazard ratio*): 1.37; 95% IC 1.06-1.78, $p = 0.013$].

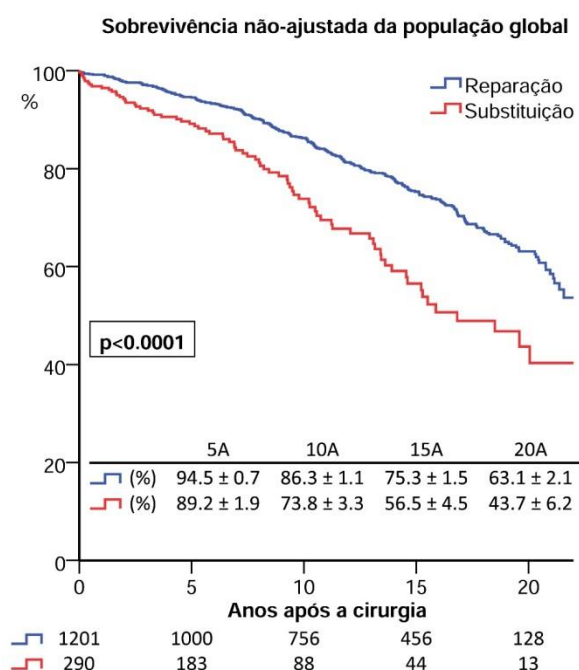


Figura 4-9. Curvas de sobrevivência da população do estudo, não-ajustada à idade, comparando os doentes submetidos a reparação com os doentes submetidos a substituição.

Após estratificação dos doentes quanto à idade (maior ou menor de 60 anos), verificámos que não houve uma diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas, no que diz respeito à sobrevivência tardia, naqueles com idade inferior a 60 anos ($p=0.08$), apesar da tendência evidente favorecer os doentes submetidos a reparação (Figura 4-10A). Pelo contrário, os doentes com idade superior a 60 anos, submetidos a substituição valvular mitral, em comparação com os doentes submetidos a reparação mitral, tiveram a sua sobrevivência comprometida ($p= 0.001$) (Figura 4-10B). Quisemos avaliar o impacto do tipo de lesão valvular associado a cada uma das opções cirúrgicas. Para esse efeito, procedemos à estratificação dos doentes segundo a presença ou não de regurgitação pura, bem como de lesão mista.

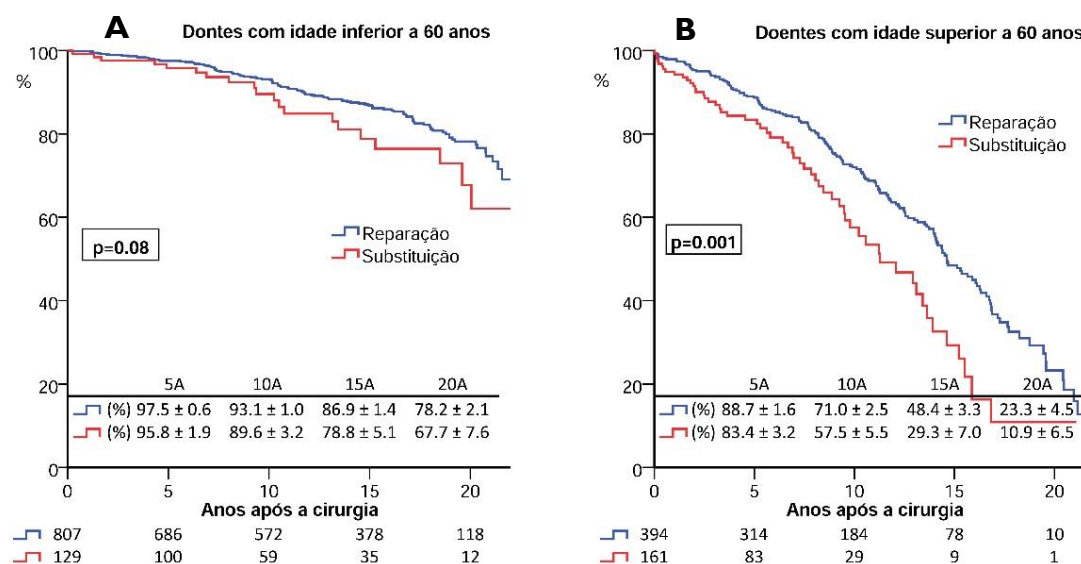


Figura 4-10. Curvas de sobrevivência global comparando os doentes submetidos a reparação vs substituição, estratificando em doentes com idade inferior (A) e superior a 60 anos (B).

Apesar da reparação mitral estar associada a uma melhor sobrevivência, independentemente do tipo de lesão encontrada, os doentes com regurgitação “pura” pareceram beneficiar, enormemente, da reparação valvular, em comparação com os doentes submetidos a substituição valvular (Figura 4-11A). No entanto, estes últimos dados devem ser interpretados com algumas reticências devido ao escasso número de doentes com regurgitação “pura” no grupo da substituição. Já os doentes com lesão mista, apesar da reparação lhes ter conferido alguma vantagem em termos de sobrevivência, esse efeito não foi tão evidente (Figura 4-11B).

Foram analisados os factores de risco para a mortalidade tardia da população em estudo. Na análise univariável destacaram-se: idade, patologia tricúspide associada, NYHA III-IV, hipertensão arterial, insuficiência renal, DPOC, fibrilhação auricular, grau de regurgitação mitral, grau de regurgitação tricúspide, fracção de encurtamento (%), disfunção ventricular esquerda, diâmetros sistólicos e diastólicos do VE (mm), diâmetro da aurícula esquerda (mm), pressão pulmonar estimada (PSAP em mmHg), presença de calcificação mitral, substituição valvular mitral e o *score* reumático.

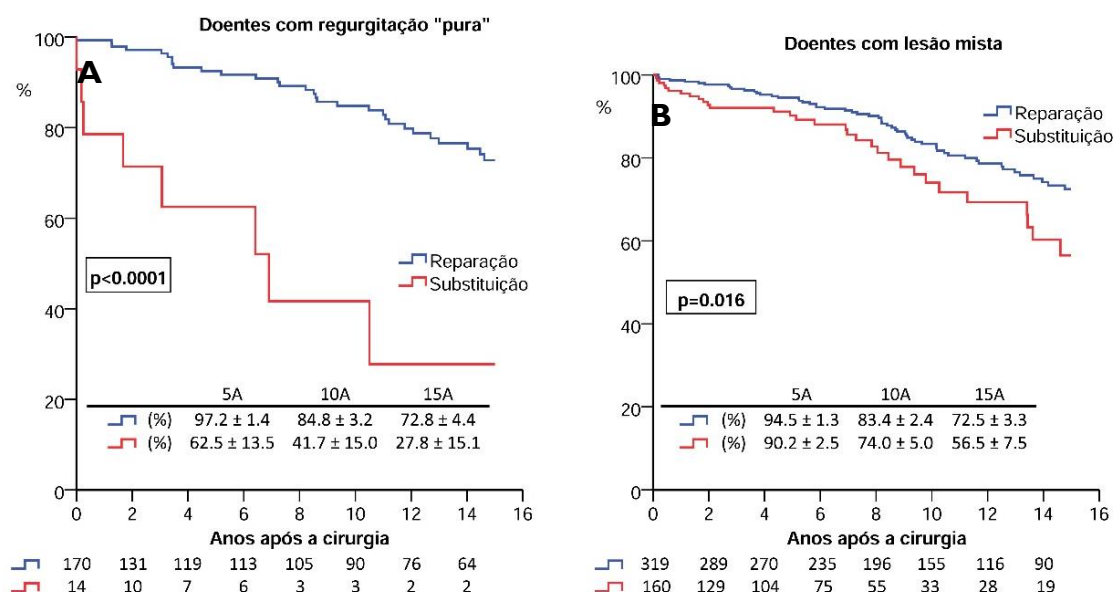


Figura 4-11. Curvas de sobrevivências comparando a reparação com a substituição. Estratificou-se os doentes segundo a lesão mitral predominante: regurgitação “pura” (A) e lesão mista (B).

No entanto, na análise multivariável, apenas a idade, a presença de insuficiência renal à data da cirurgia, o diâmetro sistólico do VE (mm), o diâmetro da aurícula esquerda (mm), a PSAP pré-operatória (mmHg) e a implantação de uma prótese mitral (ao invés de reparar a válvula) surgiram como preditores independentes de mortalidade a longo prazo (Tabela 4-8).

Os doentes submetidos a substituição valvular tiveram um risco acrescido de mortalidade tardia uma vez e meia maior que os doentes a quem foi possível preservar a válvula mitral (HR:1.54; IC 1.02-2.32, p=0.039).

Tabela 4-8. Análise multivariável de Cox para determinação dos preditores independentes de mortalidade tardia.

Variáveis	HR	IC 95%	Valor P
Idade (por ano)	1.104	1.080-1.129	<0.0001
Insuficiência renal	4.524	1.082-18.917	0.039
VE sistólico (mm)	1.052	1.025-1.080	<0.0001
AE (mm)	1.016	1.001-1.032	0.039
PSAP pré-operatória (mmHg)	1.013	1.003-1.023	0.012
Substituição valvular mitral	1.541	1.021-2.326	0.039

HR- *hazard ratio*; IC- intervalo de confiança; AE- aurícula esquerda; AVMi- área valvular mitral; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; VE- ventrículo esquerdo.

Avaliação das reoperações mitrais ao longo do tempo

Durante o período em que decorreu o estudo, 136 doentes (9.1%) necessitaram de uma nova cirurgia, 124 dos quais tinham antecedentes de reparação prévia e os restantes 12 tinham sido submetidos a substituição valvular mitral ($p=0.001$).

A maioria dos doentes reoperados tinha um componente de estenose na primeira cirurgia, quer isolada (estenose “pura”) em 83 doentes (61%), quer sob a forma de lesão mista (42 doentes, 30.9%). Apenas 12 doentes (8.1%) tinham um componente de regurgitação “pura” na primeira cirurgia.

A generalidade dos doentes reoperados eram do sexo feminino (84.6%), encontravam-se em classe funcional NYHA III-IV na altura da primeira cirurgia (68.4%) e com antecedentes de reumatismo articular agudo/febre reumática (54.4%). Aproximadamente um terço dos doentes apresentava sinais de calcificação na válvula mitral e a grande maioria tinha um *score* morfológico maior ou igual a sete (80.1%).

Apesar da reparação se ter associado a um maior número de reoperações, quando comparada com os doentes submetidos a substituição, este mesmo facto não se repercutiu na sobrevivência livre de reoperação. A sobrevivência livre de reoperação mitral (Figura 4-12) aos 5, 10, 15 e 20 anos dos doentes submetidos a reparação valvular mitral foi de $97.9\pm 0.5\%$, $93.4\pm 0.8\%$, $87.1\pm 1.3\%$ e $80.1\pm 1.9\%$, e dos doentes submetidos a substituição foi de $98.4\pm 0.8\%$, $95.8\pm 1.7\%$, $92.7\pm 3.4\%$ e $77.0\pm 7.8\%$, respectivamente ($p=0.214$).

O tempo que mediou entre a primeira e a segunda cirurgia, nos doentes submetidos a reparação valvular prévia foi de 10.0 ± 5.3 anos (0-20.6 anos) e nos doentes submetidos inicialmente a substituição valvular mitral foi de 9.9 ± 7.2 anos ($p=0.974$).

Relativamente aos doentes com valvuloplastia mitral prévia que necessitaram de nova intervenção, apenas 30 (24.2%) apresentaram, na altura da segunda cirurgia, um componente de reestenose “puro”. A maioria apresentava algum componente de regurgitação associado, com predomínio de lesão mista (46%).

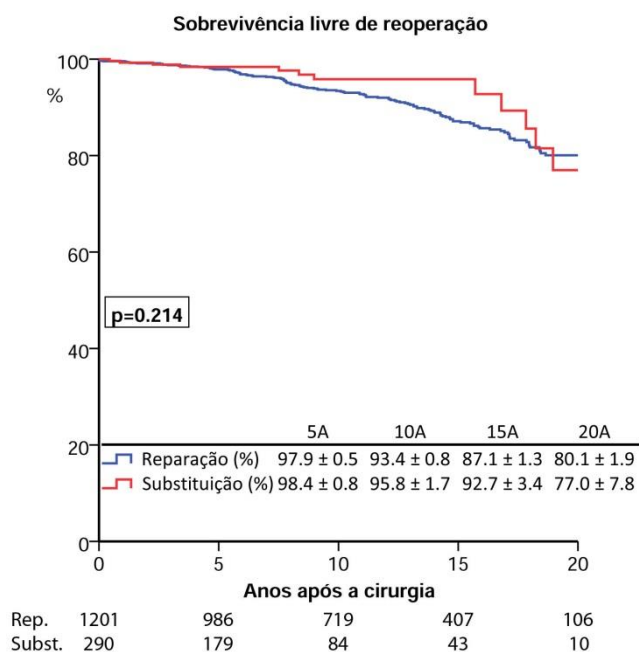


Figura 4-12. Curvas de sobrevivência livre de reoperação (reparação vs substituição).

Em 20 doentes (16.1%), ainda foi possível “re-reparar” a válvula mitral. Nos doentes submetidos a substituição valvular mitral implantou-se uma prótese mecânica em setenta (56.5%).

As causas de reoperação protésica foram *leak* paravalvular, com e sem endocardite, degenerescência de prótese biológica e remoção de *pannus* obstrutivo por disfunção de prótese.

A segunda cirurgia implicou outros procedimentos, para além da válvula/prótese mitral, em 80 doentes (58.8%). A valvuloplastia tricúspide foi realizada em 58 (42.6%), a substituição valvular aórtica em 27 (19.9%), a cirurgia coronária em 3 (2.2%) e outras cirurgias em 4 (2.9%). Em 9 doentes (6.6%) realizou-se cirurgia tri-valvular.

A análise dos factores de risco, para falência da reparação e/ou sobrevivência livre de reoperação, foi avaliada no capítulo precedente que abordou o *score* morfológico.

A mortalidade aos 30 dias, após a segunda cirurgia, foi de 3 doentes (2.2%).

Fomos avaliar se o facto de um doente ter necessitado de uma segunda intervenção, mais precisamente os doentes reoperados após reparação valvular, teve impacto na sua sobrevivência a longo prazo, quando comparado com o resto da população do estudo não reoperada.

A análise da sobrevivência não ajustada (Figura 4-13A), pelo método de Kaplan-Meier, revelou uma sobrevivência superior destes doentes, comparativamente com a restante população que incluía doentes submetidos a reparação e a substituição. Após ajuste dos factores independentes de risco para a mortalidade tardia, determinados na análise multivariável (idade, insuficiência renal, diâmetro VE sistólico, diâmetro AE e PSAP), não houve diferenças, estatisticamente significativas, na sobrevivência ($p=0.420$) entre os doentes reoperados e a restante população do estudo (Figura 4-13B).

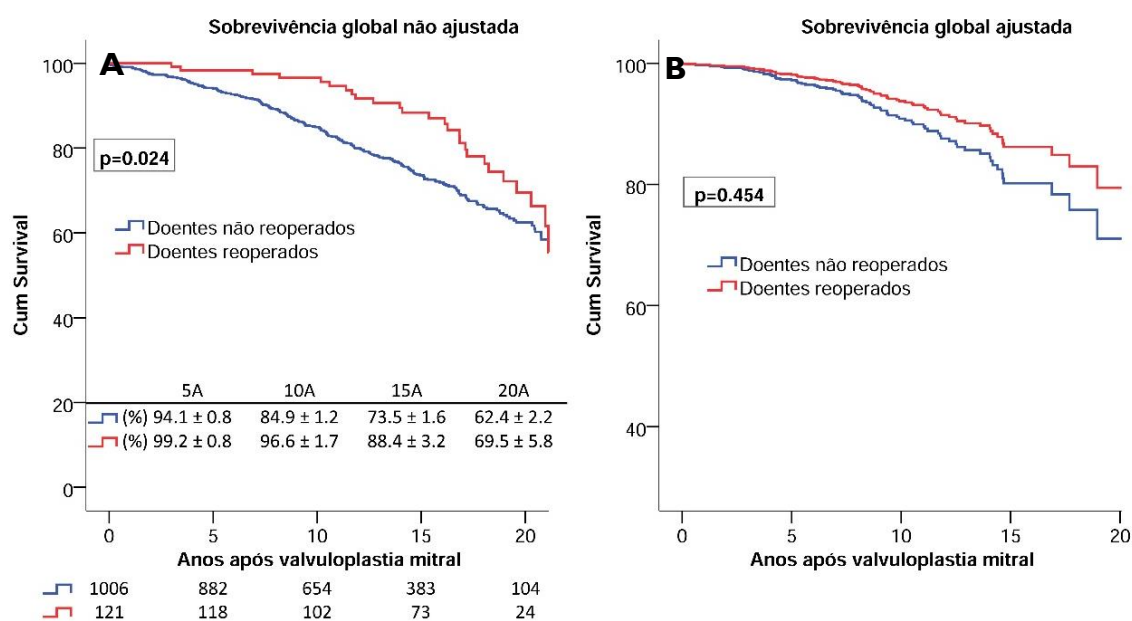


Figura 4-13. Curvas de sobrevivência global não ajustada (A) e ajustada (B), comparando os doentes reoperados após reparação valvular mitral primária com a restante população do estudo.

4.2.3.2 População do Ps matching

Análise da mortalidade precoce e sobrevivência a longo prazo

A mortalidade aos 30 dias foi de 1.4% (2 doentes) no grupo de reparação e 2.2% (3 doentes) no grupo da substituição (p=0.652).

O internamento hospitalar foi mais prolongado nos doentes com substituição valvular mitral, mas não atingiu significância estatística (8.9±5.1 dias vs 7.9±2.9 dias, p=0.059).

A sobrevivência global na população do *Ps matching* foi perfeitamente sobreponível entre as duas opções cirúrgicas. No entanto, é importante referir que o tempo de *follow-up* de ambos os grupos foi completamente distinto: enquanto no grupo da reparação mitral os doentes foram seguidos, em média 10.6±5.4 anos, no grupo em que se realizou substituição, foi apenas de 6.4±4.3 anos (p<0.0001).

A sobrevivência global nos doentes submetidos a valvuloplastia, aos 5,10 e 15 anos (Figura 4-14) foi de 93.7±2.1%, 70.3±4.4% e 56.0±5.2%, enquanto nos doentes que realizaram substituição foi de 87.0±3.1%, 73.0±5.7% e 58.8±9.0%, respectivamente (p=0.837).

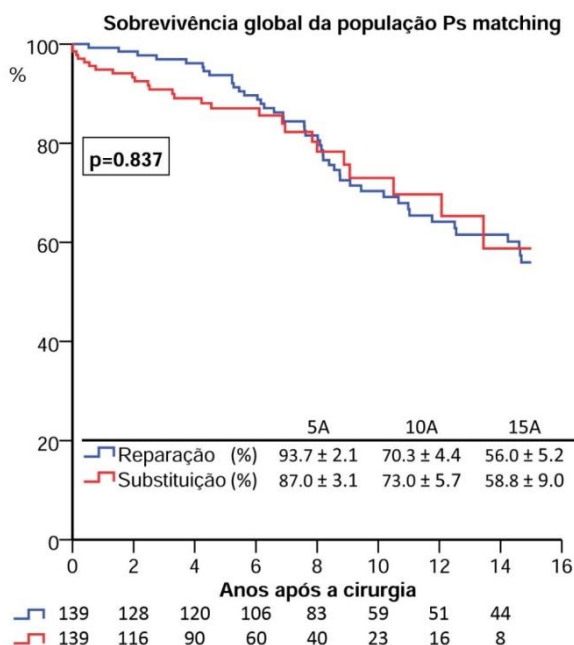


Figura 4-14. Curvas de sobrevivência comparando os doentes submetidos a reparação vs substituição após realização de *Ps matching*.

Após estratificação da população por diversos factores, como idade (maior ou menor de 60 anos), sexo e tipo de lesão, apenas constatámos diferenças na sobrevivência entre as diversas técnicas, nos doentes com regurgitação “pura” e nos que se encontravam em ritmo sinusal, em que a reparação providenciou uma sobrevivência mais longa ($p=0.056$ e $p=0.057$, respectivamente).

Análise da sobrevivência livre de reoperação

O tempo médio que decorreu desde a primeira cirurgia até à segunda cirurgia foi de 5.6 ± 3.4 anos nos doentes submetidos inicialmente a substituição valvular mitral e 8.6 ± 5.1 anos nos doentes que realizaram valvuloplastia mitral ($p=0.390$).

Nesta subpopulação, 11 doentes dos quais 8 (6.0%) tinham história de reparação mitral e 3 de substituição (2.2%), necessitaram de uma segunda intervenção.

A sobrevivência livre de reoperação nos doentes submetidos a valvuloplastia aos 5, 10 e 15 anos (Figura 4-15), foi de $97.5\pm 1.4\%$, $95.0\pm 2.3\%$ e $88.4\pm 4.2\%$, e nos doentes que realizaram substituição, foi de $99.1\pm 0.9\%$, $94.1\pm 3.8\%$ e $94.1\pm 3.8\%$, respectivamente ($p=0.683$).

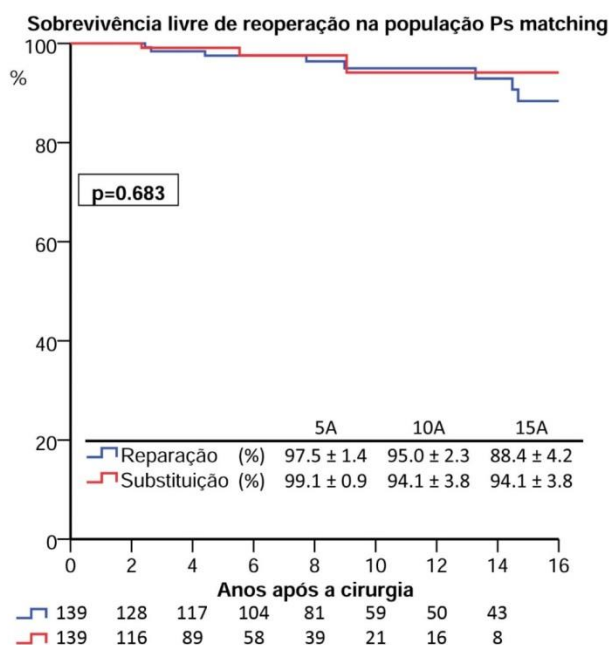


Figura 4-15. Curvas de sobrevivência, livre de reoperação, comparando os doentes submetidos a reparação vs substituição após realização de *Ps matching*.

4.2.5 Discussão

O tratamento cirúrgico da doença mitral reumática está longe de ser consensual, seja pela escassez de estudos que comparem as duas técnicas principais (substituição vs reparação), seja pela crença generalizada de que a implantação de uma prótese proporciona a resolução do problema de uma forma definitiva e previne uma segunda intervenção. Por conseguinte, a aceitação da valvuloplastia mitral, como método preferencial de tratamento cirúrgico na patologia reumática, não teve o mesmo impacto que na etiologia degenerativa, onde é, praticamente unânime, o reconhecimento da superioridade desta técnica.

O envolvimento reumático da válvula mitral assume especificidades muito próprias que importa recordar. A evolução da doença geralmente é progressiva e indolente, o que torna muito provável a necessidade de uma segunda cirurgia quando o doente é operado numa fase precoce da sua vida.

As lesões características desta patologia, nomeadamente o espessamento dos folhetos, por vezes associado a retracção e fibrose dos bordos livres, o espessamento e/ou retracção do aparelho subvalvular tendinoso, a fusão comissural, a diminuição da maleabilidade do folheto anterior e a presença de calcificação, podem inviabilizar ou reduzir a durabilidade da reparação.

A diminuição ocorrida, nas últimas décadas, da patologia reumática condicionou uma menor exposição cirúrgica da maioria dos centros de cirurgia cardiotorácica localizados em países desenvolvidos. Este desvio epidemiológico também teve consequências importantes para os cirurgiões em formação, na medida em que o contacto com esta entidade se tornou insuficiente, tendo havido, neste contexto, um incentivo para a substituição valvular mitral.

Por último, a realização de reparação valvular é, por vezes, uma solução de compromisso entre o cirurgião e o doente, pois a primeira cirurgia pode não ser definitiva. Deste modo, o doente deve ser sempre alertado para esta possibilidade futura e ser-lhe explicado que, uma segunda intervenção pode ser, simplesmente, a progressão da doença e não a falência da reparação primária. São estes os argumentos que tornam a reparação de válvulas reumáticas menos apelativas.

Neste contexto a comparação das duas técnicas deve atender a diversos factores que vão desde a mortalidade (precoce/tardia) até à qualidade de vida. A mortalidade hospitalar (ou aos 30 dias) apesar de ter sido ligeiramente inferior nos doentes submetidos a reparação na nossa população do estudo (global e *propensity-matched*), não foi estatisticamente significativa. Os dados na literatura são contraditórios e as séries mais antigas reportam taxas de mortalidades operatórias duas a três vezes mais elevadas na substituição valvular mitral, comparativamente com a reparação.^{276,284,285} No entanto, estudos mais recentes revelam resultados semelhantes aos nossos, sem diferenças na mortalidade precoce.^{286,287} Contudo, uma metanálise de 2007,¹² que contemplou 29 estudos envolvendo doentes submetidos a cirurgia mitral (reparação ou substituição), revelou que, após estratificação dos doentes por etiologia, os doentes com etiologia reumática e degenerativa, submetidos a reparação, apresentaram menores índices de mortalidade operatória e tardia quando comparados com os doentes submetidos a substituição valvular.

O impacto que determinada técnica possa ter na sobrevivência a longo prazo é também de extrema importância. O nosso estudo apresenta resultados distintos, quando fazemos uma análise conjunta de toda a população ou quando reduzimos a 2 grupos, clínica e ecocardiograficamente equiparáveis. A análise não ajustada mostrou uma clara vantagem na reparação, mas este resultado é enviesado pelo simples facto da população sujeita a substituição ser significativamente mais idosa.

Curiosamente, após estratificarmos em doentes com mais ou menos 60 anos, só se verificaram diferenças significativas favorecendo a reparação nos doentes mais idosos. Uma explicação para esta ocorrência poderá estar relacionada com o controlo da anticoagulação. Como a grande maioria dos doentes a quem foi substituída a válvula mitral ficaram com uma prótese mecânica, passados 10 anos da cirurgia têm uma idade média acima dos 70 anos, tornando-os mais susceptíveis a complicações associadas com a prótese. Não obstante, observando as curvas de sobrevivência dos doentes com menos de 60 anos, é notória a melhor sobrevivência dos doentes submetidos a cirurgia conservadora, com uma tendência a favorecer esta técnica que quase atinge a significância estatística ($p=0.08$).

Os doentes com um componente predominante de regurgitação, submetidos a valvuloplastia mitral, beneficiaram de uma melhor sobrevivência tardia, se comparados com os que tiveram uma prótese implantada.

A análise multivariável fornece resultados inequívocos da superioridade da reparação, colocando a implantação de uma prótese como um factor de risco independente para a mortalidade a longo prazo (HR:1.54). Estes resultados são consentâneos com outras séries,¹² nomeadamente do grupo de Toronto,²⁷⁶ que, após realização de um estudo comparativo de 573 doentes com patologia reumática, submetidos a reparação (n=162) ou substituição (n=411), constataram que os últimos apresentaram um risco três vezes maior de mortalidade tardia (HR:3.34, p=0.01). No entanto, Kim e associados,²⁵⁴ avaliaram os seus resultados na patologia reumática, numa população de 540 doentes (418 substituições vs 118 reparações) e não verificaram diferenças em termos de sobrevivência após ajustamento das diferenças basais (p=0.25).

Na sub-análise que efectuámos, contemplando dois grupos com correspondência para variáveis relevantes (*Ps-matched*), também não encontramos diferenças entre as duas técnicas quanto à sobrevivência (p=0.837). No entanto, é importante reconhecer que ao reduzirmos a população em análise para a homogeneizar, incorremos no risco de diminuir os eventos em estudo, neste caso a mortalidade. No caso dos doentes submetidos a reparação, houve um decréscimo de quase 90% em valor absoluto no número de doentes, após realização do *Ps-matching* (de 1201 doentes para 139) o que significa que uma franja importante de doentes ficou fora da análise comparativa. Porém, este resultado não deixou de ter a sua importância, na medida em que, para uma população com as características observadas na população *Ps* parece ser indiferente a técnica utilizada, quando o objectivo é o impacto na sobrevivência tardia. Curiosamente, nesta sub-população, os doentes em ritmo sinusal e com um componente predominante de regurgitação “pura”, beneficiaram, quando submetidos a reparação mitral.

O diâmetro da aurícula esquerda revelou-se como um factor preditor importante de mortalidade tardia. Vários estudos já tinham alertado para esta associação, nomeadamente na patologia mitral degenerativa, mesmo quando não associada a patologia não valvular.^{221,271,272,289} A patologia reumática cursa frequentemente com aurículas esquerdas (AE) muito dilatadas, o diâmetro médio da AE, na nossa população do estudo, oscilou entre os 56mm e os 59mm, o que poderá atribuir-se à elevada

percentagem de doentes com estenose associada, quer isoladamente, quer com regurgitação concomitante. Por outro lado, esta ocorrência pode desvendar alguma cronicidade da doença na altura da cirurgia.

A hipertensão pulmonar (HTP) foi, também, identificada como um factor de risco para a mortalidade. Aproximadamente, metade dos doentes incluídos no estudo tinha uma PSAP superior a 50 mmHg. A HTP em repouso, e no decurso de esforço físico, tem sido objecto de análise em estudos recentes, pelos efeitos nefastos que tem quando associada à regurgitação mitral.²⁹⁰⁻²⁹³ A cirurgia mitral, quando realizada atempadamente, permite uma redução significativa do grau da pressão pulmonar. No entanto, mesmo após uma reparação ou substituição bem sucedida, pode não se verificar uma descida para valores normais, com consequências deletérias para a qualidade de vida e sobrevivência destes doentes.

Estes resultados demonstram que os doentes devem ser enviados para cirurgia mitral antes do desenvolvimento ou instalação destes factores (dilatação da AE e HTP), pois a cirurgia, quando efectuada nesta fase, não os coloca no mesmo nível de risco daqueles que não os têm.

A eventual necessidade de outra cirurgia à válvula mitral é outro parâmetro importante na comparação das duas técnicas. Como era previsível, os doentes submetidos a reparação tiveram uma maior incidência de reoperações mitrais. Porém, quando feita a análise e tendo em conta o risco de reoperação que cada doente tem ao longo do tempo de vida (sobrevivência actuarial livre de reoperação), não se constataram diferenças significativas entre os grupos ($p=0.214$). Este resultado foi sobreponível na sub-análise do *Ps-matching* ($p=0.683$). Acresce ainda, que o tempo livre de reoperação, 20 anos após a cirurgia reparadora, foi de 80%, traduzindo um resultado muito satisfatório quando comparado com outras séries.^{124,135,279}

Existem dados das reoperações que importam salientar:

em primeiro lugar, a mortalidade cirúrgica (hospitalar ou aos 30 dias) foi perfeitamente aceitável (2.2%), não se revelando significativamente diferente da cirurgia primária;

em segundo lugar, as causas principais de reoperação, após valvuloplastia mitral, foram a presença de lesão mista ou de regurgitação predominante, sendo, apenas, reoperados 24.2% com estenose “pura”. Inversamente, dos doentes reoperados, apenas 8%

apresentavam regurgitação “pura” à data da primeira cirurgia. Curiosamente, ainda foi possível “re-reparar” 16% dos doentes re-intervencionados;

em terceiro lugar, os doentes submetidos a substituição valvular mitral não ficaram isentos de uma nova cirurgia, sendo as causas mais frequentes a existência de fugas paravalvulares e a disfunção de prótese. Na nossa população, este risco aumentou significativamente após 15 anos da cirurgia inicial;

em quarto lugar, a reoperação mitral associou-se a outras cirurgias, em perto de 60 % dos casos, sendo a cirurgia tricúspide a mais frequentemente realizada. De referir que apenas um doente tinha efectuado cirurgia tricúspide durante a primeira cirurgia. Desta forma, podemos concluir que, provavelmente, deveríamos ter sido inicialmente mais interventivos sobre esta válvula.

Por fim, constatámos que a necessidade de uma segunda cirurgia não teve impacto na sobrevivência destes doentes. Esta avaliação foi efectuada ajustando os doentes dos dois grupos (reoperados vs não reoperados), com os factores de risco determinados na análise multivariável ($p=0.420$). Este dado reveste-se de grande importância, pois é uma população que tem um risco importante de ser submetida a nova cirurgia mitral, especialmente quando a primeira foi realizada numa idade jovem. Por este motivo, estes resultados dão-nos alguma tranquilidade porque a necessidade de reoperação não condicionou uma sobrevivência menor do doente.

A qualidade de vida, após a cirurgia, e a existência de outros eventos adversos, para além da reoperação, relacionados com a válvula (fenómenos trombo-embólicos, acidentes hemorrágicos e endocardite) também devem ser contemplados aquando da escolha da técnica cirúrgica. Neste campo, a reparação encontra-se reconhecidamente mais protegida destes eventos, apesar de não ter sido objecto de estudo.^{12,134} A obrigatoriedade de anticoagulação é mais intensa nos doentes com próteses mecânicas (a maioria das próteses implantadas) e torna-os mais susceptíveis a eventos hemorrágicos. De igual modo, têm a sua vida mais condicionada, pela necessidade de colheita de análises sanguíneas para controlo de anticoagulação, pelo menos mensalmente, enquanto tiverem a prótese mecânica implantada.

A experiência do cirurgião na reparação deste tipo de válvulas tem que, obrigatoriamente, entrar na estratégia cirúrgica a adoptar. No nosso estudo, cerca de 80% das válvulas foram reparadas ($n=1201$), constituindo uma das maiores séries

reportada de reparações de válvulas reumáticas a nível mundial (que seja do nosso conhecimento). Neste sentido, a opção de reparar este tipo de patologia é quase natural na nossa instituição, mas poderá não ser a mesma, na grande maioria dos centros. Por este motivo, a substituição poderá, nestes casos, ser preferível, na medida em que é melhor ter uma boa prótese funcionante do que uma válvula mal reparada. Os resultados positivos obtidos com a implantação de prótese (baixa mortalidade cirúrgica e razoável sobrevivência a longo prazo) reforçam esta atitude.

Limitações do estudo

A análise retrospectiva traz sempre viés de selecção e, neste caso particular, privilegiava a reparação. Tentámos reduzir este efeito e anular possíveis confundidores, através da realização do *propensity-score matching*.

A avaliação dos eventos adversos seria um dado importante, que provavelmente iria reforçar a posição da reparação. No entanto, não foi possível realizá-la, porque os doentes foram referenciados por todo o país, sendo o seguimento clínico normalmente efectuado por um cardiologista da região de referência, o que tornou muito difícil a obtenção de um *follow-up* significativo para poder efectuar uma análise precisa destes eventos. Este acontecimento também se aplica à ausência de um *follow-up* ecocardiográfico relevante. Tentámos minimizar esta lacuna, através da avaliação das reoperações, o que não deixa de ser um método grosseiro para avaliar os resultados da cirurgia mitral, como já referido.

4.2.6 Conclusões

A cirurgia mitral na doença reumática apresenta, na actualidade, uma baixa mortalidade operatória, independentemente da técnica cirúrgica utilizada.

Quando comparada com a valvuloplastia, a substituição valvular mitral foi um factor de risco independente para a mortalidade tardia.

Doentes com doença mitral severa e aurículas ou ventrículos (sistólico) esquerdos dilatados e/ou hipertensão pulmonar significativa têm a sua esperança de vida encurtada, devendo, por este motivo, ser enviados precocemente para cirurgia, para favorecer, o mais cedo possível, o *remodeling* cardíaco inverso.

Não houve diferenças na sobrevivência livre de reoperação entre as duas opções cirúrgicas, apesar do maior número percentual de reoperações nos doentes submetidos a reparação. No entanto, a necessidade de uma segunda cirurgia não teve impacto na sobrevivência destes doentes.

São estas as razões pelas quais pensamos que a melhor opção terapêutica cirúrgica é a reparação valvular mitral, sempre que exequível, enquadrada num centro com experiência na realização deste tipo de cirurgia.

4.3 CIRURGIA VALVULAR MITRAL APÓS VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA

A valvuloplastia mitral percutânea (VMP) é, na actualidade, o procedimento de escolha para o tratamento de estenose mitral sintomática em países desenvolvidos. Contudo, não deixa de ser um procedimento paliativo, porque a progressão da doença é inevitável, com necessidade de nova intervenção num número apreciável de doentes e de re-estenose mitral na sua grande maioria.

O tratamento da re-estenose pós-VMP é controverso. Serviços com grande experiência na abordagem percutânea advogam a repetição do procedimento ao invés da cirurgia. Acresce ainda que, na generalidade dos centros, a referenciação destes doentes para cirurgia resulta, “fatalmente”, na substituição da válvula por uma prótese. A literatura é escassa relativamente a este assunto. Por esse motivo, decidimos avaliar os resultados de 61 doentes submetidos a VMP que necessitaram de cirurgia mitral por recorrência da doença ou falência do procedimento.

As indicações para cirurgia foram re-estenose, em 41% dos doentes, e regurgitação/lesão mista, em 59%. Em 62.3% dos doentes, conseguimos, ainda, reparar a válvula mitral aumentando a área valvular mitral (AVMi) em média cerca de 1.6 cm² (AVMi média pós-operatória 2.7cm²). Não houve registo de mortalidade operatória. Os factores que se relacionaram de modo independente com a probabilidade de ter que substituir a válvula mitral foram a hipertensão pulmonar, a presença de calcificação e um *score* morfológico elevado (≥ 9).

A sobrevivência livre de reoperação aos 15 anos, após valvuloplastia mitral, foi de 87.8%. Não se detectaram diferenças em termos de sobrevivência entre os doentes submetidos a reparação e aqueles submetidos a substituição. No entanto, os que foram submetidos a substituição tiveram mais complicações relacionadas com a prótese.

Os autores concluíram que, após realização de dilatação percutânea, é perfeitamente exequível reparar uma válvula mitral com baixo risco cirúrgico e com uma boa perspectiva de durabilidade da reparação a longo prazo. Deste modo, estes doentes devem ser encaminhados para centros onde a reparação possa ser conseguida com sucesso.

Cite this article as: Coutinho GF, Branco CF, Jorge E, Correia PM, Antunes MJ. Mitral valve surgery after percutaneous mitral commissurotomy: is repair still feasible? Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:e1–e6.

Mitral valve surgery after percutaneous mitral commissurotomy: is repair still feasible?

Gonçalo F. Coutinho, Carlos Filipe Branco, Elisabete Jorge, Pedro M. Correia and Manuel J. Antunes*

Centre of Cardiothoracic Surgery, University Hospital and Medical School, Coimbra, Portugal

* Corresponding author. Centro de Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal. Tel: +351-239-400418; fax: 351-239-829674; e-mail: antunes.cct.huc@sapo.pt (M.J. Antunes).

Received 25 June 2014; received in revised form 7 August 2014; accepted 13 August 2014

Abstract

OBJECTIVES: Due to progression of rheumatic disease, percutaneous mitral commissurotomy (PMC) is a palliative procedure. We aimed at evaluating the outcomes of patients requiring surgery for failure of PMC, focusing on the fate of the mitral valve (MV) (repair versus replacement).

METHODS: From January 1993 through December 2012, 61 patients with previous PMC were submitted to MV surgery. Detailed operative findings were collected from all patients and an intraoperative anatomical score was introduced to predict reparability. Time to surgery, overall survival and freedom from reoperation were analysed.

RESULTS: The mean time to surgery after PMC was 6.9 ± 5.9 years and indications were restenosis in 25 patients (41%) and mitral regurgitation or mixed lesion in 36 (59%). Nine patients (14.8%) had more than one previous intervention. Intraoperative inspection of the valve revealed leaflet laceration outside the commissural area in 27 patients (44.3%). Valve repair was accomplished in 38 patients (62.3%). Pulmonary hypertension, calcification and intraoperative anatomical score were independently associated with the probability of valve replacement (OR 1.12, OR 7.03 and OR 4.49, respectively, $P < 0.05$). There was no hospital mortality. MV area increased on average 1.6 cm^2 after surgery to 2.7 cm^2 ; 5-, 10- and 20-year survival rates were 98.1 ± 1.9 , 91 ± 5.2 and $82.7 \pm 9.2\%$, respectively. The rate of freedom from mitral reoperation (for repaired cases) at 5, 10 and 15 years was 100, 95.8 ± 4.1 and $87.8 \pm 8.5\%$, respectively. There was no difference in survival between repaired or replaced MVs, but the former had less valve-related events during follow-up.

CONCLUSION: The MV can be repaired after failed PMC, with very low complication rates and excellent long-term results. Hence, whenever possible, these patients should be sent to reference centres where repair can be successfully achieved.

Keywords: Percutaneous mitral commissurotomy • Mitral restenosis • Mitral valve repair

INTRODUCTION

The incidence of rheumatic fever has dropped drastically in the last decades in Western countries. However, due to immigrant flows and to progression of the disease in previously affected patients, we still come across this valvular problem in our practice, especially in patients in the fifth to seventh decade of life, who have had rheumatic fever in their childhood and youth, four or five decades ago when the disease was still endemic in our country.

Mitral valve (MV) stenosis (MS) is the most common form of presentation of rheumatic disease and is characterized by leaflet thickening, commissural fusion and involvement of the subvalvular apparatus (thickening, shortening and fusion of the chordae tendineae) [1]. Occasionally, massive annular calcification may lead to MV obstruction [2].

Since MS is a consequence of a mechanical obstruction to diastolic flow, the only effective and definite treatment when the disease becomes clinically disabling [mitral valve area (MVA)

$\leq 1.5 \text{ cm}^2$] is the relief of the obstacle [3]. At the present time, there are three options to treat symptomatic MS: Percutaneous mitral commissurotomy (PMC), open mitral commissurotomy (OMC) and MV replacement (MVR). Although we believe that it still has a place in some circumstances, closed mitral commissurotomy was practically abandoned in developed countries some three decades ago [4]. PMC has become rapidly the procedure of choice in patients with favourable anatomical characteristics (Wilkins score ≤ 8) [5], for being a less invasive procedure and associated with a prompt recovery of the patient, in comparison to surgery [6].

A significant early and late failure rate after the percutaneous procedure has been documented, and the majority of studies predict that after PMC it is almost inevitable to replace the MV when surgery is required for mitral restenosis, regurgitation or mixed lesion [7]. However, our personal experience has shown very distinctive results. Hence, we have defined the following as aims to this study: the evaluation of the causes of immediate and long-term failure after PMC, the feasibility of MV repair, and survival and freedom from reoperation after MV surgery.

MATERIALS AND METHODS

Patient population

From January 1992 through December 2013, 1874 patients with rheumatic MV disease and no previous mitral intervention (closed or open commissurotomy or PMC) were submitted to MV surgery, of which 1514 (80.8%) had their valves repaired, independently of the valve lesion (stenosis, regurgitation or mixed). During the same period, 61 patients with previous PMC required MV surgery for technical failure of the procedure or evolution of the disease, and constitute the study population. For the purpose of this work, we have defined early failure of PMC as those cases that needed surgery up to 1 year after the percutaneous procedure and this occurred in 13 cases (21.3%). Nine patients (14.8%) had more than one previous PMC. Valve repair was accomplished in 38 patients (62.3%).

The mean age of this group was 51.7 ± 12.7 years and female sex prevailed ($n = 56$, 91.8%). The majority of patients were in NYHA functional class III-IV ($n = 43$, 70.5%), 8.2% had a previous history of cerebrovascular accident and 63.9% were in atrial fibrillation (AF) at the time of surgery. The mean EuroSCORE II was 1.98, which represents a low surgical risk population. There were significant differences in demographic characteristics and preoperative echocardiographic findings between patients who had a mitral prosthesis implanted and those who had their valves repaired (Table 1). Patients submitted to MVR were older, with a higher EuroSCORE II and with indicators of more advanced mitral disease (left atrial enlargement, pulmonary hypertension and marked calcium infiltration).

Institutional review board authorization was obtained for this study.

Evaluation of the mitral valve

All patients had at least a preoperative transthoracic echocardiogram (TTE), an intraoperative 2D transoesophageal echocardiogram

and a postoperative TTE. Severe stenosis was defined as MVA below 1 cm^2 and/or mean transmitral gradient $>10 \text{ mmHg}$. Preoperative MVA was determined anatomically (2D echocardiography, planimetry) and functionally (Doppler pressure half-time method); however, functional MVA determination was the reference method in evaluating patients after surgery [8].

The evaluation included calculation of an echocardiographic score (Wilkins) [5] and of an intraoperative morphological score derived from the accumulated experience of 2344 patients with rheumatic mitral disease submitted to MV surgery in our department. Briefly, the operative score consists of four factors (anterior leaflet mobility, degree of leaflet thickening, degree of chordae tendineae involvement and degree and/or location of mitral calcification), each with three possible degrees (1–3), adding to a total of 4–12 (Table 2). This model showed very good predictive ability, with an area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.870 [95% confidence interval (CI) 0.744–0.996, $P < 0.0001$], and no evidence of lack of fit based on the Hosmer–Lemeshow statistic ($\chi^2 = 5.8$, $P = 0.559$). The higher the score, the more severe is the rheumatic involvement and less likely the probability to repair the valve.

Operative data and follow-up

The operative technique was standard for all patients and included cardiopulmonary bypass with mild hypothermia (30°C) and intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia infused in the aortic root. Most cases were done through a median sternotomy, but in 4 patients the access route was a right anterolateral thoracotomy. MV exposure was obtained by left atriotomy, posterior to Waterston's groove.

We were able to preserve the MV in 38 cases (62.3%). As expected, there were significant differences in the operative findings

Table 1: Demographic and echocardiographic characteristics of patients submitted to mitral valve repair or replacement who had previous PMC

Variables	Repair, $n = 38$ (62.3%)	Replacement, $n = 23$ (37.7%)	P-value
Demographic			
Age (years)	48.5 ± 13.0	57.2 ± 10.2	<0.0001
Female sex	35 (92.1%)	21 (91.3%)	0.912
NYHA III-IV	27 (71.1%)	16 (69.6%)	0.902
Atrial fibrillation	21 (55.3%)	18 (78.3%)	0.070
Tricuspid disease	9 (23.7%)	13 (56.5%)	0.010
Aortic valve disease	6 (15.8%)	9 (39.1%)	0.040
More than one PMC	3 (7.9%)	6 (26.1%)	0.052
EuroSCORE II	1.37 ± 0.7	3.13 ± 2.60	0.004
Echocardiographic			
Pure stenosis	15 (39.5%)	10 (43.4%)	0.608
Mitral regurgitation (degree)	2.76 ± 1.27	2.78 ± 0.90	0.950
Ejection fraction (%)	$64.8 \pm 15.3\%$	$65.3 \pm 11.4\%$	0.462
Left ventricular systolic diameter (mm)	34.4 ± 8.7	33.2 ± 7.6	0.664
Left ventricular diastolic diameter (mm)	52.5 ± 10.2	51.0 ± 6.5	0.592
Left atrium diameter (mm)	53.1 ± 9.2	57.0 ± 9.2	0.208
MVA (mm)	1.30 ± 0.46	1.09 ± 0.42	0.963
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg)	44.1 ± 8.3	53.7 ± 12.6	0.003
Mitral calcification	6 (16.2%)	14 (60.9%)	<0.0001
Echocardiographic score	7.4 ± 1.6	8.2 ± 1.8	0.760

NYHA: New York Heart Association; MVA: mitral valve area; PMC: percutaneous mitral commissurotomy. Bold values indicate significance of P-values ≤ 0.05 .

Table 2: Intraoperative morphological score based on the analysis of 2344 rheumatic mitral valves during mitral valve surgery (Grading 4–12)^a

Grade	Anterior leaflet pliability	Leaflet thickening	Subvalvular thickening (chordae)	Calcification (site)
1	Pliable/minimal restriction	Minimal	Minimal	Absent/minimal
2	Mild–moderate restriction	Mild–moderate	Mild–moderate	Body of leaflet/commissures
3	Severe restriction (fixed)	Severe (all leaflets)	Severe (chordae shortening and/or fusion)	Free edge

Minimal thickening implies a translucent leaflet/chordae, structurally almost normal. Severe thickening is considered when there is dense fibrous tissue with opaque or yellowish appearance. Mild-to-moderate leaflet/chordae thickening is in between those two grades.

ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve.

^aThe higher the score, the less favourable is the feasibility to repair. ROC analysis determined an AUC of 0.896 ($P < 0.001$, 95% CI 0.867–0.926), showing a very good predictive ability of the score. The estimated cut-off point for replacement was equal to or greater than 9.

Table 3: Intraoperative findings of patients submitted to mitral valve repair or replacement after previous PMC

Variables	Repair, $n = 38$ (62.3%)	Replacement, $n = 23$ (37.7%)	P-value
Retraction of the posterior leaflet	5 (13.2%)	6 (26.1%)	0.233
Leaflet iatrogenic laceration	18 (47.4%)	9 (39.1%)	0.530
Chordae fusion/retraction	23 (60.5%)	18 (78.3%)	0.055
Commissural fusion	36 (94.7%)	23 (100%)	0.274
Commissural calcification	5 (13.2%)	10 (43.5%)	0.008
Leaflet calcification	3 (7.9%)	14 (60.9%)	<0.0001
Anterior leaflet reduced mobility	0 (0%)	9 (40.9%)	<0.0001
Morphological score	7.0 ± 1.2	9.8 ± 1.5	<0.0001
Extracorporeal circulation time (min)	49.5 ± 14.9	70.2 ± 26.1	<0.0001
Aortic clamping time (min)	27.6 ± 11.3	45.8 ± 26.2	<0.0001

PMC: percutaneous mitral commissurotomy. Bold values indicate significance of P -values ≤ 0.05 .

between the two surgical options (repair or replacement). Patients submitted to MVR had more intense calcium infiltration and significantly higher anatomical scores (Table 3).

MV repair consisted mainly of bilateral commissurotomy (97.4%) with a commissuroplasty/annuloplasty procedure (posterior or complete in 79%). Chordae tendineae and papillary muscle division was performed in 52.6% of patients, secondary chordae cutting and chordal transposition in 5.3% each, and mitral decalcification (commissures and/or leaflets) in 10.5% of the cases.

Since this was a young population, most patients who had their valve replaced received a mechanical valve (82.6%). The mean valve size was 26.3 ± 1.3 mm (25–29 mm) and posterior leaflet and Subvalvular apparatus preservation was achieved in 41.9% of the patients, despite the intense fibrosis.

Tricuspid valve repair by a modified DeVega technique [9] and aortic valve replacement were performed in 36.1% and 14.8% of patients, respectively.

Follow-up was done through a mailed questionnaire or by telephone interview with surviving patients, family members or the patient's personal physician. Follow-up data included information about level of activity, current symptoms and occurrence of late valve-related events. The total duration of follow-up for the entire cohort was 518.5 patient-years (range 0.9–22 years; median 8.0 ± 5.6 years; 25–75 IQR 4.0–12.4) and was complete for 98.3% of the patients.

Mortality and morbidity were reported according to the latest guidelines [10].

Statistical analysis

Continuous variables were reported as mean + standard deviation (SD) and compared by Student's t -test. Values obtained from pre- and postoperative data were compared by a paired t -test. Categorical variables were reported as percentages and were compared using the χ^2 test. Actuarial survival rates were plotted using the Kaplan–Meier method, and the two groups (repair and replacement) were compared using a log-rank analysis. Multivariate analysis to identify risk factors for survival was performed using Cox regression models. For each patient included in the study, the corresponding average age- and gender-specific annual mortality of the Portuguese general population was obtained (National Institute of Statistics, 2011 census). On the basis of these mortality data, the probability of cumulative expected survival was ascertained and an expected survival curve was built. Comparison was made using a one-sample log-rank test.

Univariate and multivariate predictors for MVR were identified using logistic regression models. Criteria for entry and retention into multivariable models were set at the 0.1 and 0.05 confidence level, respectively. The discriminatory performance of the model

(including the intraoperative score) to distinguish between patients who will have their valve replaced or repaired was verified by constructing ROC curves to calculate the AUC with 95% CIs. Calibration was tested with the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test, which compares observed with predicted values by decile of predicted probability. Statistical significance was defined as a two-tailed probability value <0.05 . The data were analysed using the statistical package program SPSS (version 19, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

The median time from PMC to MV surgery was 5.3 ± 5.9 years (25–75 IQR: 1.7–10.6).

Preoperative echocardiographic data revealed MV calcification in 20 patients (32.8%); mitral stenosis in 25 (41%) and moderate-to-severe mitral regurgitation (MR) in 36 (59.1%). The MVA was 1.21 ± 0.5 cm² and the left atrial and left ventricular (systolic) dimensions were 49.5 ± 10 and 33.9 ± 8 mm, respectively. The estimated pulmonary artery pressure was 48 ± 11 mmHg and left ventricular function was preserved in 52 cases (85.2%). The average echocardiographic score (Wilkins) was 7.0 ± 2.2 .

Intraoperative findings showed leaflet laceration outside the commissural area in 27 patients (44.3%), mostly localized in the posterior leaflet. Nevertheless, that event did not imply MVR, and when we were able to preserve the valve, suture of the laceration was done and a proper commissurotomy was made. Interestingly, in the cases of early failure, we were able to repair nearly 77% of the valves; in contrast, the rate of repair dropped to 58% when MV surgery was performed several years after PMV (probably related to disease progression and not technical failure).

There was no mortality (30 days) in this specific population and postoperative morbidity was low, with acute renal failure (creatinine level ≥ 2.0 mg/dl) in 9.8% of patients (no patient required renal replacement therapy) and atrial tachyarrhythmia in 18%, which included new-onset AF/atrial flutter and patients with previous AF who required intravenous antiarrhythmics for ventricular rate control, emerging as the most frequent postoperative complications.

Postoperative echocardiogram after surgery revealed a mean MVA of 2.7 ± 0.6 cm², with a mean increase of 1.6 cm² between the pre- and postoperative values, mean MR of 0.74 ± 1.01 (only 1 patient with MR greater than mild), mean left atrial size of 46.7 ± 10.8 mm and a mean systolic pulmonary pressure of 39.9 ± 16.3 mmHg (all with $P < 0.05$ in comparison with the preoperative).

Factors associated to MVR were investigated; in the univariate analysis, high EuroSCORE II values, concomitant aortic or tricuspid valve disease, more than one PMV, mitral calcification (leaflets and/or commissures), anterior leaflet hypomobility, age, high preoperative creatinine level, elevated pulmonary artery pressure and high morphological scores were associated with valve replacement ($P < 0.05$). However, in multivariate analysis, only pulmonary hypertension (OR: 1.12; 95% CI 1.09–1.21, $P = 0.012$), mitral calcification (OR: 7.03; 95% CI 1.6–30.2, $P = 0.018$) and the morphological score (OR: 4.49; 95% CI 1.7–11.6, $P = 0.003$) were identified as independent risk factors for MVR.

Overall survival at 5, 10 and 18 years was $98.1 \pm 1.9\%$ (95% CI 88.9–99.8%), $91 \pm 5.2\%$ (95% CI 78.4–97.7%) and $82.7 \pm 9.2\%$ (95% CI 64.3–95.4%), respectively, and comparable with the Portuguese age- and sex-matched population (Fig. 1). Age was the only

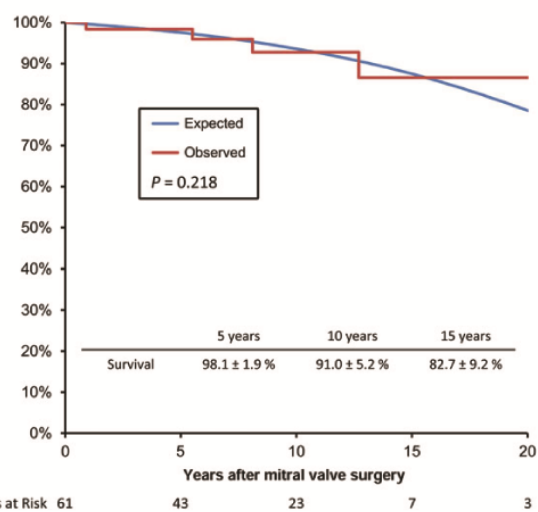


Figure 1: Overall survival curve of the study population compared with an age- and sex-adjusted general population (National Institute of Statistics, census 2011). Pts: patients.

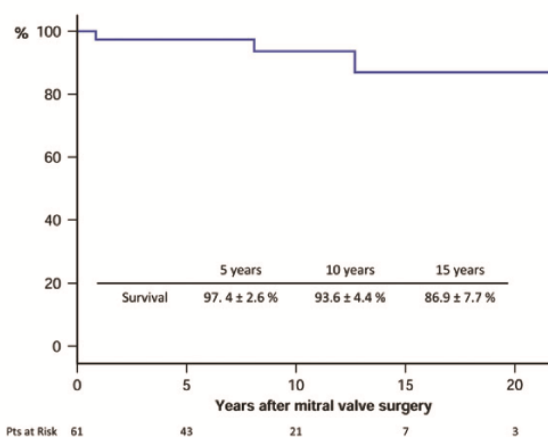


Figure 2: Survival free from mitral reoperation of patients submitted to mitral valve surgery after previous percutaneous mitral commissurotomy. Pts: patients.

independent risk factor for late mortality (HR: 1.25; 95% CI 1.041–1.50, $P = 0.017$). Although we did not find differences regarding survival between patients who had repair or replacement ($P = 0.843$), the latter had more adverse valve-related events, especially thromboembolic events (13.0 vs 5.3%, $P = 0.029$), bleeding accidents (8.7 vs 3.1%, $P = 0.049$) and endocarditis (4.3 vs 0%, $P = 0.060$).

Only 3 patients required a further MV operation (7.9%) during follow-up; 1 patient had a mitral prosthesis thrombosis and the other 2, who had the MV repaired (6.3%) in the first surgery, were reoperated for severe MR and mitral stenosis, respectively. Freedom from mitral reoperation after repair at 5, 10 and 18 years was 100%, $95.8 \pm 4.1\%$ (95% CI 76.8–98.4%) and $87.8 \pm 8.5\%$ (95% CI 60.2–95.9%), respectively (Fig. 2).

At the end of follow-up, the majority of patients (89.5%) were in NYHA class I or II (mean NYHA class 1.58 ± 0.8).

DISCUSSION

Closed mitral commissurotomy, the classic treatment of rheumatic MS, has been almost completely abandoned in favour of PMC or open MV surgery (MVR or OMC) in developed countries. The field of PMC has expanded rapidly in the last two decades [11, 12] and has become the first-line treatment of MS, advocated in the international guidelines [3]. This therapeutic shift, in conjunction with the decline of the incidence of rheumatic fever, has resulted in a swift reduction of OMC and, consequently, left young surgeons 'unaware' of this procedure. The lack of exposure to this particular technique has resulted in the situation that the majority of patients who require MV surgery for MS (either as a primary procedure or after failed PMC) will receive a mitral prosthesis.

The absence of large-scale randomized trials that demonstrate unequivocally the superiority of PMC over OMC, save for a couple of small studies [13, 14], is notorious. It is indisputable that PMC is less invasive, therefore more appealing, but the surgical procedure has several methodological advantages, the most obvious being the direct inspection of the MV, enabling the surgeon to appropriately identify the lesions and correct them. In this way, the stenotic subvalvular component, which is one of the Achilles' heel of the PMC, can be approached and relieved. In this regard, the term valvuloplasty, usually used by the intervention cardiologists is not appropriate, because the balloon only treats the fused commissures. But it is not uncommon to find incomplete separation of the commissures or lacerations outside the commissural line in failed PMCs (44.3% in our series) after the procedure. In contrast, surgical repair can achieve a complete splitting of the fused commissures, of the chordae tendineae and of the papillary muscle in the correct place.

We have previously published our experience with OMC [15]. The mean valve area achieved was $2.89 \pm 0.49 \text{ cm}^2$ immediately after surgery and $2.37 \pm 0.42 \text{ cm}^2$ (range: 1.6–3.6 cm^2) at the 10-year follow-up. The rate of freedom from reoperation was 98% (only 2 patients required reoperation). The 9-year rate of mitral reintervention-free survival after PMC in our institution is $85.5 \pm 4.5\%$, the mean valve area immediately after the procedure was $2.3 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ and the median time to mitral reintervention around 6.2 years. In a 99-month follow-up study after PMC, 16.5% of patients were referred to MV surgery [16].

In our opinion, these data clearly demonstrate the superiority of OMC in obtaining higher MVA and prolonged time of freedom from mitral reintervention. Others have also shown the adequacy of the procedure [17, 18], meaning that experienced centres can accomplish excellent long-lasting results.

The rate of mitral valve reintervention after PMC, either for restenosis or new-onset MR, is not negligible and widely variable, even among centres with a high volume of percutaneous interventions. The rate of freedom from PMC or surgery at 10 years can range from 36 to 88% [6, 19]. Treatment of mitral restenosis is not consensual, with experienced centres claiming for a redo percutaneous procedure whenever there are anatomically favourable conditions. However, careful analysis of reports on repeat PMC indicate that outcomes are far from perfect.

Lung *et al.* [20] evaluated the results of repeat PMC in 53 patients with symptomatic restenosis (average time to repeat PMC was 6.2 years; 2–11 years). MVA increased on average from 1.03 to 1.82 cm^2 , a good result being defined as MVA obtained after PMC equal or greater than 1.5 cm^2 . In this particular study, the rate of freedom from surgery, mainly mitral replacement, at 5 years was

only 69%. Pathan *et al.* [21] also evaluated their results of repeat PMC ($n = 36$) and obtained an immediate success rate of 75%, and a survival rate free from events (including MVR) at 3 years of only 47%. The mean MVA achieved was 1.9 cm^2 . Finally, a very recent report from a reference centre evaluated mitral reinterventions after PMC and the efficacy of repeat PMC [22]. Almost half of patients after primary PMC required another intervention during a 20-year period. Surgery was performed in 76% of the reinterventions, but only 9.1% of patients had their valves repaired, which is very low compared to our series (62.3%). The authors conclude that repeat PMC allowed postponement of surgery in a quarter of patients.

This conclusion points to surgery as a dire complication to be avoided at all cost, which, in our opinion, is a misconception. These patients are usually young, with little comorbidity, therefore representing a low surgical risk group. Operative mortality can be close to zero, and higher MVAs and long-term freedom from mitral reoperation demonstrate the superiority of surgery. Furthermore, in all above-mentioned studies, an important number of patients remained with at least mild MS (MVA $<1.9 \text{ cm}^2$), which is an MVA significantly lower than in our surgically repaired patients (mean MVA = 2.7 cm^2). Additionally, none of our patients required mitral reoperation in the first 5 years after surgery, and at 20 years 88% were free from mitral surgery.

There are no doubts regarding how to deal with patients who develop severe MR during follow-up after PMC (around 10%). When they become symptomatic or with signs of left ventricular deterioration, MV surgery is the only effective treatment. MR can be limited to the commissural level (57%) or outside the commissures (43%). It has been suggested that the former could be associated with a lesser probability of mitral replacement (15 vs 70%) [23]. In our experience, 44.3% of patients had a laceration induced by PMC outside the commissures (mainly in the posterior leaflet). However, this lesion did not require mitral replacement and we were able to preserve the valve in 66.7% of those patients.

The introduction of a new method to evaluate the MV during surgery (morphological intraoperative score) appears to be of great utility. The majority of available scores were designed to predict the feasibility of PMC and not surgical repair. These are two distinct procedures and a possible negative factor for one method may not be so for another. For instance, commissural calcification is associated with a worse prognosis and most groups would consider it a contraindication for PMC. We were able to preserve the valve in one-third of patients who had commissural calcification, and considered this finding as a moderate risk factor for the success rate of repair (2 of 3 points in the intraoperative score). In comparison, echocardiographic scores have limitations, such as the limited ability to differentiate nodular fibrosis from calcification, inability to account for uneven distribution of pathological abnormalities and to assess commissural involvement, and frequent underestimation of subvalvular disease.

The available operative classification schemes for OMC are either over simplistic or too complex. Ghosh *et al.* [24] introduced a scoring system to assist the decision to repair the MV, but included six variables and all sorts of measurements involving the chordae tendineae and the papillary muscles, which makes it less intuitive and practical. We believe that our scoring system, more 'user-friendly' and of rapid execution, allows a more straightforward analysis. Beyond that, there is a numerical correspondence with the Wilkins score (score >9 has a poor prognosis as to the feasibility of surgical repair), which facilitates their interpretation among surgeons and cardiologists.

Finally, we also did not find significant differences in overall survival between repair and replacement of the MV, and the study population had a life expectancy similar to the general population (age- and sex-adjusted). However, patients submitted to MVR had more adverse events during follow-up. Hence, whenever possible, MV repair should remain as the procedure of choice. Interestingly, Kim *et al.* [7] compared PMC and MVR in the setting of restenosis after PMC, demonstrating the superiority of the latter. They came to the conclusion that the surgical method should be the procedure of choice in this context. These results showed that even MVR does not jeopardize patient's survival compared with PMC.

STUDY LIMITATIONS

This study has several shortcomings that deserve mention. Firstly, it is a relatively small population from a single centre, which raises some word of caution with generalizing these results to other populations. However, in the literature, there are few studies analysing specifically this subject and the numbers do not vary much from ours.

Secondly, this is a retrospective analysis with a long time frame; therefore, the presence of unknown confounding factors cannot be ruled out. The small number of events is also a limitation, but can also be viewed as an excellent outcome of MV surgery after PMV.

Finally, we have to acknowledge that freedom from reoperation is far from being a perfect method to evaluate the durability of MV repair, despite the fact that the patients submitted to repair were very young and probably would have been sent to surgery if significant MR or stenosis developed.

CONCLUSIONS

Patients with previous PMC who develop restenosis seem to be better treated with MV surgery than with repeat PMC. Surgical MV repair is feasible in the majority of patients, independently of the type of lesion encountered (stenosis, regurgitation or mixed lesion); hence, it appears to be the preferable solution since it carries a lesser rate of complications in the future. For this reason, these patients should be sent to reference centres with experience in repairing these valves.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Caraballo B. Modern management of mitral stenosis. *Circulation* 2005; 112:432-7.
- [2] Tolstrup K, Roldan CA, Qualls CR, Crawford MH. Aortic valve sclerosis, mitral annular calcium, and aortic root sclerosis as markers of atherosclerosis in men. *Am J Cardiol* 2002;89:1030-4.
- [3] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:51-44.
- [4] Antunes MJ. Closed mitral commissurotomy: a most useful operation in the past. Is it justified in the present and does it have a future? *J Heart Valve Dis* 2003;12:582-4.
- [5] Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60:299-308.
- [6] lung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P *et al.* Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients: analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings, and predictive factors. *Circulation* 1999;99:3272-8.
- [7] Kim J-B, Ha J-W, Kim J-S, Shim W-H, Kang S-M, Ko Y-G *et al.* Comparison of long-term outcome after mitral valve replacement or repeated balloon mitral valvotomy in patients with restenosis after previous balloon valvotomy. *Am J Cardiol* 2007;99:1571-4.
- [8] Smith MD, Handshoe R, Handshoe S, Kwan OL, DeMaria AN. Comparative accuracy of two-dimensional echocardiography and Doppler pressure half-time methods in assessing severity of mitral stenosis in patients with and without prior commissurotomy. *Circulation* 1986;73:100-7.
- [9] Antunes MJ, Girdwood RW. Tricuspid annuloplasty: a modified technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:676-8.
- [10] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL *et al.* Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:523-8.
- [11] Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation* 2002;106:1183-8.
- [12] Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet* 2009;374:1271-83.
- [13] Reyes VP, Raju BS, Wynne J, Stephenson LW, Raju R, Fromm BS *et al.* Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med* 1994;331:961-7.
- [14] Farhat MB, Ayari M, Maatouk F, Betbout F, Gamra H, Jarra M *et al.* Mean pulmonary arterial pressure after percutaneous mitral valvuloplasty predicts long-term adverse outcomes. *Rev Port Cardiol* 2012;31:19-25.
- [15] Antunes MJ, Vieira H, Ferrão de Oliveira J. Open mitral commissurotomy: the "golden standard". *J Heart Valve Dis* 2000;9:472-7.
- [16] Jorge E, Baptista R, Faria H, Calisto J, Matos V, Gonçalves L *et al.* Mean pulmonary arterial pressure after percutaneous mitral valvuloplasty predicts long-term adverse outcomes. *Rev Port Cardiol* 2012;31:19-25.
- [17] Detter C, Fischlein T, Feldmeier C, Nollert G, Reichenspurner H, Reichart B. Mitral commissurotomy, a technique outdated? Long-term follow-up over a period of 35 years. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2112-8.
- [18] Choudhary SK, Dhareshwar J, Govil A, Airan B, Kumar AS. Open mitral commissurotomy in the current era: indications, technique, and results. *Ann Thorac Surg* 2003;75:41-6.
- [19] Fawzy ME. Long-term results up to 19 years of mitral balloon valvuloplasty. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:627-33.
- [20] lung B, Garbarz E, Michaud P, Fondard O, Helou S, Kamblock J *et al.* Immediate and mid-term results of repeat percutaneous mitral commissurotomy for restenosis following earlier percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J* 2000;21:1683-9.
- [21] Pathan AZ, Mahdi NA, Leon MN, Lopez-Cuellar J, Simosa H, Block PC *et al.* Is redo percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMC) indicated in patients with post-PMC mitral restenosis? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:49-54.
- [22] Bouleti C, lung B, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Détaint D *et al.* Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years: the role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J* 2013;34:1923-30.
- [23] Song J-K, Kim M-J, Yun S-C, Choo S-J, Song J-M, Song H *et al.* Long-term outcomes of percutaneous mitral balloon valvuloplasty versus open cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:103-10.
- [24] Ghosh P, Choudhary A, Agarwal S, Husain T. Role of an operative score in mitral reconstruction in dominantly stenotic lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:274-9.

Capítulo 5

CIRURGIA VALVULAR AÓRTICA E MITRAL

5.1 REPARAR OU SUBSTITUIR A VÁLVULA MITRAL?

A patologia valvular aórtica encontra-se frequentemente associada à patologia valvular mitral. Neste artigo, os autores avaliam os resultados peri-operatórios da cirurgia aórtica e mitral e determinam a influência da reparação ou substituição valvular mitral na sobrevivência e eventos adversos.

O estudo compreendeu 261 doentes submetidos a cirurgia valvular dupla, dos quais 209 (80%) foram submetidos a valvuloplastia mitral e os restantes 52 (20%) a substituição valvular mitral. Devido às diferenças significativas nas características pré-operatórias entre os dois grupos que inviabilizavam uma comparação equitativa, realizou-se uma análise de *propensity-score matching* de forma a obter duas populações homogêneas para comparação.

As características associadas à substituição foram a presença de patologia reumática, DPOC, cirurgia mitral prévia, calcificação mitral e fibrilhação auricular. A mortalidade aos 30 dias foi baixa (1.1%), sem diferenças entre grupos. Não se encontraram diferenças no que diz respeito à mortalidade tardia. No entanto, a reparação mitral mostrou-se mais vantajosa tanto em doentes com mais de 65 anos ($p=0.017$) como em doentes com patologia mitral não reumática. Os doentes com duplas próteses apresentaram uma maior incidência de eventos adversos (acidentes hemorrágicos, endocardite e reoperações). A substituição valvular mitral foi considerada um factor de risco independente para um índice composto de eventos adversos relacionados com a válvula (MAVE).

Os autores concluíram que, apesar da escolha do tipo de válvula não ter influenciado significativamente a sobrevivência, a opção de substituir a válvula mitral, em conjunto com a substituição valvular aórtica, foram responsáveis por uma maior incidência de complicações relacionadas com as próteses durante o seguimento clínico. Portanto, a reparação valvular mitral deverá ser o procedimento de escolha sempre que exequível e se julgue duradoura.

Concomitant aortic and mitral surgery: To replace or repair the mitral valve?

Gonçalo F. Coutinho, MD, Pedro M. Correia, MD, and Manuel J. Antunes, PhD

Objectives: The study objectives were to evaluate the perioperative outcomes of concomitant mitral and aortic valve surgery and to determine the influence of mitral valve repair versus replacement on survival and adverse events.

Methods: The study population comprised 261 patients with a mean age of 61.3 ± 11.2 (19-82) years; 57.5% were male, and 73% were in New York Heart Association class III or IV. Mitral valve repair was performed in 209 patients (80%), and mitral valve replacement was performed in 52 patients (20%). Follow-up was complete for 95% of the patients (1395 patient-years). We specifically examined the impact of mitral valve repair versus replacement by comparing 2 propensity-matched subgroups.

Results: Degenerative and functional mitral regurgitation, and left ventricular dilation and dysfunction were associated with mitral valve repair ($P < .05$). Rheumatic disease, chronic obstructive pulmonary disease, redo surgery, mitral calcification, and atrial fibrillation were more frequently related to mitral valve replacement ($P < .05$). Overall 30-day mortality was 1.1% (3 patients). Overall 1-, 5-, and 8-year survival were $98.0\% \pm 2.0\%$, $85.9\% \pm 6.1\%$, and $79.8\% \pm 8.2\%$, respectively, for the mitral valve replacement group and $95.3\% \pm 1.5\%$, $87.4\% \pm 2.6\%$, and $75.2\% \pm 4.0\%$, respectively, for the mitral valve repair group ($P = .906$). This was confirmed by comparable survival in propensity-matched analyses. Mitral valve repair showed a survival advantage in older patients (aged ≥ 65 years) and patients with nonrheumatic mitral valves ($P = .017$ and $P = .034$, respectively). Bleeding events (83% vs 60%), endocarditis (97.6% vs 84.6%), and reoperation (97.6% vs 86.9%) were higher in those undergoing mitral valve replacement. Freedom from major adverse valve-related events was higher for the mitral valve repair group ($P = .002$). Mitral valve replacement was identified as an independent risk factor for major adverse valve-related events (hazard ratio, 1.99; $P = .018$).

Conclusions: Concomitant mitral and aortic valve surgery carries a low surgical risk. The choice of the mitral procedure did not significantly affect survival. However, mitral valve replacement was associated with an increased incidence of adverse events. Thus, valve repair, whenever feasible, is a better option. (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; ■:1-7)

Supplemental material is available online.

Surgery for combined aortic and mitral valve disease has steadily become more frequent in the last 2 decades^{1,2} but remains low (3%-14%) compared with isolated valve surgery.³ The involvement of both valves is usually

associated with rheumatic disease^{4,5}; however, in the Western countries the incidence of this pathology has decreased, whereas degenerative and functional etiologies are becoming more common. This epidemiologic shift, in conjunction with the well-documented benefits of mitral valve repair (MRep) and refinement of the techniques with their optimal long-term results,⁶ brought to the surgical panorama the question of whether to repair or replace the mitral valve at the time of aortic valve surgery (AVS), especially when this valve needs replacement. The paucity of clinical series addressing this subject precluded evidence-based recommendations, and even the latest published guidelines for the management of heart valve disease are neglectful of this particular subject.⁷

The growing sense of the negative impact on clinical outcomes of secondary moderate mitral regurgitation (MR) at the time of AVS renewed the interest of intervening earlier on this valve.⁸ Furthermore, because most of the time the mitral valve is structurally normal, it seems logical to repair rather than to replace it. Most of the published articles

From the Center of Cardiothoracic Surgery, University Hospital and Medical School, Faculty of Medicine of the University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. Presented at The American Association for Thoracic Surgery Mitral Conclave, New York, New York, May 2-3, 2013.

Received for publication Aug 24, 2013; revisions received Oct 29, 2013; accepted for publication Dec 5, 2013.

Address for reprints: Manuel J. Antunes, PhD, Centro de Cirurgia Cardiorotáica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal (E-mail: antunes.cct.chuc@sapo.pt).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2014 by The American Association for Thoracic Surgery

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.12.008>

Abbreviations and Acronyms

AVS	= aortic valve surgery
CI	= confidence interval
HR	= hazard ratio
LV	= left ventricular
MAVE	= major adverse valve-related event
MR	= mitral regurgitation
MRep	= mitral valve repair
MVR	= mitral valve replacement
NYHA	= New York Heart Association

on this field involve rheumatic mitral disease, which can give a false overview of the current problem that surgeons are faced with in daily practice.

The aims of this study were to evaluate the perioperative outcomes of concomitant mitral valve surgery and AVS and to determine the influence of MRep versus mitral valve replacement (MVR) on survival and adverse events. An important point of our work is that the majority (approximately two thirds) of our study population has nonrheumatic mitral disease.

PATIENTS AND METHODS

Patient Population

This is a retrospective cohort study that included 261 consecutive patients who underwent simultaneous aortic and mitral surgery at the Hospital and University Center of Coimbra from January 1999 to December 2009.

Of these, 209 underwent MRep and the remainder ($n = 52$) underwent MVR. Patients with concomitant coronary artery bypass grafting (CABG), tricuspid repair, ascending aorta surgery, and aortic root enlargement were included. The mean age of the overall study population was 61.3 ± 11.2 (19-82) years, 57.5% of patients were male, and 73% were in New York Heart Association (NYHA) class III or IV. Patient characteristics, including preoperative echocardiographic findings, are summarized in Table 1.

Patients in the MVR group were slightly younger than those in the MRep group (61.9 ± 11.5 years vs 58.9 ± 9.9 years, $P = .07$), predominantly female ($P = .03$), and more symptomatic ($P = .01$). They also had a greater component of aortic and mitral stenosis ($P = .001$), and rheumatic mitral disease ($P < .0001$). Atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease also prevailed ($P < .05$). On the other hand, the MRep group was significantly associated with degenerative and secondary mitral valve disease, left ventricular (LV) dilatation, and dysfunction.

Definitions

Mortality and morbidity were reported according to the latest guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions.⁹ Early mortality was defined as death in-hospital or within 30 days, and late mortality was defined as death occurring beyond this period. A composite valve-related outcome denominated major adverse valve-related event (MAVE) was defined as valve-related mortality (sudden, unexplained death included), all valve-related morbidity (thromboembolic events [cerebrovascular accident/transient ischemic attack], bleeding events, endocarditis, and reoperation), and need for new permanent pacemaker or defibrillator within 14 days after the valve intervention.

Mitral valve etiology was classified according to a thorough analysis of the clinical information, echocardiograms, and operative reports. For the purpose of this work and attending to the most frequent mitral diseases found, we divided mitral cause into 4 major categories: secondary mitral valve disease, degenerative, rheumatic, and others (only 6.9% of the entire study population). Secondary or functional mitral valve disease was defined as dysfunction without structural abnormalities of the mitral apparatus, such as valve prolapse, significant calcification of leaflets or annulus, ruptured chordae (degenerative), and concomitant mitral stenosis (rheumatic).⁸

Preoperative transthoracic echocardiography was performed in all patients, and late postoperative echocardiograms were obtained in 65% of the living patients. Anatomic and Doppler measurements were performed according to previously published criteria^{10,11} to analyze parameters associated with the aortic valve (maximum and mean gradients, valve area estimated by the continuity equation, and presence or absence of aortic regurgitation), the mitral valve (morphology and function), and the presence and degree of LV hypertrophy, systolic function, and pulmonary systolic pressure when it could be estimated.

Our anticoagulation protocol included a target international normalized ratio of 2 to 3 for patients undergoing isolated aortic valve replacement (mechanical prosthesis) and 2.5 to 3.5 in patients for double valve replacement (mechanical). Patients with bioprosthesis, aortic or mitral, were kept with only anti-aggregation if there were no other indications for anticoagulation.

Operative Procedure and Data

The operative technique was standardized for all patients and included cardiopulmonary bypass with mild hypothermia (28°C-30°C) and intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia in the aortic root or directly in the coronary ostia. For AVS, a "hockey-stick" incision in the ascending aorta was performed; for mitral valve surgery, a left atriotomy posterior to the interatrial groove was performed. For replacement of the ascending aorta, patients were cooled to 24°C to 26°C and a brief period (5-8 minutes) of circulatory arrest was admitted to perform an open distal anastomosis.

Particular effort was made to avoid a small aortic valve prosthesis (minimum bioprosthesis size, 21 mm), and a transannular enlargement (3%) was performed in patients with a particularly small aortic annulus. Septal myectomy was indicated in the presence of a bulged asymmetric hypertrophic septum (17.4%). We were liberal in performing tricuspid valve repair (17.6%), even in the presence of nonsevere tricuspid regurgitation, whenever faced with marked tricuspid annulus dilatation and particularly in those patients in whom the rheumatic mitral valve was preserved. MRep techniques included annuloplasty procedures, neochordae implantation, leaflet resection, and open commissurotomy in stenotic mitral valves (Table 2).

Associated surgeries other than AVS or mitral surgery, redo procedures, and mitral calcification prevailed in the MVR group ($P < .05$). Aortic mechanical prostheses were more frequently implanted in patients in this group (82.7% vs 65.1%, $P = .01$). The majority of MVRs were a mechanical prosthesis (80.8%).

Follow-up

The total duration of follow-up for the entire cohort was 1395 patient-years (range, 0-12.5 years), with a mean follow-up period of 5.4 ± 3.4 years, and was complete for 95% of the patients. Patients undergoing double valve replacement were followed up for a shorter period (mean follow-up time, 4.6 ± 3.2 years vs 5.6 ± 3.4 years for the MRep group, $P = .07$).

All follow-up data were collected over a 3-month period. This was done through a mailed questionnaire or by telephone interview with surviving patients or the personal physician, and included information about level of activity, current symptoms, and occurrence of late cardiac and

TABLE 1. Preoperative characteristics

Baseline characteristics	MRep	MVR	P value
Age (y)	62.0 ± 11.5	58.9 ± 9.9	.076
Male sex	127 (60.8%)	23 (44.2%)	.031
BSA (m ²)	1.69 ± 0.16	1.67 ± 0.20	.429
NYHA III-IV	146 (69.9%)	45 (86.5%)	.015
Chronic atrial fibrillation/flutter	78 (37.3%)	34 (65.4%)	<.0001
Hypertension	85 (40.7%)	22 (42.3%)	.830
Diabetes mellitus	24 (11.5%)	6 (11.5%)	.991
COPD	25 (12.0%)	12 (23.1%)	.040
Coronary disease	33 (15.8%)	4 (7.7%)	.134
Previous myocardial infarction	6 (2.9%)	2 (3.8%)	.715
Previous stroke/TIA	9 (4.3%)	2 (3.8%)	.883
Carotid artery disease	9 (4.3%)	2 (3.8%)	.883
Renal failure	20 (9.6%)	3 (5.8%)	.387
Aortic stenosis	103 (49.3%)	39 (75.0%)	.001
Mitral valve etiology			
Functional	91 (43.5%)	2 (3.8%)	<.0001
Degenerative	44 (21.1%)	8 (15.4%)	.360
Rheumatic	58 (27.8%)	40 (76.9%)	<.0001
Endocarditis	12 (5.7%)	2 (3.8%)	.587
Redo surgery	18 (54.5%)	15 (28.8%)	<.0001
Previous mitral surgery	11 (5.3%)	10 (19.2%)	.001

Echocardiographic findings

MR (grade)	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.5	.244
Mitral valve area	1.8 ± 0.6	1.4 ± 0.5	<.0001
LA diameter (mm)	52.3 ± 8.7	60.6 ± 9.4	<.0001
LV end-diastolic dimension (mm)	65.8 ± 9.6	58.5 ± 8.3	<.0001
LV end-systolic dimension (mm)	46.1 ± 9.3	37.8 ± 8.3	<.0001
IVS (mm)	10.8 ± 2.4	11.2 ± 2.2	.170
LVPWT (mm)	9.6 ± 1.7	9.6 ± 2.0	.992
Ejection fraction (%)	51.9 ± 17.2	60.9 ± 17.1	.021
Shortening fraction (%)	30.2 ± 8.0	35.5 ± 8.5	.000
LV dysfunction (EF <45%)	42 (22.7%)	9 (20.5%)	.747
Peak aortic gradient (mm Hg)	68.1 ± 31.6	67.4 ± 31.4	.904
Mean aortic gradient (mm Hg)	45.7 ± 17.2	43.5 ± 20.4	.634
Mean PASP	53.1 ± 16.7	60.9 ± 17.1	.004

BSA, Body surface area; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, ejection fraction; IVS, interventricular septum; LA, left atrium; LV, left ventricle; LVPWT, left ventricular posterior wall thickness; MR, mitral regurgitation; MRep, mitral valve repair; MVR, mitral valve replacement; NYHA, New York Heart Association; PASP, pulmonary artery systolic pressure; TIA, transient ischemic attack.

noncardiac events. Echocardiographic follow-up, when available, was obtained by querying the institutional echocardiographic database (Cardiology Department), patient records, and correspondence from referring cardiologists.

Statistical Analysis

Continuous variables were reported as mean ± standard deviation and compared by a Student *t* test. Values obtained from preoperative and postoperative data were compared by paired *t* test. Categorical variables were reported as percentages and compared using chi-square tests. Actuarial survival and event-free survival were plotted using the Kaplan–Meier method, and the 2 groups were compared using log-rank analysis. Multivariate analysis to identify risk factors for time-dependent events was performed using a stepwise Cox proportional hazards multivariable model. Univariate and multivariate predictors for

TABLE 2. Operative data

Operative data	MRep	MVR	P value
CBP time (min)	88.8 ± 20.9	107.5 ± 19.0	<.0001
Aortic clamp time (min)	61.4 ± 14.8	76.7 ± 14.3	.000
Concomitant procedures	62 (29.7%)	25 (48.1%)	.012
CABG	18 (8.6%)	3 (5.8%)	.500
Tricuspid (modified De Vega)	24 (11.5%)	22 (42.3%)	<.0001
Ascending aorta replacement	10 (4.8%)	0 (0%)	.108
Tailoring aortoplasty	5 (2.4%)	0 (0%)	.260
Root enlargement	5 (2.4%)	3 (5.8%)	.206
Septal myectomy	36 (17.2%)	9 (17.3%)	.989
Mitral valve surgery:			
Posterior annuloplasty	189 (90.4%)	-	
Complete annuloplasty	54 (25.8%)	-	
Chordae implantation	13 (6.2%)	-	
Commissurotomy	46 (22%)	-	
Mechanical prosthesis	-	42 (80.8%)	
Aortic surgery:			
Stented bioprostheses	59 (28.2%)	9 (17.3%)	.108
Mechanical prosthesis	136 (65.1%)	43 (82.7%)	.014
Other	14 (6.7%)	0 (0%)	.055

CABG, Coronary artery bypass grafting; CPB, cardiopulmonary bypass; MRep, mitral valve repair; MVR, mitral valve replacement.

moderate-severe MR were identified using logistic regression models. Criteria for entry and retention into multivariable models were set at the 0.1 and 0.05 confidence level, respectively.

Because the 2 study groups were heterogeneous regarding important variables and the choice of repair or replacement of the mitral valve was by surgeon choice, selection bias and multiple confounding factors could lead to misinterpretation of the outcomes of interest (survival and event-free survival). For this reason, a propensity-score matching was introduced in the analysis. To estimate the probability of a patient to undergo MVR rather than MRep, a multivariable logistic regression model was designed by incorporating demographic information, clinical status, mitral valve cause, and relevant cardiac and noncardiac comorbidities (Appendix Table E1 and Table 1), and a propensity score was determined for each patient. Patients were matched according to the propensity score previously calculated, by the “nearest neighbor matching” technique, using a caliper of 0.2. Each patient was matched to a single patient (no replacement). Forty-three patients for each group were propensity score matched. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (v 19, SPSS Inc, Chicago, Ill) and STATA software (v 11, StataCorp, LP, College Station, Tex).

RESULTS

Perioperative Outcomes

The observed 30-day mortality was 1.1% (3 patients) and not significantly different between groups. The causes of the 3 deaths were respiratory infection, sepsis, and hemorrhagic cerebrovascular accident. Both groups experienced low postoperative complications (Table 3). The most frequent morbidities were de novo atrial fibrillation and acute kidney injury (creatinine >2 mg/dL) (*P* = not significant).

Survival Analysis

There were 50 late deaths; half of them were of cardiac origin (sudden death, heart failure, cerebrovascular

TABLE 3. Perioperative outcomes

Morbidity and mortality	MRep	MVR	P value
Hospital mortality	3 (1.4%)	0 (0%)	.385
Reexploration for bleeding	5 (2.4%)	1 (1.9%)	.840
Inotropic support	39 (18.7%)	10 (19.2%)	.925
New-onset atrial fibrillation	56 (26.8%)	8 (15.4%)	.087
New pacemaker implantation	7 (3.3%)	1 (1.9%)	.593
Pulmonary infection	4 (1.9%)	1 (1.9%)	.997
Stroke	5 (2.4%)	0 (0%)	.260
Acute kidney injury (creatinine >2)	32 (15.3%)	7 (13.5%)	.738

MRep, Mitral valve repair; MVR, mitral valve replacement.

accidents, and prosthetic thrombosis). Overall survival for both groups is shown in Figure 1, A. Survival at 1, 5, and 8 years was 98.0% ± 2.0%, 85.9% ± 6.1%, and 79.8% ± 8.2%, respectively, for the MVR group and 95.3% ± 1.5%, 87.4% ± 2.6%, and 75.2% ± 4.0%, respectively, for the MRep group ($P = .906$). However, when we stratified survival (Figure 1, B) for age category (≤ 49 years; 50-64 years; ≥ 65 years), there was a survival benefit for the MRep group in the elderly patients (9.4 vs 6.3 years, $P = .017$). Furthermore, when we stratified survival between the different causes (Figure 1, C), there was a clear advantage of MRep among patients with nonrheumatic disease compared with the other mitral diseases ($P = .034$).

In the matched population, there was no difference between groups regarding overall survival ($P = .386$), as well as freedom from cardiac and valve-related mortality. Univariate analysis (overall study population) showed age, degenerative mitral disease, coronary artery disease, diabetes, and aortic mechanical prosthesis as risk factors for late mortality, and rheumatic mitral disease seemed to have an advantage for survival. However, on multivariate

analysis, only age and diabetes were considered as independent risk factors for late mortality (hazard ratio [HR], 1.06; 95% confidence interval [CI], 1.030-1.097; $P = .001$; HR, 2.23; 95% CI, 1.121-4.434; $P = .022$, respectively).

Eleven patients (4.6%) underwent reoperation, and the mitral valve was involved in 8 of them (3%). Of note, a higher percentage of patients in the MVR group underwent reoperation of the mitral valve (7.7% vs 1.9%). The indications for reoperation were peri-prosthetic leak (with or without infection) and prosthesis dysfunction for the MVR group, and failure of the repair (1 case had ring dehiscence and was treated with ring reimplantation) and evolution of the rheumatic disease for the MRep group. Freedom from mitral reoperation at 1, 5, and 8 years was 95.9% ± 2.8%, 90.3% ± 6.1%, and 84.6% ± 7.9%, respectively, for the MVR group and 99.5% ± 0.5%, 98.3% ± 1.0%, and 96.2% ± 2.3%, respectively, for the MRep group ($P = .017$).

Freedom from endocarditis ($P = .002$) and MAVE ($P = .0026$) was better for the MRep group, but freedom from thromboembolic events ($P = .386$) and bleeding accidents ($P = .332$) was not different.

In regard to the composite outcome event, freedom from MAVE at 1, 5, and 8 years was 85.9% ± 2.8%, 62.7% ± 8.1%, and 50.3% ± 10.3%, respectively, for the MVR group and 92.8% ± 1.9%, 81.7% ± 3.0%, and 70.3% ± 4.1%, respectively, for the MRep group (Figure 2, A). The differences concerning event-free survival persisted in the propensity-matched population ($P = .021$) (Figure 2, B). On univariate analysis, risk factors for MAVE were NYHA, reoperation, mechanical aortic prosthesis, and MVR. Aortic stenosis emerged as a protective factor for MAVE. On multivariate analysis, only higher NYHA class (HR, 1.580; 95% CI, 1.052-2.373; $P = .028$), MVR (HR, 1.99; 95% CI, 1.122-3.484; $P = .018$), and aortic

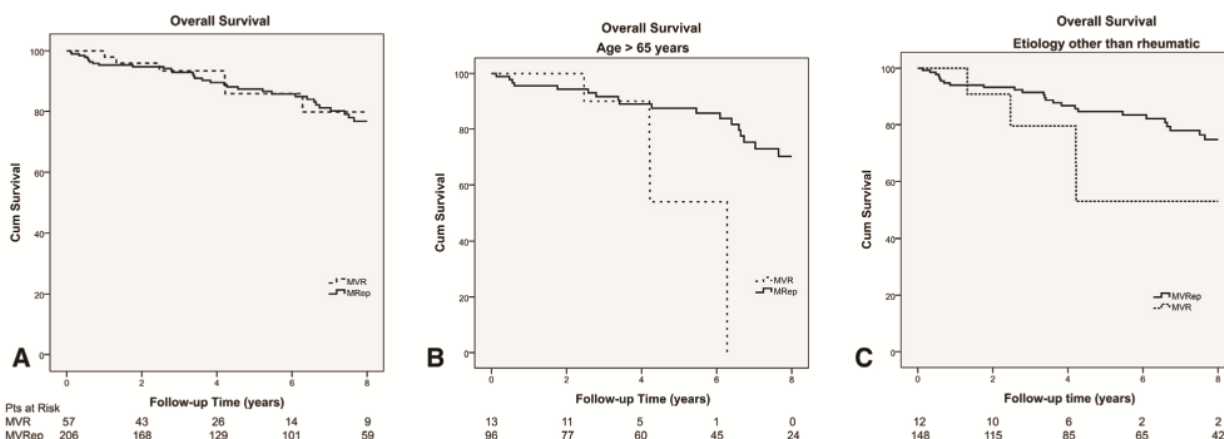


FIGURE 1. A, Overall survival curve comparing MVR arm with MRep arm. There was no difference between groups (log-rank test, $P = .906$). B, Overall survival curve comparing MVR and MRep, stratified for age category more than 65 years. There was statistical significance between groups (log-rank test, $P = .017$). C, Overall survival curve comparing MVR and MRep, adjusted for mitral valve cause (nonrheumatic mitral valves). MRep had an important survival advantage in nonrheumatic valves (log-rank test, $P = .034$) but not in rheumatic valves. MRep, Mitral valve repair; MVR, mitral valve replacement.

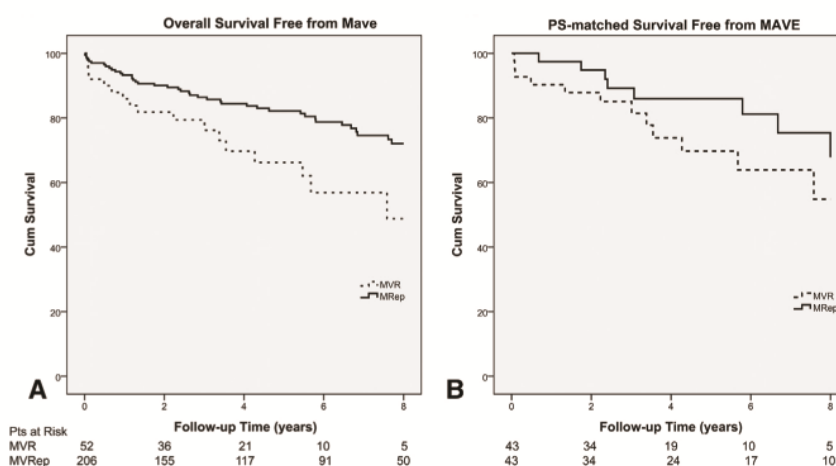


FIGURE 2. A, Overall survival curve of freedom from MAVEs. There was statistical significance between MRep and MVR (log rank test, $P = .002$). B, Propensity case-matched survival curve of freedom from MAVEs. There was statistical significance between MRep and MVR (log-rank test, $P = .021$). MAVE, Major adverse valve-related event; MRep, mitral valve repair; MVR, mitral valve replacement; PS, propensity score.

stenosis (HR, 0.56; 95% CI, 0.336-0.908; $P = .019$) were independently related to MAVE.

Clinical Outcomes

The majority of patients improved their functional capacity after surgery. At the end of follow-up, the mean NYHA was 1.64 for the MRep group and 1.76 for the MVR group ($P = .360$).

Both groups exhibited positive cardiac remodeling, and a marked reduction of the left chamber dimensions was observed in the entire study population: left atrium (preoperative/follow-up dimensions) – 54.3/50.8 mm; LV(d) – 63.8/55.4 mm; LV(s) – 44.2/38.6 mm ($P < .0001$). Pulmonary artery pressure (53.9/40.6 mm Hg, $P < .0001$) and degree of MR decreased significantly in the MRep group (mean MR, 3.3/2.1, $P < .001$). Only 6 patients (4.3%) from the latter group showed MR greater than moderate in the follow-up. Age, functional etiology, degree of MR preoperatively, low mitral valve area, LV (d) diameter, and mean transaortic gradient emerged as risk factors for relevant MR at follow-up on univariate analysis, although none were independent risk factors on multivariate logistic regression analysis.

DISCUSSION

The optimal timing and surgical strategy for treatment of combined aortic and mitral surgery are yet to be determined. In part, this is because of the limited number of studies and the heterogeneity of the study populations, which preclude a firm statement on the best approach. High operative mortality should no longer be an issue to postpone or to not operate these patients. Surgery can be performed, in conjunction with aortic valve replacement, by replacing or repairing the mitral valve, with low mortality and morbidity, even with other associated

procedures. We had an operative mortality of 1.1%, and others have shown a low mortality.^{3,12-14} An exception is the recent report from the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group,¹⁵ which revealed an in-hospital mortality of 15.5%. This extremely high value can be explained by the elderly population enrolled in the study, the number of patients in congestive heart failure (60.7%), and the number of patients undergoing operation on an urgent basis (54%). We did not find any difference in early mortality between our groups, but there were only 3 deaths. In any case, we disagree with these authors' conclusion that "Double-valve surgery has a high in-hospital mortality rate."¹⁵

Controversy exists involving the decision to repair or replace the mitral valve when a concomitant aortic valve replacement is to be performed. There are several points that should be addressed when to choose one option over another. First, not all the mitral valves are amenable to repair, particularly those heavily calcified or with extensive rheumatic involvement, such as severe thickened and retracted leaflets and chordae. Second is whether there is a survival benefit or a lower rate of valve-related adverse events when repairing the mitral valve. In isolated mitral valve surgery, MRep has proven its superiority regarding late survival and event-free survival.^{16,17} Third, it is of the utmost importance to know the durability of the MRep in these instances. We can argue that it is better to have a good functioning mitral prosthesis rather than a badly repaired mitral valve. Excellent long-term results of mitral valvuloplasty for degenerative mitral valves are well known and widely accepted,^{6,18,19} but that may not be the case for other mitral etiologies, namely, rheumatic and ischemic disease.^{20,21}

In this study, we tried to answer those particular issues. In the majority of the cases (80%), we were able to repair the

mitral valve. If we did not consider the reoperations, our rate of mitral repair would have been 83.3%. Although concomitant aortic and mitral disease is usually associated with rheumatic disease, secondary MR as a consequence of increased pressure and volume overload due to aortic valve pathology (stenosis or insufficiency) is gaining importance. This can be explained by the progressive reduction of the incidence of rheumatic mitral disease in western countries and by the high incidence of functional MR in that context (up to 75%). In a previous work,⁸ we have shown that when we choose to intervene on secondary MR at the time of aortic valve replacement, the repair rate can be greater than 95% in this subset of patients.

Approximately 75% of the MVRs in this study were performed in patients with rheumatic mitral valves. Nevertheless, we were able to repair approximately 60% of the rheumatic valves in this setup, although we should keep in mind that rheumatic mitral disease is associated with inferior durability of MRep and that actuarial freedom from mitral reoperation at 10 years has been reported to be 46% to 89%. In this series, degenerative and functional MR and LV dilation and dysfunction were associated with MRep ($P < .05$). Rheumatic disease, chronic obstructive pulmonary disease, redo surgery, mitral calcification, and atrial fibrillation were linked to MVR ($P < .05$).

We could not detect a survival advantage of MRep over MVR in the overall study population and the propensity-matched population. In contrast, Gillinov and colleagues¹² showed that MVR was associated with decreased long-term survival in all patients with double valve disease. Similar results were obtained by others.¹⁵ On the other hand, Hamamoto and colleagues,¹⁴ Talwar and colleagues,⁵ and Grossi and colleagues²² also did not detect a survival benefit between groups.

Our shorter follow-up time and smaller patient cohort, particularly in the MVR group, could explain the absence of the survival benefit in repairing the mitral valve. However, in a subgroup analysis, particularly elderly patients (≥ 65 years) and nonrheumatic mitral valves, we could demonstrate a survival advantage of MRep ($P = .017$ and $P = .034$, respectively). Gillinov and colleagues¹² had divergent findings and showed that patients with rheumatic mitral valve disease had a greater survival benefit with repair than patients with nonrheumatic disease (only 1.75% of patients were predicted not to benefit from repair) and recommended that rheumatic mitral valves should be repaired whenever possible in patients with double valve disease. In our population, there was no difference in survival between repair and replacement in rheumatic valves.

However, in regard to event-free survival, the MRep group demonstrated superiority in all the adverse outcomes. These patients had lower rates of reoperation ($P = .017$), thromboembolic events and bleeding accidents (less events but not statistically relevant), endocarditis ($P = .002$), and

MAVE ($P = .0026$). A better event-free survival for MRep persisted in the matched population. MVR was identified as an independent risk factor for freedom from MAVE (HR, 1.997; $P = .018$). Comparable results have been reported by others.^{5,14}

The success rate of MRep over time can be indirectly measured by the reoperations to the mitral valve during follow-up and by the degree of MR measured by serial echocardiographic follow-up assessment. Four patients (1.9%) underwent reoperation of the mitral valve during late follow-up (10-year freedom from mitral reoperation, $96.2\% \pm 2.3\%$), and only 6 patients (4.3%) showed MR greater than moderate to severe in the follow-up.

Reverse cardiac remodeling was observed throughout time, and a significant decrease of pulmonary hypertension was observed in the whole group and in all subgroups, underscoring the importance to intervene on the mitral valve simultaneously with AVS, as is recommended by current guidelines.⁷

Study Limitations

The major limitations of our study are that it was not randomized and that both groups were significantly different in important demographics and clinical baseline characteristics. We have attempted to minimize selection bias by introducing a propensity score in the multivariable model and creating a matched population. Beyond that, we think that it would be difficult and probably unethical to have a randomized controlled trial to solve this problem, simply because there are valves that cannot or should not be repaired. The small number of patients in the MVR arm compared with the MRep arm also is a limitation. Another relatively weak point is the low percentage of follow-up echocardiograms (65% of the living patients) in the MRep group to evaluate more precisely the mitral valve function. This was minimized by the analysis of survival and freedom from mitral reoperation.

CONCLUSIONS

Concomitant aortic and mitral valve surgery can be performed safely, with low operative mortality and morbidity, independently of choosing to repair or replace the mitral valve. MRep is a preferable option primarily because it is feasible, particularly in degenerative and secondary mitral disease, it is durable, and it carries a lower valve-related morbidity over time compared with MVR.

The authors thank Dr Maria A. Correia for help with the statistical analysis.

References

1. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, et al., Northern New England Cardiovascular Disease Study Group and the Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School.

- Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1966-77.
2. Birkmeyer NJ, Marrin CA, Morton JR, Leavitt BJ, Lahey SJ, Charlesworth DC, et al. Decreasing mortality for aortic and mitral valve surgery in Northern New England. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:432-7.
 3. Mueller XM, Tevæarai HT, Stumpe F, Fischer AP, Humi M, Ruchat P, et al. Long-term results of mitral-aortic valve operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1298-309.
 4. Kuwaki K, Kawaharada N, Morishita K, Koyanagi T, Osawa H, Maeda T, et al. Mitral valve repair versus replacement in simultaneous mitral and aortic valve surgery for rheumatic disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:558-63.
 5. Talwar S, Mathur A, Choudhary SK, Singh R, Kumar AS. Aortic valve replacement with mitral valve repair compared with combined aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1219-25.
 6. Braunberger E, Deloche A, Berrebi Abdallah F, Celestin JA, Meimoun P, Chatellier G, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation.* 2001;104:1-8-11.
 7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-96.
 8. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:32-40.
 9. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:732-8.
 10. Shiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria M, Devereaux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
 11. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster M, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:1279-84.
 12. Gillinov AM, Blackstone EH, Cosgrove DM III, White J, Kerr P, Marullo A, et al. Mitral valve repair with aortic valve replacement is superior to double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1372-87.
 13. Turina J, Stark T, Seifert B, Turina M. Predictors of the long-term outcome after combined aortic and mitral valve surgery. *Circulation.* 1999;100(Suppl 2):II-48-53.
 14. Hamamoto M, Bando K, Kobayashi J, Satoh T, Sasako Y, Niwaya K, et al. Durability and outcome of aortic valve replacement with mitral valve repair versus double valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:28-34.
 15. Leavitt BJ, Baribeau YR, DiScipio AW, Ross CA, Quinn RD, Olmstead EM, et al. Outcomes of patients undergoing concomitant aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Circulation.* 2009;120:S155-62.
 16. Perier P, Deloche A, Chauvaud S, Fabiani JN, Rossant P, Bessou JP, et al. Comparative evaluation of mitral valve repair and replacement with Starr, Björk, and porcine valve prostheses. *Circulation.* 1984;70(Suppl):II-87-92.
 17. Sand ME, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Karp RB. A comparison of repair and replacement for mitral valve incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:208-19.
 18. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapsed. *Circulation.* 2001;104:1-1-7.
 19. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:734-43.
 20. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation.* 2001;104(Suppl I):I-12-5.
 21. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, Ye X, Zakow P, Sussman M, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:1107-24.
 22. Grossi EA, Galloway AC, Miller JS, Ribakove GH, Culliford AT, Esposito R, et al. Valve repair versus replacement for mitral insufficiency: when is a mechanical valve still indicated? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:389-96.

APPENDIX TABLE E1. Variables Included in the Propensity-Matched Population

Demographic
Age (y)
Sex
Clinical status
NYHA
Cause of mitral disease
Secondary (functional)
Degenerative
Rheumatic
Pathology of aortic disease
Predominant aortic stenosis
Predominant MR
Cardiac and noncardiac findings
Coronary artery disease
Previous myocardial infarction
Previous cerebrovascular accident
Atrial fibrillation
Reoperation
Echocardiographic findings
Degree of MR
LV dysfunction

LV, Left ventricular; *MR*, mitral regurgitation; *NYHA*, New York Heart Association.

000 Concomitant aortic and mitral surgery: To replace or repair the mitral valve?

Gonçalo F. Coutinho, MD, Pedro M. Correia, MD, and Manuel J. Antunes, PhD, Coimbra, Portugal

Evaluation of perioperative outcomes and influence of mitral valve procedure on survival and adverse events in 261 patients undergoing mitral and aortic valve surgery during the past decade showed low surgical risk. The mitral procedure did not significantly affect survival, but mitral valve replacement was associated with an increased incidence of adverse events.

Reply to Tavlasoglu et al. Concomitant aortic and mitral surgery: To replace or repair the mitral valve?

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014; 147:1994–5

Letters to the Editor

or functional mitral valve disease is decreased cardiac output, which is compensated for by left ventricular dilatation. Both mechanisms are responsible for the symptoms. This approach was confirmed by Coutinho and colleagues¹ (left atrial diameter, 52.3 ± 8.7 vs 60.6 ± 9.4 mm; $P < .0001$; left ventricular end-diastolic dimension, 65.8 ± 9.6 vs 58.5 ± 8.3 mm; $P < .0001$; left ventricular end-systolic dimension, 46.1 ± 9.3 vs 37.8 ± 8.3 mm; $P < .0001$; and mean pulmonary arterial systolic pressure, 53.1 ± 16.7 vs 60.9 ± 17.1 mm Hg; $P = .004$). In addition, the preserved left ventricular functions were demonstrated in the mitral replacement group (shortening fraction $30.2\% \pm 8.0\%$ vs $35.5\% \pm 8.5\%$; $P < .000$).¹

When degenerative and functional mitral valve disease subgroups were compared between the mitral valve repair and mitral replacement groups in terms of cumulative patient survival, a statistically significant difference would have been detected. This situation was shown by Coutinho and colleagues¹ in their Figure 1, C. In a prospective study including patients with degenerative etiology, a better positive remodeling was observed by Pandis and coworkers² in their repair group versus their replacement group.² A retrospective study including 439 patients by Athanassopoulos and associates³ indicated that when mitral regurgitation remained untreated surgically until left ventricular diameter were moderately to severely abnormal or the left atrium was moderately or severely dilated, successful reverse remodeling became less likely.

In conclusion, we speculate that had major valve-related adverse events been neglected, better survival would have been observed in the mitral replacement group because of better preserved left ventricular functions and dimensions. Likewise, if inadequate left ventricular reverse remodeling were neglected, better

survival would have been observed in the mitral valve repair group. Finally, adding major valve-related adverse events and inadequate left ventricular reverse remodeling to the calculation equalized the overall survival between the two groups.

Murat Tavlasoglu, MD^a

Adem Guler, MD^b

Mustafa Kurkluoglu, MD^c

^aDepartment of Cardiovascular

Surgery

Diyarbakir Military Medical Hospital

Diyarbakir, Turkey

^bDepartment of Cardiovascular

Surgery

Gulhane Military Medical Academy

Ankara, Turkey

^cDepartment of Cardiovascular

Surgery

Children's National Heart Institute

Children's National Medical Center

Washington, DC

Murat Tavlasoglu, MD^a

Adem Guler, MD^b

Mustafa Kurkluoglu, MD^c

^aDepartment of Cardiovascular

Surgery

Diyarbakir Military Medical Hospital

Diyarbakir, Turkey

^bDepartment of Cardiovascular

Surgery

Gulhane Military Medical Academy

Ankara, Turkey

^cDepartment of Cardiovascular

Surgery

Children's National Heart Institute

Children's National Medical Center

Washington, DC

References

1. Coutinho GF, Correia PM, Antunes MJ. Concomitant aortic and mitral surgery: to replace or repair the mitral valve? *J Thorac Cardiovasc Surg*. January 2, 2014 [Epub ahead of print].
2. Pandis D, Grapsa J, Athanasiou T, Punjabi P, Nihoyannopoulos P. Left ventricular remodeling and mitral valve surgery: prospective study with real-time 3-dimensional echocardiography and speckle tracking. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:641-9.
3. Athanassopoulos LV, McGurk S, Khalpey Z, Rawn JD, Schmitto JD, Wollersheim LW, et al. Usefulness of preoperative cardiac dimensions to predict success of reverse cardiac remodeling in patients undergoing repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. December 25, 2013 [Epub ahead of print].

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.017>

Reply to the Editor:

We thank Tavlasoglu and co-workers for the contribution of their letter to the interesting discussion about the decision to replace or repair the mitral valve in double valve surgery (aortic and mitral). Despite the existence of a significant number of reports in the literature dealing with concomitant aortic and mitral valve surgery, few have directly addressed this question. Some would argue that if the aortic valve needs replacement with a prosthesis, an additional mitral prosthesis should not alter the outcome significantly.

One landmark study that approached this subject in a methodical way for the first time was published by the Cleveland Clinic group¹; however, there were differences between their study population and our own,² namely the prevalence of rheumatic disease, which would cause one to expect different results. In the Cleveland Clinic study, 70% of the mitral valves had rheumatic involvement, whereas nearly two-thirds of our patients had secondary (functional) or degenerative mitral disease. Our population is more consistent with the current daily practice in Western countries, because rheumatic etiology is declining. Furthermore, secondary (nonischemic and non-dilated cardiomyopathy) mitral regurgitation in the context of aortic valve disease is gaining importance,³ because patients are increasingly older, and moderate or moderate-to-severe mitral regurgitation is frequently found. It is thus important to know the outcome (survival and event-free survival) after repair or replacement of the mitral valve.

One major limitation of our study was the heterogeneity of the population; the groups (repair vs replacement) were very different with regard to important variables.

Naturally, the decision to repair or to replace was influenced by the characteristics of the patient and of the valve, and a repair was preferred whenever possible, which may have created a bias. This was the rationale for performing propensity score matching to obtain more similar groups for comparison, a well-known and accepted statistical method for this type of analysis. Relevant demographic, patient, and echocardiographic characteristics, including mitral valve pathology, were included in the propensity score analysis.

We could not demonstrate a clear survival benefit in the repair group, but we can also hypothesize as to reasons for this fact. First all, we recognize that we unfortunately do not yet have a long follow-up time (up to 12.5 years, mean 5.4 years), and we believe that a longer study might have shown evidence of that advantage. Second, the small number of patients subjected to comparison may have also influenced the analysis. We have to acknowledge, however, the possibility that there is simply no survival benefit associated with repairing the mitral valve. Nevertheless, mitral valve repair showed advantage in patients older than 65 years ($P = .017$) and for nonrheumatic etiology ($P = .034$). A very recent article from Gaur and colleagues,⁴ due to be published in this Journal, supports our finding, stating that “elderly patients with mitral regurgitation who undergo MVP [repair] have better postoperative outcomes, lower operative mortality, and improved long-term survival than those undergoing MVR [replacement].” Regarding the latter, we intuitively believe that it is better to repair than to replace a degenerative mitral valve, because there is enough evidence accumulated in the literature favoring that approach.⁵

Our study implies some important take-home messages. First, double valve surgery can be performed with low mortality (nearly 1%), whether repairing or replacing the

mitral valve. Second, major adverse valve events are more common with mitral replacement. Third, there was only a survival advantage in repair for older patients with nonrheumatic valves. Overall, we believe that mitral valve repair is the best option in the setting of concomitant aortic valve replacement.

Gonçalo F. Coutinho, MD
 Pedro M. Correia, MD
 Manuel J. Antunes, MD, PhD
 Center of Cardiothoracic Surgery
 University Hospital and Medical
 School
 Coimbra, Portugal

References

1. Gillinov AM, Blackstone EH, Cosgrove DM III, White J, Kerr P, Marullo A, et al. Mitral valve repair with aortic valve replacement is superior to double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1372-87.
2. Coutinho GF, Correia PM, Antunes MJ. Concomitant aortic and mitral surgery: to replace or repair the mitral valve? *J Thorac Cardiovasc Surg.* Epub 2014 Jan 2.
3. Coutinho GF, Correia PM, Pincas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:32-40.
4. Gaur P, Kanesko T, McGurk S, Rawn JD, Maloney A, Cohn LH. Mitral valve repair vs. replacement in the elderly: short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* January 29, 2014 [Epub ahead of print].
5. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manthiot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation.* 2013;127:1485-92.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.033>

CONVERSION FROM PERCUTANEOUS VENOARTERIAL EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION ACCESS TO A PERIPHERAL ARTERIAL CANNULATION: IS IT SAFE?

To the Editor:

We read with interest the elegant article by Demertzis and Carrel¹ dealing with the technical approach of peripheral cannulation of

extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Indeed, the considerable renewed interest in and accumulating evidence for the use of ECMO during the last few years is likely attributable to the observed improvements in extracorporeal technology.

Since 2005, when Leprince and co-workers² published the first series of ECMO cases, the most significant benefit of ECMO has been observed in the setting of cardiogenic shock related to myocardial infarction or to end-stage chronic heart failure. In this setting and for this type of patient, diminishing the time between the initiation of shock and the start of circulatory assistance becomes the main concern of the surgical staff. In this context, the cannulation of the ECMO device through a percutaneous technique has become a trendy approach to gain time. Unfortunately, we have forgotten that these patients may have peripheral arterial diseases and a consequent high incidence of calcified arteries, a situation that makes the use of the percutaneous technique much less indicated.

Demertzis and Carrel¹ have described a very attractive surgical technique to convert a percutaneous technique into an open access one. In this regard, we have some comments.

The most important drawback of the use of femoral artery prostheses is the risk of infection, in particular for patients waiting for a heart transplant or for LVAD implantation. On the other hand, during the last few years the most useful technique has been the Seldinger technique following a surgical incision with a reperfusion cannula placed in the superficial femoral artery. The current procedure is a way of avoiding any hazardous puncture, particularly in the case of patients with low flow and low pulsatility or cardiac arrest. Moreover, this practice also allows the visualization of the vascular insertion of the cannula, a situation that is

5.2 CIRURGIA VALVULAR AÓRTICA NA PRESENÇA DE REGURGITAÇÃO MITRAL MODERADA

Nesta secção, é apresentado um estudo que avaliou o impacto da presença de regurgitação mitral (RM) secundária (não isquémica e não associada a cardiomiopatia dilatada) no contexto de cirurgia valvular aórtica. Foram excluídos deste estudo os doentes com alterações estruturais do aparelho valvular mitral, tais como prolapsos, calcificação significativa do anel ou *annulus*, rotura de cordas e/ou estenose mitral.

A população do estudo foi dividida em dois grupos: grupo A (n=94, 36.8%) – com cirurgia mitral associada (reparação mitral em 96%); grupo B (n=161, 63.2%) – sem cirurgia mitral associada. Foi realizada uma sub-análise contemplando doentes com características semelhantes, quanto à idade, sexo, classe funcional NYHA e função VE.

De acordo com a informação de que dispomos, este foi o primeiro trabalho publicado na literatura a fazer este tipo de comparação. Os estudos relacionados privilegiavam a análise da evolução da regurgitação mitral, após substituição isolada da válvula aórtica.

Não se verificaram diferenças entre os grupos, em termos de sobrevivência e complicações relacionadas com a válvula, apesar dos doentes operados à válvula mitral demonstrarem menor incidência de regurgitação mitral, menor sintomatologia e maior *remodeling* cardíaco no seguimento.

A presença de fibrilhação auricular revelou-se como um factor prognóstico negativo em duas vertentes importantes: na sobrevivência a longo prazo e na persistência de regurgitação mitral durante o *follow-up*. Por este motivo, julgamos que um doente, com patologia valvular aórtica cirúrgica, regurgitação mitral moderada e fibrilhação auricular deve ser submetido a reparação valvular mitral concomitante com a cirurgia valvular aórtica e, provavelmente, efectuada ablação da FA, se indicada.

A regurgitação mitral secundária melhorou com a cirurgia aórtica isolada em cerca de dois terços dos casos. Os doentes que apresentaram um grau importante de regurgitação mitral, logo após a cirurgia, ou seja, sem melhoria do grau de RM pré-operatório, tiveram a sua sobrevivência comprometida e uma maior persistência de RM significativa no futuro.

Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery[†]

Gonçalo F. Coutinho, Pedro M. Correia, Rita Pancas and Manuel J. Antunes*

Faculty of Medicine, Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal

* Corresponding author. Centro de Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal. Tel: +351-239400418; fax: +351-239829674; e-mail: antunes.cct.huc@sapo.pt (M.J. Antunes).

Received 19 September 2012; received in revised form 13 November 2012; accepted 19 November 2012

Abstract

OBJECTIVES: To define the impact of surgical strategy [concomitant mitral valve surgery or isolated aortic valve replacement (AVR)] in patients with moderate secondary mitral regurgitation (MR) at the time of AVR.

METHODS: From January 1999 to December 2009, 3339 patients underwent AVR of whom 255 had secondary MR >2+ and constituted the study population. Patients were stratified into two groups, with (Group A, $n = 94$, 36.8%) and without concomitant mitral valve surgery (Group B, $n = 161$, 63.2%). Follow-up up to 12 years (1076 patient-years) was analysed for survival, valve-related events and persistent MR. Predictors of late mortality and persistent MR were further analysed. A case-match analysis [age, gender, New York Heart Association (NYHA) and left ventricular ejection fraction] was performed, excluding patients with coronary artery disease (CAD).

RESULTS: The mean age of the population was 67.0 ± 11.7 years, 63.5% male and 64.7% in NYHA III–IV. Group B patients were significantly older and had higher incidence of coronary disease, hypertension and mitral calcification. They also had a higher ejection fraction and transaortic gradients, and lower MR grade (mean MR: 2.8 vs 3.2) and pulmonary artery pressure. Mitral surgery consisted mainly of annuloplasty procedures (96%). Only 2 patients from the entire cohort were reoperated on/for the mitral valve. Thirty-day mortality rate was 0.3%. There was no difference in long-term survival and valve-related complications, even after case-matched analysis. CAD, history of cerebrovascular accident, permanent atrial fibrillation, renal failure and persistence of MR emerged as independent predictors of late mortality ($P < 0.05$). MR improved in 67.4% of patients from Group B against 82.3% from Group A ($P = 0.011$). Atrial fibrillation (AF) and higher MR grade at discharge were the only independent predictors for persistent MR ($P < 0.05$). Patients with persistent MR early after AVR had decreased late survival (hazard ratio: 4.9, $P = 0.001$).

CONCLUSIONS: Secondary MR improves after AVR even without mitral surgery. Concomitant mitral surgery was significantly associated with greater improvement of postoperative MR, but had no significant impact on survival. However, patients who did not improve immediately after AVR had compromised survival. Patients in AF should have mitral valve repair at the time of surgery.

Keywords: Secondary mitral regurgitation • Aortic valve replacement • Survival • Valve-related events • Persistent mitral regurgitation

INTRODUCTION

Aortic valve replacement (AVR) is the most frequently performed valve surgery in the western world. In the presence of associated mitral regurgitation (MR), the question is often raised whether additional mitral valve surgery is required. Secondary (previously termed functional) MR of varying degrees has been reported in up to two-thirds of patients undergoing AVR [1, 2]. While severe secondary MR obviously requires intervention, non-severe MR is often left unaddressed at the time of AVR. The rationale for this strategy is that, after AVR, there will be a decrease in pressure and/or volume overload which, coupled with the reverse left ventricular remodelling, may have a positive impact on the mitral valve mechanics and, consequently, on the MR [3].

Moreover, a double valve operation is thought to carry higher postoperative mortality (5–12%) [4].

Relatively few studies, to date, have examined the clinical impact of secondary MR in patients undergoing AVR [5–8], and the majority of prior reports have involved small sample sizes and are confounded by the inclusion of patients with organic or ischaemic mitral valve disease [9–12]. Furthermore, an even smaller number have evaluated the persistence of MR in the long term and its impact on survival. Because of these scattered data and the lack of randomized control trials, a clear recommendation regarding the optimal management of these situations has never been made. The recent 2012 European Guidelines for Valvular Heart Disease (VHD) still do not address this subject, remitting the management of multiple valve disease, other than ischaemic mitral disease, to the recommendation of the predominant VHD [13].

[†]Presented at the 26th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Barcelona, Spain, 27–31 October 2012.

We, therefore, sought to examine: 1–the prevalence of secondary MR in our population; 2–the surgical options (to intervene or not on the mitral valve) and their impact on survival, adverse valve-related events and clinical status; and 3–the evolution of MR over time and possible predictors of persistence.

To the best of our knowledge, this is the first study to make a direct comparison between patients who had concomitant mitral valve surgery and those without, in the context of AVR and secondary MR >2+.

MATERIALS AND METHODS

Patient population

This retrospective study involved 3339 patients who underwent AVR for severe aortic stenosis, insufficiency or mixed lesion, from January 1999 to December 2009. Of these, 255 were considered to have secondary MR >2+. Patients were stratified into two groups, those with concomitant mitral valve surgery (Group A, $n = 94$, 36.8%) and those without (Group B, $n = 161$, 63.2%).

Secondary MR was defined, in accordance with the recent guidelines, as dysfunction without structural abnormalities of the mitral apparatus, such as valve prolapse, significant calcification of leaflets or annulus, ruptured chordae and concomitant mitral stenosis. We excluded patients with prior mitral valve intervention from this study, but patients with concomitant procedures besides AVR and mitral valve surgery, such as coronary artery bypass surgery (CABG), tricuspid repair, ascending aorta replacement and aortic root enlargement (ARE), were included.

The patient characteristics, including preoperative echocardiographic findings, are summarized in Table 1. The majority of patients (71.7%) had important aortic valve stenosis, either isolated or as mixed lesions.

Patients in Group A were significantly younger and had higher prevalence of atrial fibrillation, lower ejection fraction and trans-aortic gradients, higher MR severity (mean MR: 3.2 vs 2.8) and higher pulmonary artery pressure. Additionally, left chamber dimensions were statistically greater in this group [left ventricle (LV) (diastolic/systolic) – $67.3 \pm 9.6/48.6 \pm 9.8$ vs $58.8 \pm 8.8/40.5 \pm 9.9$ mm; left atrium (LA) – 50.6 ± 7.8 vs 47.0 ± 7.7 mm].

Group B patients were predominantly female and had higher incidence of coronary disease and hypertension ($P < 0.05$).

Echocardiographic analysis

All patients had a preoperative transthoracic echocardiogram (TTE) before AVR and 86% had an intraoperative two-dimensional transoesophageal echocardiogram (TEE).

The standard TTE included M-mode, two-dimensional, spectral and colour Doppler, obtaining the usual planes (long and short parasternal axes, apical 3-, 4- and 5-chamber views). Anatomical and Doppler measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [14, 15], to analyse the parameters associated with the aortic valve (maximum and mean gradients, and valve area estimated from the continuity equation, as well as the presence or absence of aortic regurgitation). The morphology and function of the mitral valve and the presence and degree of left ventricular hypertrophy, systolic function and pulmonary systolic pressure, when they could be estimated, were also analysed. Although quantitative assessment of the degree of MR has

Table 1: Preoperative characteristics

	Group A	Group B	P-value
Baseline characteristics			
Age (years)	64.4 ± 10.5	68.6 ± 12.1	0.006
Male sex	71 (75.5%)	90 (55.9%)	0.002
Body surface area (m ²)	1.72 ± 0.16	1.67 ± 0.21	0.081
NYHA III–IV	67 (71.3%)	98 (60.9%)	0.093
Chronic atrial fibrillation/flutter	30 (31.9%)	31 (19.3%)	0.022
Hypertension	40 (42.6%)	103 (64.0%)	0.001
Diabetes mellitus	13 (13.8%)	21 (13.0%)	0.859
COPD	13 (13.8%)	20 (12.4%)	0.747
Coronary disease	16 (17.0%)	48 (29.8%)	0.023
Previous myocardial infarction	4 (4.3%)	12 (7.5%)	0.310
Previous stroke/TIA	3 (3.2%)	10 (6.2%)	0.290
Carotid artery disease	5 (5.3%)	21 (13.0%)	0.049
Renal failure	11 (11.7%)	11 (6.8%)	0.181
Aortic stenosis	48 (51.1%)	131 (81.4%)	0.001
Echocardiographic findings			
Mitral regurgitation (grade)	3.3 ± 0.5	2.8 ± 0.3	0.001
LA diameter (mm)	49 ± 7	47 ± 8	0.008
LV end-diastolic dimension (mm)	67 ± 9	59 ± 9	0.001
LV end-systolic dimension (mm)	48 ± 10	40 ± 10	0.001
IVS (mm)	11 ± 2	12 ± 3	0.041
LVPWT (mm)	10 ± 2	11 ± 2	0.066
Ejection fraction (%)	48 ± 17	56 ± 18	0.004
Shortening fraction (%)	28 ± 8	32 ± 10	0.002
LV dysfunction (ejection fraction <45%)	42 (45%)	36 (22%)	0.001
Peak aortic gradient (mmHg)	70 ± 30	82 ± 33	0.015
Mean aortic gradient (mmHg)	51 ± 21	55 ± 24	0.259
Pulmonary hypertension	26 (28%)	27 (17%)	0.039

NYHA: New York Heart Association; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; TIA: transient ischaemic attack; LA: left atrium; LV: left ventricle; IVS: interventricular septum; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness. Significant variables ($P < 0.05$) are in bold.

recently become part of our clinical practice, over the course of the entire study period MR grading was determined semiquantitatively. Hence, to be consistent with follow-up echocardiography reports, the severity of MR was graded as none (0), trivial (1+), mild (2+), moderate (3+) and severe (4+).

For the purpose of this work, MR grading derived from the TTE was taken as the baseline, in order to standardize the preoperative quantification of MR and to avoid the influence of variable loading conditions produced by mechanical ventilation and anaesthesia, which might have had resulted in the underestimation of MR with pre-bypass TEE. However, there were few discrepancies regarding the MR grade between the two exams and, in several patients, the decision to intervene or not on the mitral valve was made intraoperatively after the TEE.

Postoperative echocardiographic assessment was undertaken in two distinct periods: early phase, during the first month after surgery (mostly discharge echocardiograms) and long term (at least 9 months after AVR). We evaluated 326 postoperative echocardiograms, and 69% of the patients who were alive at the closure of the study had a late follow-up echocardiogram. The mean follow-up echocardiogram time was 4.12 ± 2.7 (range, 0.75–10.4 years).

A patient was considered to have persistent MR (at discharge or late follow-up) when the severity of MR was unchanged or worsened after surgery.

Operative technique and data

The operative technique was standard for all patients and included cardiopulmonary bypass with mild hypothermia (28–30°C) and intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia, either in the aortic root or directly in the coronary ostia. A 'hockey-stick' incision in the ascending aorta was done for AVR, and a left atriotomy, posterior to the interatrial groove, was performed for mitral valve surgery. For replacement of the ascending aorta, the patients were cooled to 24–26°C, and a brief period (5–8 min) of hypothermic circulatory arrest was admitted to perform an open distal anastomosis.

A particular effort was made to insert a large valve prosthesis (minimum size, 21 mm; mean size, 23 ± 1.6 mm), by aortic transannular enlargement, to avoid patient–prosthesis mismatch, particularly in patients with a small aortic annulus. A septal myectomy was performed whenever faced with a bulged asymmetric hypertrophic septum. The technique of ARE and the modified DeVega have been described in previous reports [16, 17].

Aortic valve bioprostheses were more frequently implanted in Group B (59 vs 41.5%), as might have been expected given the age distribution (Table 2). There were no significant differences between groups regarding associated procedures, except for transannular root enlargement, which was more frequent in Group B (P = 0.013).

Mitral valve surgery consisted of mitral repair in the majority of patients (96%). Posterior suture annuloplasty (modified Burr/Paneth) was done in three-quarters of the patients (77.6%). In the remainder, a complete rigid ring (Carpentier-Edwards

Physio) was implanted. Additional procedures were done on the mitral valve in 6 patients.

Data collection, follow-up and outcome events

All preoperative data, including clinical and echocardiographic findings, operative reports and postoperative records, including intensive care unit information and complications, were recorded prospectively in a dedicated database by the surgeon performing the procedure and reviewed by two observers (G.C. and P.C.).

Follow-up information was collected during a 3-month period. This was done through a mailed questionnaire or by a telephone interview with surviving patients, family members or the patient's personal physician, and included information about the level of activity, current symptoms, and occurrence of late cardiac and non-cardiac events.

Echocardiographic follow-up was obtained by querying the institutional echocardiographic database (Cardiology Department), patient records and correspondence from referring cardiologists. The total duration of follow-up for the entire cohort was 1076 patient-years (range, 0–11.4 years), with a mean follow period of 4.48 ± 2.93 years, and was complete for 95% of the patients.

Mortality and morbidity are reported according to the 'Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions' [18]. Early mortality was defined as death in hospital or within 30 days, and late mortality was defined as death occurring beyond this period.

Freedom from reoperation, major bleeding, endocarditis, thromboembolism and congestive heart failure (CHF) symptoms were assessed. A composite outcome (major adverse valve-related events—MAVEs) composed of valve-related mortality (sudden, unexplained death included), all valve-related morbidity and the need for new permanent pacemaker or defibrillator within 14 days after the valve intervention was considered.

In the interest of most precisely assessing the impact of AVR on secondary MR, survival and event-free survival were further analysed in a subgroup from which we excluded patients with significant coronary artery disease (CAD; if ≥50% narrowing of ≥1 coronary artery was present) who underwent CABG and with previous myocardial infarction. This subset of patients was case-matched for age (±5 years), sex (exact match) and LV function (±10%) and was constituted of 62 patients in each group (with or without mitral valve surgery).

Table 2: Perioperative outcomes

	Group A (%)	Group B (%)	P-value
Operative data			
CBP time (min)	87.5 ± 20.7	69.9 ± 18.6	0.001
Aortic clamp time (min)	59.7 ± 13.9	42.7 ± 11.5	0.001
Concomitant procedures			
CABG	10 (10.6%)	25 (15.5%)	0.274
Tricuspid modified De Vega	9 (9.6%)	7 (4.3%)	0.097
Ascending aorta replacement	6 (6.4%)	11 (6.8%)	0.890
Tailoring aortoplasty	2 (2.1%)	7 (4.3%)	0.354
Root enlargement	3 (3.2%)	20 (12.4%)	0.013
Septal myectomy	16 (17.4%)	87 (54.0%)	0.001
Mitral valve surgery			
Posterior annuloplasty	71 (75.5%)		
Complete annuloplasty	19 (20.3%)		
Valve replacement	2 (2.1%)		
Other	2 (2.1%)		
Aortic surgery			
Stented bioprostheses	39 (43.3%)	95 (60.5%)	0.009
Mechanical valves	51 (56.7%)	62 (39.5%)	0.009
Other	4 (4.2%)	4 (4.2%)	0.500
Morbidity and mortality			
Hospital mortality	1 (1.1%)	0 (0%)	0.190
Reoperation for bleeding	3 (3.2%)	1 (0.6%)	0.111
Inotropic support	18 (19.1%)	30 (18.6%)	0.919
New-onset atrial fibrillation	26 (27.7%)	60 (37.3%)	0.117
New pacemaker implantation	5 (5.3%)	6 (3.7%)	0.546
Pulmonary infection	2 (2.1%)	7 (4.3%)	0.354
Stroke	2 (2.1%)	4 (2.5%)	0.856
Acute kidney injury	18 (19.1%)	18 (11.2%)	0.078

CPB: cardiopulmonary bypass; CABG: coronary artery bypass grafting.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as mean ± standard deviation and compared by Student's *t*-test. The values obtained from pre- and postoperative data were compared by the paired *t*-test. Categorical variables were reported as percentages and were compared using the χ^2 test. Actuarial survival and event-free survival were plotted using the Kaplan–Meier method, and the two groups were compared using log-rank analysis. Multivariate analysis to identify the risk factors for survival was performed using Cox regression models. Univariate and multivariate predictors for persistent MR were identified using logistic regression models. Criteria for entry and retention into multivariable models were set at the 0.1 and 0.05 confidence level, respectively. Logistic regression models were subjected to 1000

bootstrap replications; 95% confidence intervals (CIs) and *P*-values were derived from the 1000 replications.

The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit χ^2 for this model was 8.0 (*P* = 0.873).

Statistical significance was defined as a two-tailed probability value of *P* < 0.05.

The data were analysed using the statistical package program SPSS (version 19, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Cardiopulmonary bypass and cross-clamp times were appreciably longer in Group A (87.5 ± 20.7 vs 69.9 ± 18.6 min and 59.7 ± 13.9 vs 42.7 ± 11.5 min, respectively, *P* < 0.001). Nevertheless, it did not have an impact on early mortality (*P* = 0.19). Only 1 patient died (Group A, 1.1%), from severe respiratory failure. There was also no difference in hospital morbidity and the length of hospital stay between groups (*P* = 0.61).

Survival and event-free survival

Overall survival at 1, 5 and 10 years was 93.0 ± 2.8 , 84.2 ± 4.2 and $76.7 \pm 5.7\%$, respectively, for Group A, and 98.7 ± 0.9 , 79.6 ± 4.2 and $66.6 \pm 8.9\%$, respectively, for Group B. Figure 1 depicts both survival curves; there was no significant statistical difference (*P* = 0.44). Yet, it is possible to see some divergence between groups from 5 years after surgery.

Univariate predictors of late mortality included increased age, CAD, chronic renal failure (CRF—defined as a preoperative creatinine level >2.0 mg/dl), previous history of cerebrovascular accidents [cerebrovascular accident (CVA) and transient ischaemic attack], permanent atrial fibrillation (AF), low output syndrome after surgery (inotropic support >24 h, mechanical circulatory support), pacemaker implantation during hospitalization, anticoagulant medication on discharge and early MR persistence. Patients with predominant aortic valve stenosis were somewhat benefited, with regard to late survival, on univariate

analysis; nevertheless, this was not confirmed by multivariate analysis.

Only CAD, history of CVA, permanent AF, CRF and MR persistence emerged as independent predictors for overall mortality (Table 3). Patients who showed persistent MR early after surgery had severely compromised long-term survival (Fig. 2). This was the most powerful independent predictor for late mortality [hazard ratio (HR): 4.9; *P* = 0.001].

Freedom from valve-related events (Fig. 3) was also comparable between groups (*P* = 0.91). However, 24 (18.2%) patients from Group B had important congestive heart failure symptoms [New York Heart Association (NYHA) III–IV] against 7 (11.1%) patients from the mitral valve surgery group. Eight patients were reoperated during the study period, though only 2 underwent mitral valve surgery and both were from Group A (early mitro-aortic endocarditis and late mitral repair failure 9 years after surgery).

It is important to stress that the option not to intervene on the mitral valve did not come out as a risk factor for overall survival and event-free survival, in both uni- and multivariable analyses. Even after adjusting both groups for age, LV function, NYHA and gender, we could not find differences in late mortality or valve adverse events, but early MR persistence was an important risk factor for survival.

Postoperative mitral regurgitation (early and late mitral regurgitation persistence analyses)

The prevalence of secondary MR >2+ in the context of AVR in our population was 7.6%.

Immediate improvement of MR severity was, as expected, more noticeable in patients who had mitral valve surgery (Group A). Nevertheless, the early echocardiogram revealed improvement of the MR grade in nearly 82% of patients from Group B (vs 99% from Group A). Eighteen (18%) patients had persistent MR at discharge. Over time, there was an increase in the severity of MR, with 32 (32.6%) patients from Group B showing persistent MR during late follow-up against 8 patients from Group A (17.7%; *P* = 0.045).

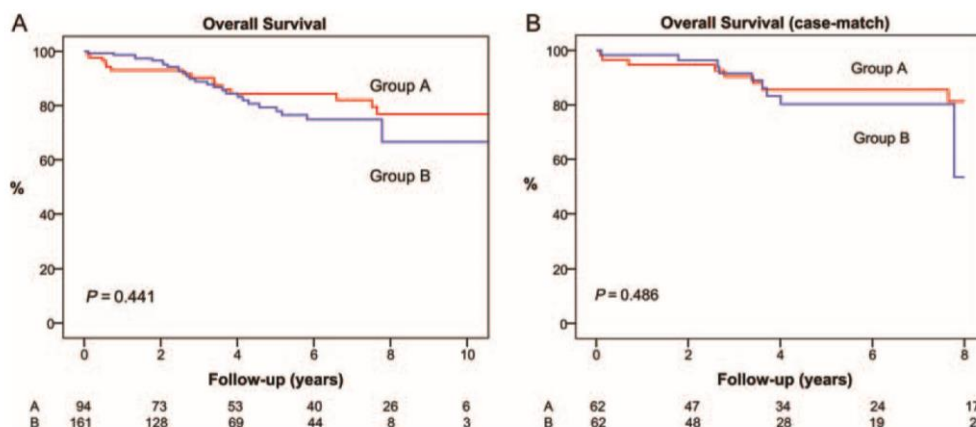


Figure 1: Overall survival of patients with secondary MR >2+ submitted to AVR, with (Group A) or without (Group B) concomitant mitral valve surgery. (A) represents the overall survival in the study population and (B) describes the overall survival in a subgroup analysis, case-matched for age, gender, LVEF and NYHA excluding patients with significant CAD. There was no difference in the overall survival in both analyses (*P* > 0.05).

Table 4 shows the independent predictors of persistent MR at early and medium-to-long-term follow-up. Univariate predictors for persistent MR early after surgery included preoperative AF,

aortic stenosis, higher preoperative aortic gradients, absence of mitral valve surgery, ARE and postoperative usage of inotropes. By multivariate analysis, only the absence of mitral surgery, ARE and postoperative inotrope support remained significant. Preoperative AF almost reached statistical significance ($P = 0.056$).

Predictors of persistent MR at the time of late follow-up by univariate analysis included AF at discharge, acute renal failure during hospitalization, larger left atrial size and higher MR grade at discharge. In multivariate analysis, however, only the latter and AF emerged as independent risk factors for persistent MR. The left atrial size came close to reaching statistical significance ($P = 0.053$).

Table 3: Independent predictors for late mortality

Variable	HR	95% CI	P-value
CAD	2.97	1.32-6.70	0.009
Previous stroke/TIA	3.25	1.04-10.10	0.041
Permanent AF	2.74	1.24-6.06	0.013
CRF	3.01	1.22-7.40	0.016
MR persistence	4.90	1.92-12.60	0.001

CAD: coronary artery disease; TIA: transient ischaemic attack; AF: atrial fibrillation; CRF: chronic renal failure; MR: mitral regurgitation; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

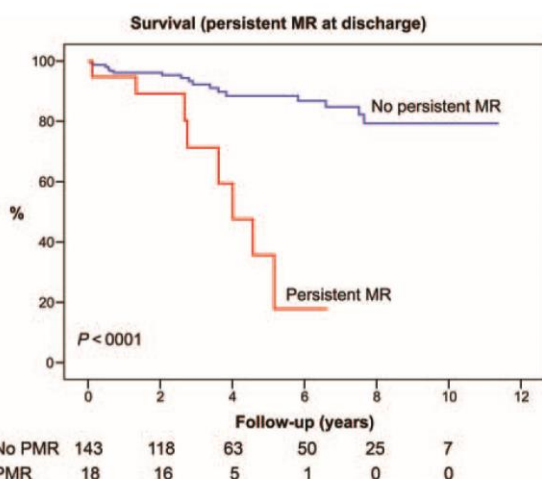


Figure 2: The probability of survival in patients with persistent MR early after AVR. Patients with persistent MR at discharge showed a significant decrease in long-term survival compared with those who exhibit improvement in the MR grade after AVR. Persistent MR was an independent predictor for worse survival (HR: 4.9; 95% CI 1.92-12.60, $P = 0.001$).

Cardiac remodelling

Both groups experienced significant reverse cardiac remodelling, but this effect was more evident in the group that had mitral surgery (Table 5). Regarding left ventricular remodelling, patients from this group had a mean decrease in LV dimensions (diastole/systole) of 11.1 ± 9.1 and 7.1 ± 9.4 mm, respectively ($P < 0.001$). The decrease was also significant, but less important in Group B (5.4 ± 9.1 and 2.4 ± 9.1 mm, $P = 0.020$). The mean reduction of the left atrial size was 3.4 ± 8.8 ($P < 0.001$) and 2.1 ± 8.4 mm ($P = 0.022$) for Groups A and B, respectively.

Group B showed a greater decrease in LV hypertrophy, but this was not significant. Group A patients demonstrated a steep decline of the pulmonary artery pressure late after surgery with a mean reduction of 16.3 ± 17.9 (vs 7.6 ± 16.9 mmHg; $P < 0.001$). Both groups exhibited recovery of LV function (improvement in the mean ejection fraction), although this was not statistically significant.

DISCUSSION

Moderate MR in patients with aortic valve disease is often not corrected at the time of AVR because concomitant MR, particularly secondary or ischaemic MR, is expected to decrease after AVR. Ventricular hypertrophy and/or dilatation commonly exist in patients with aortic stenosis or regurgitation and may result in MR. Secondary MR of varying degrees has been reported in up

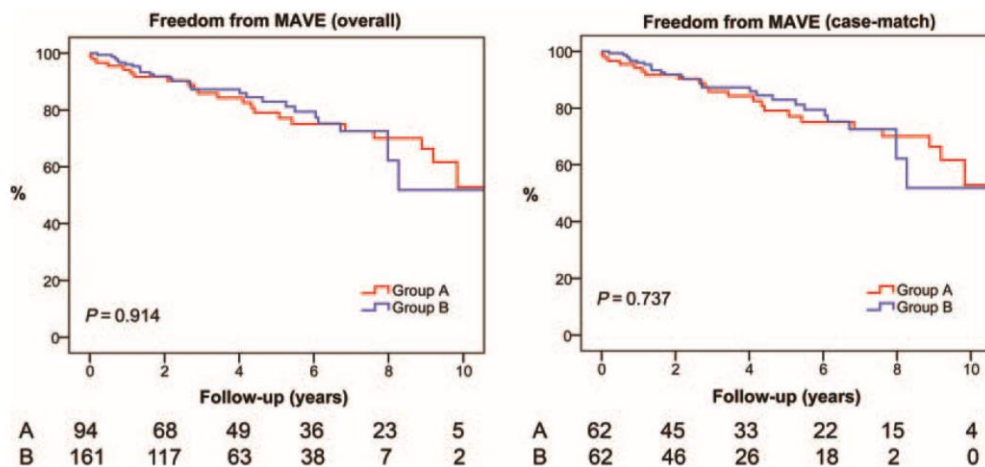


Figure 3: Survival free from major adverse-valve related events (MAVE) in the study population and in a case-matched subgroup. No statistical significance was found between groups.

to 75% of patients undergoing AVR [2]. In our series, the incidence of secondary MR >2+ in the context of AVR was 7.6%.

To our knowledge, our study is the first to analyse the outcomes of 'pure' secondary MR, excluding ischaemic and dilated cardiomyopathy MR, in the context of severe aortic valve disease, comparing patients with or without concomitant mitral valve surgery. There is only one recent report (from Pai and Varadarajan [19]) that made this type of comparison, but only in patients with aortic regurgitation and including MR other than secondary aetiology. We tried to evaluate whether the decision to intervene or not on the mitral valve significantly influenced long-term outcomes and to determine which patients would benefit the most from a conservative approach or from double valve surgery.

There are several important findings from this study that deserve discussion. First, patients who were submitted to mitral valve surgery were younger, more symptomatic and had altered cardiac parameters suggestive of a more chronic disease, such as pulmonary hypertension, LV dysfunction and left atrial and ventricular dilatation.

Secondly, the majority of patients (96%) who needed concomitant mitral valve surgery for secondary MR had mitral valve repair with clearly demonstrated benefits [20]. Only 1 patient had significant persistent MR at discharge and another required reoperation for mitral repair failure 9 years after surgery. Double valve surgery did not result in an increased operative risk—only 1 patient died during hospitalization (1.1%)—or in perioperative complications, compared with isolated AVR.

Some groups identified the severity of preoperative MR as a risk factor for the 30-day mortality following AVR [21]; however, this was disputed by others [5–7, 12]. In a very recent meta-analysis, Harling *et al.* [22] revealed a statistically significant increase in the 30-day mortality in patients with moderate preoperative MR when compared with nil-mild preoperative MR, as well as significantly worse 3- and 5-year survival rates in those patients with moderate-severe MR. Additionally, a current report evaluated the outcomes of patients with moderate to severe MR undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI) these patients showing a higher early, but not late, mortality rate [23]. In our study, the presence of MR did not have an impact on early mortality, and standard AVR without mitral surgery carried a very low surgical risk.

Thirdly, intervention on the mitral valve did not influence the overall survival and the event-free survival, even after adjusting for important variables. Others reported similar results, with no difference in survival in a case-matched comparison of patients with mild vs moderate MR at the time of AVR [5, 7]. However, one should be cautious when analysing our long-term results, because the number of patients at risk at late follow-up (8–10 years) was relatively low. Yet, the survival curves from the two groups diverged after 5 years following AVR, with 10-year survival rates of 77 and 67% for Groups A and B, respectively. But in the abovementioned recent review, the authors found that the 10-year mortality was not significantly affected by preoperative MR severity when only secondary MR was considered.

On the other hand, Barreiro *et al.* [21] found moderate MR to be an independent predictor of late mortality in elderly patients undergoing AVR, though patients with organic or ischaemic mitral disease constituted almost half of their study population. Interestingly, in the study of Ruel *et al.* [6], secondary MR >2+ *per se* had no independent adverse effect on late mortality in patients with either aortic stenosis or insufficiency. Nevertheless, the presence of secondary MR >2+ resulted in a higher risk of a composite CHF outcome (CHF symptoms, CHF death or mitral valve repair/replacement), if it was associated with certain factors, such as left atrial size >5 cm, preoperative peak and mean aortic gradient <60 and <40 mmHg, respectively, or chronic AF. In our study, patients from Group B were more symptomatic and in a higher NYHA class than patients who had mitral valve surgery (18.2 vs 11.1%).

We identified several independent risk factors for mortality common to other studies [5, 6, 21], such as CAD, history of CVA, permanent AF and CRF, but what was a novelty in our work was

Table 4: Independent predictors for persistent MR at early and late follow-up

Variable	OR	95% CI	P-value
At early FU (discharge)			
Aortic root enlargement	1.53	0.13–3.11	0.006
Inotropic support	1.34	0.20–2.83	0.012
No mitral surgery	2.81	1.16–20.30	0.009
At medium-long-term FU			
Atrial fibrillation	2.65	1.02–6.88	0.044
MR degree at discharge	1.92	1.19–3.09	0.007

FU: follow-up; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Table 5: Preoperative vs postoperative echocardiographic changes (long term)

Variables	Group A			Group B		
	MD	95% CI	P-value	MD	95% CI	P-value
LA (mm)	3.42	0.49–5.33	<0.001	2.16	0.31–4.01	0.022
LVED (mm)	11.06	8.23–13.9	<0.001	5.44	3.55–7.32	< 0.001
LVES (mm)	7.11	3.99–10.24	<0.001	2.40	0.38–4.42	< 0.001
IVS (mm)	0.02	–1.18–1.24	0.962	0.57	–0.23–1.37	0.161
Aortic gradient	48.70	37.43–59.96	<0.001	56.3	48.57–64.09	< 0.001
LVEF (%)	–2.81	–13.41–8.42	0.625	–7.09	–15.69–0.03	0.096
PAP	16.25	8.66–23.82	<0.001	7.6	3.11–12.09	0.001

MD: mean difference; CI: confidence interval; LA: left atrium; LVED: left ventricular end-diastolic diameter; LVES: left ventricular end-systolic diameter; IVS: interventricular septum; LVEF: left ventricular ejection fraction; PAP: pulmonary artery pressure.

the striking impact of the early persistence of MR on the overall mortality. Patients who showed persistent MR early after AVR had their survival significantly reduced (HR = 4.9, $P = 0.001$). For this reason, these patients ought to be followed closely and if MR persists over time, they should probably be sent for earlier rather than late mitral surgery.

The majority of patients from Group B (82.2%) exhibited improvement in the MR grade early after surgery as well as in the long term (67.3%). This finding was consistent with other studies [22] and reveals a relatively benign course regarding the evolution of secondary MR when a conservative approach is chosen. Apparently, the prognosis is worse with aetiologies other than secondary MR. Eynden *et al.* [9] found the aetiology of MR to be a significant prognostic factor for the improvement in MR and described little improvement in patients with rheumatic and myxomatous valves, suggesting that concomitant mitral valve surgery should be strongly considered in those cases.

In our population, the persistence of MR at discharge was influenced by the surgical strategy (no mitral intervention), associated procedures (ARE) and inotropic support, which means that the involution of MR may take some time. Late persistence of MR was heavily influenced by the degree of MR soon after AVR and AF. The latter, in addition to being an independent predictor of long-term persistent MR (odds ratio: 2.6; $P = 0.044$), and almost reaching statistical significance for persistent MR also at discharge ($P = 0.056$), was also associated with poor survival (HR: 2.7; $P = 0.013$). Recently, Matsumura and Gilinov also found that the presence of long-term AF and that of a mitral valve tenting area were independent predictors of postoperative MR severity. This underscores the importance of and a growing trend towards aggressive treatment of this pathology [24].

Finally, AVR was associated with significant reverse cardiac remodelling regardless of mitral valve surgery being performed. Nevertheless, the degree of improvement was greater in those who had mitral surgery, most likely as a consequence of the larger preoperative atria and ventricles of patients in Group A, which together with the decrease of volume overload caused by the reduction in the MR would imply a more significant reduction of the left cavities. Cardiac remodelling and improvement of MR after surgery go hand in hand. Unger *et al.* [25] documented that the decrease in MR observed in most patients after AVR was associated with the magnitude of acute left ventricular reverse remodelling.

STUDY LIMITATIONS

In the absence of precise guidelines, during the study period, the decision to operate on the mitral valve was randomly made, mostly depending on the surgeon's 'feeling'. The lack of homogeneity between groups could account for differences in outcomes. We tried to reduce those discrepancies by performing a case-match analysis. As an observational study, it is subject to selection and treatment bias and, despite the use of *a priori* specified end points and covariates, it is possible that unidentified confounders may have influenced the results.

Another limitation of our study is the incomplete echocardiographic follow-up (69%), even though it is consistent with the reported medium to long-term echocardiographic follow-up in the literature (42–100%). Patients who underwent echocardiography were demographically similar to those who did not; however, there is always the possibility of a sampling bias.

Since this was a long study period and quantitative methods for MR quantification have been applied only recently, this precluded its use in order to standardize the preoperative with the postoperative MR grade evaluation.

Despite these weaknesses, this is a relatively large study with an echocardiographic follow-up in more than two-thirds of patients, which provided valid information regarding survival and persistent MR over time.

CONCLUSIONS

Secondary MR in the context of AVR can be treated with a high rate of mitral repair and with low mortality and morbidity. Annuloplasty techniques seem to be adequate, with equivalent good results in the long term. Patients who had concomitant mitral valve surgery had similar survival rates compared with those without, even after a case-match comparison, but the latter were more symptomatic and had a lesser degree of overall cardiac remodelling.

The great majority of patients with secondary MR can expect to improve their degree of MR early after isolated AVR and approximately 67% maintain their improvement in the medium to long term. Patients who do not improve or have an important degree of MR by the first month after AVR are at risk of having significant persistent MR in the future and have severely compromised survival, and hence should be closely followed and referred to mitral valve surgery early.

Patients in AF are also at risk for decreased survival and of persistent MR over time; therefore they should have their mitral valve repaired simultaneously during the AVR procedure and have AF ablation, if indicated.

In conclusion, the question of whether moderate secondary MR should be addressed at the time of AVR is yet to be fully answered and, almost certainly, only a randomized controlled trial could, finally, give a definitive answer.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993;72:1074–6.
- [2] Moazami N, diodato MD, Moon MR, Lawton JS, Pasque MK, Herren RL *et al.* Does secondary mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg* 2004;19:444–8.
- [3] Harris MH, Malenka DJ, Haney MF, Jayne JE, Hettleman B, Plehn JF *et al.* Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1997;80:741–5.
- [4] Rankin JS, Hammill BG, Ferguson JTB, Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER *et al.* Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:547–57.
- [5] Wan CKN, Suri RM, Li Z, Orsulak TA, Daly RC, Schaff HV *et al.* Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement: is concomitant mitral valve repair necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:635–40.
- [6] Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation* 2006;114(Suppl 1):I541–6.
- [7] Absil B, Dagenais F, Mathieu P, Metras J, Perron J, Baillet R *et al.* Does mitral regurgitation impact early or mid-term clinical outcome in patients undergoing isolated aortic valve replacement for aortic stenosis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:217–22.

- [8] Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, García-Pinilla JM, Melero JM, Porras C *et al.* Incidence, associated factors and evolution of non-severe secondary mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:62–6.
- [9] Eynden FV, Bouchard D, EL-Hamamsy I, Butnaru A, Demers P, Carrier M *et al.* Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1279–84.
- [10] Wainsbren EC, Stevens LM, Avery EG, Picard MH, Vlahakes GJ, Agnihotri AK. Changes in mitral regurgitation after replacement of the stenotic aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2008;86:56–63.
- [11] Matsumura Y, Gilinov AM, Toyono M, Oe H, Yamano T, Takasaki K *et al.* Echocardiographic predictors for persistent secondary mitral regurgitation after aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2010;106:701–6.
- [12] Takeda K, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Shudo Y *et al.* Impact of untreated mild-to-moderate mitral regurgitation at the time of isolated aortic valve replacement on late adverse outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1033–8.
- [13] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1–S44.
- [14] Shiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria M, Devereaux R, Feigenbaum H *et al.* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–67.
- [15] Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster M, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA *et al.* American Society of Echocardiography recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1279–84.
- [16] Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Aortic root enlargement does not increase the surgical risk and short-term patient outcome? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:441–7.
- [17] Antunes MJ, Girdwood RW. Tricuspid annuloplasty: a modified technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:676–8.
- [18] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL *et al.* Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:523–8.
- [19] Pai RG, Varadarajan P. Prognostic implications of mitral regurgitation in patients with severe aortic regurgitation. *Circulation* 2010;122(Suppl 1):S43–7.
- [20] Gillinov MA, Blackstone EH, Cosgrove DM, White J, Kerr P, Marullo A *et al.* Mitral valve repair with aortic valve replacement is superior to double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1372–87.
- [21] Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, Williams JA, Bonde PN, Chan V *et al.* Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and secondary outcome. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):1443–7.
- [22] Harling L, Saso S, Jarral Oa, Kourliouros A, Kidher E, Athanasios T. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with concomitant mitral regurgitation: should the mitral valve be dealt with? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1087–96.
- [23] Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L *et al.* Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2068–74.
- [24] Poynter JA, Beckman DA, Abarbanell AM, Herrmann JL, Manukyan MC, Weil BR *et al.* Surgical treatment of atrial fibrillation: the time is now. *Ann Thorac Surg* 2010;90:2079–86.
- [25] Unger P, Plein D, Camp GV, Cosyns B, Pasquet A, Henrad V *et al.* Effects of valve replacement for aortic stenosis on mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2008;102:1378–82.

APPENDIX. CONFERENCE DISCUSSION

Dr H. Vanermen (Aalst, Belgium): As we all know, to go back to the mitral valve when there is an aortic valve prosthesis in place is particularly awkward. This presentation doesn't give us a definitive answer, and I wonder whether you should be more firm in your conclusions. It is nice to know that in the majority of cases MR will get better, but I think it's poor

consolation as it doesn't give the right lesson as to whether we should do something at the time of surgery, particularly because you showed the evidence that some patients will have a hard time just to survive in the immediate postop period with their residual MR. At least you taught us to prepare in the event of atrial fibrillation, which is very important in case of pulmonary hypertension.

Do you have any clue as to why you repaired fewer mitral valves in female patients? Is there any bias involved there because the atria are smaller and the intervention is probably more difficult, and as the longer cross-clamp times with mitral valve repair do not induce higher postop mortality?

As you nicely stated during your conclusions, patients who do not improve or have an important degree of MR by the first month, should be closely followed or referred for mitral valve surgery, which is going to be extremely awkward. I think we are allowed to be more aggressive.

My third question is what to do in the case of TAVI, because we know that in TAVI we haven't got a clue whether mitral regurgitation is going to get better, yes or no.

Dr Coutinho: Regarding the first question of repairing fewer female patients, I think you cannot put it in that way, because female patients predominated in the group without mitral surgery, but they were older patients and probably the component of MR was less important. Concerning the longer clamping times for the procedure, they did not take so long. I think it was a mean cross-clamping time of 65 min. So it was not so long for performing an aortic valve replacement and the mitral valve repair. Furthermore, it did not have an impact on the surgical mortality, because only one patient died.

Regarding the third question, the persistence of MR at discharge, I think you pointed it out very well, because those patients had severely compromised survival. It means that probably we didn't treat those patients well. Probably those patients should have their mitral valve repaired during the first operation, because the hazard ratio was 4.9, and an important number of those patients died soon after. Therefore we should be more aggressive towards the target of not having an important degree of persistent MR at discharge.

Regarding TAVI, an important study was published this year that showed that in the case of TAVI, MR severity was related to a dismal prognosis. Consequently those patients should have their mitral valve repaired because they could die after the procedure. But in the long term, they acknowledged that MR had no impact on survival, so it's difficult to answer that question. But I think it's a very important issue, because TAVI procedures are increasing and we know that surgical patients are getting older, degenerative mitral disease obviously will increase, the functional mitral valve disease in this case will also increase, so I think we have to answer that question.

Dr F. Casselman (Aalst, Belgium): A suggestion. Maybe there is a place for a surgical MitraClip through the aortic valve.

Dr Coutinho: Yes. Probably. I agree completely with you.

Dr K. Sarkar (Calcutta, India): I have just one comment. I think your 5-year survival curves were different. I don't know what your parameters were, but the survival curves in Group A and B at 5 years did look different.

Dr Coutinho: They were different. From five years after surgery, we could see some divergence of the curves. The 10-year survival in the overall population was 76% for Group A, namely patients who had mitral surgery done, and 67% for patients without mitral surgery. However, we couldn't find statistical significance.

Dr E. Mostafa (Cairo, Egypt): Ours is probably a similar population to that in Portugal. I have a comment and a question. Briefly, the most important part of the results are those relating to the combined obstructive lesions, the aortic stenosis and mitral stenosis. My question is, how does the aortic annulus or the aorto-ventricular continuity affect your results? I mean, does the small aortic valve annulus really affect the outcome of this mild or moderate mitral regurg?

Dr Coutinho: Well, I don't have a clear response to that. But when we performed aortic root enlargement, it was associated with persistent MR at discharge. But at late follow-up we couldn't find that effect. So probably there will be an involution of MR during the time period. I don't know.

Dr Casselman: Given your results that the persistence of MR in the post-operative period has some negative influence, did you change your practice or is your attitude still the same towards it?

Dr Coutinho: I think we should be more aggressive in case of atrial fibrillation. Patients with previous atrial fibrillation will probably have mitral persistence over time and at discharge (almost reach statistical significance). So we should be more aggressive.

One message that we tried to communicate with this study was if you have a patient with aortic stenosis, moderate MR and in atrial fibrillation, we should operate on the mitral valve because we probably will get persistent

G.F. Coutinho *et al.* / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery

MR during follow-up. As the survival curve showed, patients with atrial fibrillation also have a dismal prognosis. So we should be aggressive probably towards mitral repair and probably atrial fibrillation if indicated.

Dr S. Livesey (Southampton, UK): We're talking about secondary mitral regurgitation here. Now, when we're dealing with the ischaemic population, we understand quite clearly now that the severity of MR that we see in degenerative is not the same as the severity of MR we see in ischaemic patients, and a much smaller degree of MR has a much greater significance. Do you think this group of patients follow that type of secondary MR, or do you

think we can use the same criteria for judging MR that we use in degenerative valve disease?

Dr Coutinho: I think the problem is different. There is an important study that showed that if you have degenerative disease or rheumatic disease and you have a problem on the aortic valve, the question is completely different, and you should operate on the mitral valve because that mitral valve would not recover its function after the surgery. Regarding ischaemic MR, we don't have an answer on that, because we excluded patients with coronary artery disease from this study.

Capítulo 6

CONCLUSÕES FINAIS

Notas Introdutórias

A cirurgia valvular mitral sofreu mudanças importantes nestes últimos vinte anos que decorreram, não só da evolução tecnológica, mas também das transformações epidemiológicas ocorridas durante o mesmo período de tempo.

O interesse crescente na válvula mitral reflecte a sua importância no funcionamento cardíaco e as suas particularidades anatómicas e funcionais fazem dela uma “válvula única”.

O conhecimento médico deve estar alicerçado, em primeira instância, nas suas bases fisiopatológicas. Por conseguinte, os estudos realizados para avaliação dos diversos constituintes do aparelho valvular mitral foram fulcrais para o correcto entendimento funcional da válvula e para a sua integração nos diversos processos patológicos que a atingem. O papel do *annulus* mitral, na dinâmica do funcionamento valvular (abertura e encerramento), é o paradigma da transposição do conhecimento da fisiologia para a actividade clínica. Foram inúmeros os trabalhos^{78,81,294} que se debruçaram sobre esta estrutura e permitiram refutar ideias pré-concebidas, como a da ausência da dilatação da distância inter-trigonal aquando do seu alargamento.^{295,296} O reconhecimento da dilatação desta área teve como consequência prática, na actualidade, a utilização de anéis protésicos completos, na maioria da patologia mitral (degenerativa, isquémica, funcional), ao invés de anéis parciais.

O desenvolvimento dos meios imagiológicos de diagnóstico, desde a ecocardiografia até à ressonância magnética nuclear, contribuíram, de forma cabal, para a compreensão do aparelho valvular mitral. O dizer-se que “uma imagem vale mais que mil palavras” nunca fez tanto sentido: a visualização, cada vez mais precisa e nítida, de todos os componentes da válvula e a sua interacção e interrelação com as demais estruturas cardíacas permitiram dar um passo gigantesco no nosso conhecimento acerca da válvula mitral.

Em relação ao ecocardiograma, poder-se-á considerar como o “estetoscópio actual do cardiologista”, pois tornou-se num exame tão banal que a sua presença no quotidiano clínico é dada como ponto assente. Esta transformação também sucedeu na cirurgia cardíaca e, mais propriamente, na cirurgia valvular mitral. Um serviço que deseje atingir um nível elevado de “expertise” na reparação valvular mitral tem que investir nestes

meios de diagnóstico para poder avaliar correctamente os resultados cirúrgicos. A realização peri-operatória de um ecocardiograma transesofágico (pré-CEC e após saída de CEC) a todos os doentes é exemplo de uma boa conduta.

Todas estas mudanças ocorridas ao longo do tempo trouxeram, naturalmente, transformações importantes na cirurgia valvular mitral pelo mundo fora e em Portugal não se fugiu à regra.

Evolução demográfica da população submetida a cirurgia valvular mitral nas duas últimas décadas

Apesar da análise efectuada nesta dissertação envolver apenas os doentes submetidos a cirurgia valvular mitral nos CCT dos CHUC, julgamos não ser incorrecto extrapolar os dados demográficos dos nossos doentes, para a população portuguesa, na medida em que 40% dos doentes operados não eram oriundos da região centro.

O número de cirurgias mitrais manteve-se relativamente constante, no decurso do estudo. No entanto, as características dos doentes e o tipo de doença mitral que careceu de cirurgia, modificou-se, radicalmente, nestes últimos vinte anos.

A melhoria das condições socioeconómicas, a que o país assistiu neste período, teve repercussões na doença valvular e a evolução da prevalência da doença reumática, no panorama cardiológico/cirurgia cardíaca, é o espelho dessas transformações. Nos primeiros anos, 80% da cirurgia valvular mitral envolvia a patologia valvular reumática, enquanto nos últimos, apenas um terço dos doentes operados tinha envolvimento valvular reumático. O desenvolvimento da patologia degenerativa ocorreu em direcção inversa ao da patologia reumática, tornando-se, na actualidade, a doença mitral dominante. Neste sentido, as lesões valvulares mais frequentemente encontradas durante a cirurgia passaram a ser os prolapsos valvulares, por rotura e/ou alongamento de cordas e, com menor frequência, surgem as lesões caracteristicamente reumáticas (fusão comissural, espessamento e/ou fusão de cordas, entre outras). Por conseguinte, a regurgitação mitral, e não a estenose, passou a ser a forma predominante de apresentação da doença mitral.

A idade dos doentes aumentou, em média, sete anos desde o início do estudo. No primeiro período (1992-2001), aproximadamente 75% dos doentes operados tinham

uma idade inferior a sessenta anos, enquanto no segundo período (2002-2012), cerca de 70% tinham uma idade superior a sessenta anos. Em 2012, um terço dos doentes submetidos a cirurgia valvular mitral tinha mais de setenta anos, reflectindo, em parte, o crescimento da patologia degenerativa. O envelhecimento da população cirúrgica trouxe consigo “doentes mais doentes”, com maior número de co-morbilidades e com outras doenças cardíacas valvulares e não valvulares associadas. Não obstante, a mortalidade cirúrgica não foi afectada, verificando-se, com alguma surpresa, uma redução estatisticamente significativa desta, bem como dos dias de internamento entre os dois períodos do estudo. Estes dados reflectem uma melhoria nos resultados cirúrgicos e na qualidade dos cuidados prestados aos doentes após a cirurgia.

No presente, não se verificam diferenças quanto à distribuição segundo o sexo dos doentes que requerem cirurgia, enquanto que, nos primeiros anos, mais de 60% da cirurgia mitral realizada ocorria em doentes do sexo feminino. A diminuição da patologia reumática e o crescimento da patologia degenerativa e isquémica, mais frequentes no sexo masculino, permitiram, de alguma forma, equilibrar aquela distribuição.

É importante referir que, para além da etiologia degenerativa, surgiram novos “alvos de intervenção cirúrgica”, alguns dos quais tidos como proibitivos até então. Destacamos a cirurgia no contexto da cardiomiopatia dilatada e da regurgitação mitral “puramente” isquémica.

Em relação à associação com outros tipos de cirurgia, salienta-se o papel da intervenção na válvula tricúspide aquando da cirurgia mitral. Apesar da regurgitação tricúspide ser funcional, na maioria dos casos, existem várias razões para mantermos um limiar baixo para a realização de uma plastia tricúspide: uma percentagem razoável de doentes mantém a regurgitação quando se corrige apenas a patologia do lado esquerdo. Apesar de uma cirurgia mitral bem sucedida, a manutenção de algum grau de hipertensão pulmonar perpetua a regurgitação tricúspide e, por fim, a realização de anuloplastia tricúspide (anel ou sutura) apresenta bons resultados e não acrescenta muito tempo à cirurgia.^{198,297-299}

A evolução das técnicas cirúrgicas principais (reparação e substituição) tem de ser analisada à luz das etiologias envolvidas e da existência de cirurgias mitrais prévias. A

experiência do CCT dos CHUC mostrou que é possível reparar a maior parte dos casos de doença valvular mitral independentemente da sua etiologia. No entanto, a taxa de reparabilidade não podia deixar de ser diferente entre as várias etiologias, até porque as lesões valvulares são distintas, assim como os resultados da reparação. Deste modo, a presença de patologia degenerativa associou-se a uma grande probabilidade de reparação, com mais de 95% das válvulas a serem reparadas, indistintamente do tipo de doença degenerativa (mixomatosa ou fibroelástica) e do tipo de lesão encontrada (prolapso anterior, posterior ou de ambos). Nas outras patologias não-reumáticas, a taxa de reparação oscilou entre 70% e 90%, em particular nos casos de envolvimento infeccioso e de patologia funcional, respectivamente. No que diz respeito à etiologia reumática, verificou-se um decréscimo da reparação ao longo do tempo que se deveu ao número crescente de reoperações mitrais nesta patologia. Não obstante, a reparação foi conseguida em cerca de 80% dos doentes sem cirurgia mitral prévia.

No que se refere à substituição valvular mitral, tem-se assistido a um crescimento lento nos últimos anos, constituindo apenas 7% da cirurgia mitral efectuada.

Se traçarmos o perfil clínico do doente mitral cirúrgico no início do estudo e na actualidade, verificamos que há 20 anos atrás o candidato a cirurgia mitral seria uma mulher, entre os 40 e os 50 anos de idade, com antecedentes de RAA/febre reumática, boa função ventricular e com uma válvula mitral com componente estenótico e outras características reumáticas; na actualidade, seria um doente com cerca de 60 anos, com algumas co-morbilidades (hipertensão arterial, diabetes) e com uma válvula mitral com alterações degenerativas, nomeadamente prolapso do folheto posterior (P2).

Avaliação dos resultados cirúrgicos na patologia degenerativa

Os trabalhos parcelares realizados na patologia mitral degenerativa revelaram que a maioria das válvulas pode ser reparada com uma durabilidade de reparação, a longo prazo, muito boa.

Quanto ao prolapsos posteriores, a reparação poderá aproximar-se dos 100%, enquanto nos prolapsos anteriores e/ou de ambos os folhetos, poderá rondar os 95%. As técnicas cirúrgicas para corrigir estas lesões modificaram-se ao longo do período do estudo, com

as técnicas clássicas de Carpentier a serem progressivamente substituídas pela utilização de cordas artificiais, nomeadamente de ePTFE.

A reparação valvular mitral, na etiologia degenerativa, conferiu ao doente uma sobrevivência igual à da população portuguesa em geral, ajustada ao sexo e idade dos doentes, independentemente da localização dos prolapsos e do tipo de doença (mixomatosa ou fibroelástica). Este é um facto muito relevante porque a presença de regurgitação mitral severa está associada a um mau prognóstico, quer em termos de sobrevivência, quer relativamente à presença de eventos adversos.

Os nossos dados foram consentâneos com os da literatura, na medida em que também constatámos maior mortalidade precoce (aos 30 dias) e tardia nos doentes submetidos a substituição valvular, comparativamente à reparação.

Resultados da cirurgia nos doentes com prolapso isolado do folheto posterior

O prolapso do folheto posterior é a forma mais frequente de apresentação dos doentes com regurgitação mitral severa de etiologia degenerativa e o envolvimento do segmento P2 está, em regra, presente. O prolapso do folheto posterior esteve presente em 72.1% dos nossos doentes com prolapso associado.

A correcção dos prolapsos posteriores foi realizada durante muito tempo com ressecção da zona prolapsante, utilizando, ou não, plastia de deslizamento, seguida de encerramento com pontos separados de polipropileno 5/0 e implantação de um anel completo. Mais recentemente, tem-se adoptado a premissa de “respect rather than resect” e estas lesões têm sido também corrigidas com cordas de Gore-Tex.

A taxa de valvuloplastia mitral, nesta sub-população de doentes, foi de 98.7%, não sendo possível a reparação em apenas 8 doentes. A mortalidade aos trinta dias foi de 0.3%.

A sobrevivência livre de reoperação, a longo prazo, foi excelente ($97.5 \pm 0.9\%$ aos 15 anos), com apenas oito doentes a necessitarem de nova intervenção mitral.

Resultados da cirurgia nos doentes com prolapso do folheto anterior e de ambos os folhetos

A correcção cirúrgica do prolapso do folheto anterior é tida como mais exigente, em parte devido à complexidade das técnicas clássicas de Carpentier. Os resultados obtidos foram ligeiramente inferiores aos do tratamento do prolapso do folheto posterior, mas, mesmo assim, ainda foi possível reparar aproximadamente 95% destas lesões. De igual modo, a sobrevivência livre de reoperação dos doentes com prolapso isolado do folheto anterior ou de ambos os folhetos foi menor ($88.0 \pm 2.7\%$ aos 20 anos).

A avaliação das reoperações após a valvuloplastia mitral revelou que, quando a reoperação é precoce (<1 ano), a falência deve-se a uma falha técnica, podendo ser, por este motivo, ainda possível reparar. Quando a reoperação é tardia (>1 ano), a causa da falência é devida, em regra, à evolução do próprio processo degenerativo.

É importante referir que a presença de hipertensão pulmonar, disfunção do VE ou sintomas, à data da cirurgia, teve repercussões negativas na sobrevivência destes doentes, reforçando o papel da intervenção precoce, no decurso da evolução da doença. Acresce, ainda, o impacto negativo (maior mortalidade precoce e tardia) que decorreu da implantação de uma prótese, em oposição à reparação valvular.

Resultados da cirurgia mitral nos doentes assintomáticos com função preservada

O trabalho que realizámos sobre a cirurgia mitral (etiologia degenerativa) em doentes assintomáticos e função preservada reveste-se de grande importância clínica. Este trabalho representa, em parte, o corolário da excelência obtida na reparação de válvulas degenerativas. Nesta população específica, conseguimos reparar 98.2% das válvulas mitrais, abrangendo todos os tipos de prolapsos e de doença degenerativa (incluindo doença de Barlow), com uma mortalidade de 0.8%. A sobrevivência da população do estudo, após a cirurgia mitral, foi igual à população portuguesa em geral.

Numa sub-análise efectuada, avaliámos o impacto da presença de fibrilhação auricular (FA) e/ou hipertensão pulmonar (HTP), à data da cirurgia. Utilizou-se uma população de controlo, sem estes factores. Os doentes com FA/HTP apresentaram um risco de mortalidade tardia 2.5 vezes maior do que os doentes sem estes marcadores prognósticos. Contudo, esta diferença verificou-se apenas em doentes mais novos (<65

anos). Estes doentes (FA/HTP) evidenciaram, igualmente, um maior risco de reoperação mitral no futuro.

O estudo em apreciação questionou as próprias *guidelines* europeias actuais que os coloca no mesmo patamar de indicação cirúrgica daqueles doentes assintomáticos, em que existe uma grande probabilidade de reparação e baixa mortalidade (ambos classe IIa). No entanto, os nossos resultados revelaram um risco acrescido de mortalidade nestes doentes, devendo, por este motivo, perspectivar-se uma intervenção mais precoce.

Complicações da cirurgia reconstrutiva da válvula mitral

Não podemos deixar de chamar a atenção para a possibilidade de rotura de cordas de Gore-Tex que, na nossa população, ocorreu em seis doentes. Este material era tido como praticamente indestrutível mas, como viemos a verificar, a sua rotura pode sobrevir e condicionar regurgitação mitral *de novo*. A mudança para suturas mais espessas (4/0) e a não manipulação com pinças metálicas poderá, eventualmente, diminuir a sua ocorrência.

Outra complicação que pode decorrer da cirurgia mitral é a lesão iatrogénica da artéria circunflexa. Apesar de ser um evento raro (0.1% das plastias mitrais realizadas), as suas consequências são graves. Esta ocorrência parece estar relacionada com o tipo de circulação coronária (dominância esquerda ou com co-dominância) e com a implantação de um anel protésico completo. O limiar para realização do cateterismo cardíaco deverá ser baixo perante a sua suspeição. Apesar de não haver dados que demonstrem a superioridade de qualquer dos métodos existentes para tratar esta complicação (revascularização e/ou remoção do anel protésico), foi notória a importância de uma intervenção precoce.

Avaliação dos resultados cirúrgicos na patologia reumática

Apesar da patologia reumática ter diminuído significativamente na última década, aproximadamente 30% das válvulas mitrais intervencionadas na actualidade, ainda apresentam algum envolvimento reumático. Para além disso, a existência de fluxos

migratórios oriundos do Continente Africano para a Europa, onde esta doença ainda assume proporções quase endémicas, poderá perpetuar a sua prevalência.

Desenvolvimento de um novo score morfológico intraoperatório

A criação de um *score* morfológico, para avaliação e classificação de válvulas reumáticas, pareceu-nos de grande utilidade, por diversas razões: em primeiro lugar, os *scores* existentes são ecocardiográficos, criados com o intuito de avaliar a exequibilidade da valvuloplastia mitral por balão e limitados à estenose valvular; em segundo lugar, existem poucos *scores* de avaliação cirúrgica e, os existentes, ora são demasiadamente simplistas, ou demasiadamente complexos e, em terceiro lugar, existe uma correspondência numérica deste *score* com o *score* mais utilizado na prática clínica (Wilkins), o que facilita o seu entendimento.

O nosso *score* morfológico exibiu grande capacidade preditiva acerca da reparabilidade valvular. Quanto mais alto for o seu valor, mais dismórfica é a válvula e menor é a probabilidade de uma reparação bem sucedida. Mas, o mais importante, foi ter-se relacionado com a durabilidade da reparação. Válvulas com *scores* superiores a nove têm uma forte probabilidade de requerer nova cirurgia após a reparação e, por esta razão, julgamos que devem ser logo substituídas durante a cirurgia inicial.

Reparação versus substituição na patologia mitral reumática

A existência de escassos estudos na literatura, a compararem os resultados a longo prazo entre a reparação mitral e a substituição, motivou-nos à sua análise. Apesar da mortalidade precoce não ser muito diferente entre as duas técnicas, a mortalidade tardia ajustada foi significativamente mais alta na substituição. A implantação de uma prótese revelou-se como um factor de risco independente para a mortalidade a longo prazo. No entanto, na sub-análise que efectuámos, comparando duas populações homogéneas em múltiplas variáveis (*propensity-score matching*), não encontramos diferenças em termos de mortalidade tardia. Contudo, este método estatístico obrigou a uma redução significativa do número de doentes e, conseqüentemente, do número de eventos ocorridos. A dilatação da aurícula esquerda, do ventrículo esquerdo (sistólico) e a

presença de hipertensão pulmonar surgiram como preditores negativos de sobrevivência.

Apesar do maior número de reoperações dos doentes submetidos a reparação valvular, quando analisámos a sua sobrevivência (doentes reoperados) com a restante população que não necessitou de reoperação, não encontramos diferenças na sobrevivência global entre os grupos (reoperados vs não reoperados). Estes dados vieram demonstrar que, mesmo tendo uma segunda cirurgia em vista, após uma reparação primária, os doentes parecem beneficiar da reparação, em comparação com a substituição. Por conseguinte, sempre que a reparação de uma válvula reumática seja exequível e duradoura, este deverá ser o método de escolha.

Cirurgia valvular mitral após valvuloplastia mitral percutânea

A análise efectuada aos doentes com recorrência de doença mitral (estenose, doença ou regurgitação), após valvuloplastia mitral por balão (VMP), mostrou que, num número aceitável de doentes (62%) ainda é possível a reparação cirúrgica da válvula com boa durabilidade a médio/longo prazo ($87.8 \pm 8.5\%$).

Os nossos dados, e que incluímos no artigo aceite para publicação na revista da Sociedade Europeia de Cirurgia Cardiorácica, vão contra os resultados apresentados na literatura, que apontam a substituição valvular mitral como uma inevitabilidade, após o insucesso ou recorrência da doença pós-VMP.

Não se verificaram diferenças entre a reparação e a substituição, no que diz respeito à sobrevivência, embora a última opção se tenha associado a um maior número de complicações durante o *follow-up*.

Avaliação dos resultados da cirurgia valvular mitral e aórtica combinada

Os trabalhos realizados e publicados, envolvendo a doença mitral e aórtica combinada, mostraram que a cirurgia a ambas as válvulas pode ser efectuada com uma baixa mortalidade e morbidade, independentemente de implantarmos duas próteses ou realizarmos uma plastia mitral e substituímos a válvula aórtica.

Reparação ou substituição valvular mitral no contexto de cirurgia valvular combinada

No estudo em que avaliámos especificamente o impacto da decisão de substituir, ou não, a válvula mitral, no contexto da cirurgia valvular aórtica, constatámos que, globalmente, não existiram diferenças entre os grupos, quanto à mortalidade tardia. No entanto, a reparação mitral conferiu maior sobrevivência em comparação com a substituição, em doentes com mais de 65 anos ($p=0.017$) e em doentes com patologia mitral não reumática. A vantagem da reparação mitral nestes sub-grupos poderá estar directamente influenciada por um lado, pelo benefício da reparação mitral na patologia degenerativa e por outro, pelo facto de evitar duas próteses num doente mais idoso, mais sujeito aos condicionalismos das próteses valvulares (endocardite, acidentes trombo-embólicos, entre outros).

Os doentes com duas próteses implantadas, como referido, apresentaram uma maior incidência de eventos adversos (acidentes hemorrágicos, endocardite e reoperações). A substituição valvular mitral foi considerada um factor de risco, independente para um índice composto de eventos adversos. Desta forma, acreditamos que a reparação valvular mitral deverá ser o procedimento de eleição sempre que possível e se julgue duradoura.

Avaliação do impacto da regurgitação mitral moderada no contexto da cirurgia valvular aórtica

Com este trabalho avaliou-se o impacto da presença de regurgitação mitral moderada no contexto da cirurgia valvular aórtica, comparando um grupo de doentes que realizou valvuloplastia mitral com outro que fez, apenas, substituição valvular aórtica.

Apesar de ser ter verificado uma melhoria no grau de regurgitação, na maioria dos doentes que realizaram apenas cirurgia aórtica, um terço permaneceu, ou teve agravamento da regurgitação mitral, no ecocardiograma realizado durante o seguimento.

Não se verificaram diferenças entre os grupos no que respeita à sobrevivência global e livre de eventos adversos, mesmo após realização de *case-matching* para variáveis importantes. No entanto, os doentes submetidos a cirurgia mitral encontravam-se menos sintomáticos e exibiram um maior grau de *remodeling* inverso.

Um dado relevante concerne aqueles doentes que exibiram persistência da regurgitação mitral logo após a cirurgia, pois tiveram a sua sobrevivência severamente comprometida. Outro grupo de risco identificado, foram os doentes com fibrilhação auricular que, para além de terem um risco acrescido de persistência de regurgitação mitral, tiveram a sua sobrevivência encurtada. Por esta razão, doentes com indicação para cirurgia valvular aórtica, com regurgitação mitral moderada e em fibrilhação auricular, devem ser submetidos a reparação valvular mitral na altura da cirurgia aórtica, na medida em que a regurgitação mitral não vai melhorar.

BIBLIOGRAFIA

1. Carpentier A. Cardiac valve surgery-the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:323-37.
2. Filsoufi F, Carpentier A. Principles of reconstructive surgery in degenerative mitral valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19:103-10.
3. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very Long-Term Results (More Than 20 Years) of Valve Repair With Carpentier's Techniques in Nonrheumatic Mitral Valve Insufficiency. *Circulation.* 2001;104:I8-I11.
4. Mohty D, Orszulak T, Schaff H, Avierinos J, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Very Long-Term Survival and Durability of Mitral Valve Repair for Mitral Valve Prolapse. *Circulation.* 2001;104:I1-I7.
5. DiBardino DJ, ElBardissi AW, McClure RS, Razo-Vasquez OA, Kelly NE, Cohn LH. Four decades of experience with mitral valve repair: analysis of differential indications, technical evolution, and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:76-83.
6. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: Implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1143-52.
7. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation.* 2013;127:1485-92.
8. Oliveira JF, Antunes MJ. Mitral valve repair: better than replacement. *Heart.* 2006;92:275-81.
9. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:885-93.
10. Suri RM, Schaff H, Dearani JA, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:819-26.
11. Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JEK. Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:451-58.
12. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:267-75.
13. Goldman ME, Mora F, Guarino T, Fuster V, Mindich BP. Mitral valvuloplasty is superior to valve replacement for preservation of left ventricular function: An intraoperative two-dimensional echocardiography study. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:568-75.
14. Daneshmand MA, Milano CA, Rankin JS, et al. Mitral valve repair for degenerative disease: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1828-37.
15. Iung B, Baron G, Butchart E, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
16. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-96.

17. D'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97:91-3.
18. Cutler E, Levine S. Cardiomy and valvulotomy for mitral stenosis: experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery. *Bost Med Surg J*. 1923;188:1023.
19. Souttar H. The surgical treatment of mitral stenosis. *Br Med J*. 1925;2:603-06.
20. Baker C, Brock R, Campbell M. Valvulotomy for mitral stenosis: report of six successful cases. *Br Med J*. 1950;.
21. Shumacker HJ. *The Evolution of Cardiac Surgery*. Indianapolis: Indiana University Press; 1992:107-09.
22. Dubost C. Presentation d'un nouvel instrument dilateur pour commissurotomie mitrale. *Press Médicale*. 1954;62:253.
23. Logan A, Turner R. Surgical treatment of mitral stenosis with particular reference to the tranventricular approach with a mechanical dilator. *Lancet*. 1959;2:874-80.
24. Hufnagel C, Conrad P. Comparative study of some prosthetic valves for aortic and mitral replacement. *Surgery*. 1965;57:205-10.
25. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37:171-85.
26. Braunwald N, Cooper T, Morrow A. Complete replacement of the mitral valve. Successful clinical application of a flexible polyurethane prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960;40:1-11.
27. Starr A, Edwards M. Mitral replacement: clinical experience with ball valve prosthesis. *Ann Surg*. 1961;154:726-40.
28. Kaster RL, Lillehei CW, Helgerud RJ, Rassman WR, Nakib A. The design features and the development of the toroidal prosthetic heart valve. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1969;15:206-13.
29. Björk VO, Olin C. A hydrodynamic evaluation of the new tilting disc valve (Björk-Shiley) for mitral valve replacement. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970;4:37-43.
30. Emery RW, Mettler E, Nicoloff DM. A new cardiac prosthesis: the St. Jude Medical cardiac valve: in vivo results. *Circulation*. 1979;60:48-54.
31. Hall K, Kaster R, Wøien A. An improved pivotal disc-type prosthetic heart valve. *J Oslo City Hosp*. 1979;29:3-21.
32. Akins CW. Long-term results with the Medtronic-Hall valvular prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:806-13.
33. Svennevig JL, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S. Twenty-five-year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis in the aortic position: a follow-up cohort study of 816 consecutive patients. *Circulation*. 2007;116:1795-800.
34. Butchart EG, Li HH, Payne N, Buchan K, Grunkemeier GL. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:1090-100.
35. Antunes MJ. Clinical performance of St. Jude and Medtronic-Hall prostheses: A randomized comparative study. *Ann Thorac Surg*. 1990;50:743-7.
36. Coutinho GF, Pancas R, Antunes PE, Antunes MJ. Long-term follow-up of elderly patients subjected to aortic valve replacement with mechanical prostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:576-81.

37. Brazao AJ, Prieto D, Oliveira JF, Eugenio L, Antunes MJ. Aortic valve replacement with small-sized disc prostheses (medtronic hall). *J Heart Valve Dis.* 1999;8:680-6.
38. Duran CG, Gunning AJ, Whitehead R. Experimental aortic valve heterotransplantation. *Thorax.* 1967;22:510-18.
39. Ionescu MI, Tandon AP, Mary DA, Abid A. Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73:31-42.
40. Ionescu MI, Wooler GH, Smith DR, Grimshaw VA. Mitral valve replacement with aortic heterografts in humans. *Thorax.* 1967;22:305-13.
41. McEnany M, Ross D, Yates A. Cusp degeneration in frame-supported autologous fascia lata mitral valves. Clinical results in 67 patients. *Thorax.* 1972;27:23-7.
42. Carpentier A, Deloche A, Relland J, et al. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. With particular reference to the treatment of congenital valve malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;68:771-82.
43. Carpentier A. Valvular xenograft and valvular xenobioprosthesis: Past, present, and future. *Adv Cardiol.* 1980;27:281-93.
44. Oyer PE, Miller DC, Stinson EB, Reitz BA, Moreno-Cabral RJ, Shumway NE. Clinical durability of the Hancock porcine bioprosthetic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:824-33.
45. Chaitman BR, Bonan R, Lepage G, et al. Hemodynamic evaluation of the Carpentier-Edwards porcine xenograft. *Circulation.* 1979;60:1170-82.
46. Gallo I, Ruiz B, Duran CM. Clinical experience with the Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis: short-term results (from 2 to 4.5 years). *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;31:277-81.
47. Janusz MT, Jamieson WR, Allen P, et al. Experience with the Carpentier-Edwards porcine valve prosthesis in 700 patients. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:625-33.
48. Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, Chidambaram M, Tandon AP. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-77.
49. Geha AS, Laks H, Stansel HC, et al. Late failure of porcine valve heterografts in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78:351-64.
50. Duran CG, Pomar JL, Revuelta JM, et al. Conservative operation for mitral insufficiency: critical analysis supported by postoperative hemodynamic studies of 72 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79:326-37.
51. Ellis FH, Frye RL, McGoon DC. Results of reconstructive operations for mitral insufficiency due to ruptured chordae tendineae. *Surgery.* 1966;59:165-72.
52. Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, et al. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971;61:1-13.
53. Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F. *Reconstructive Valve Surgery. From Valve Analysis to Valve Reconstruction.* Riverport Lane: Saunders; 2010:4.
54. Gillinov AM, Blackstone EH, Alaulaqi A, et al. Outcomes after repair of the anterior mitral leaflet for degenerative disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:708-17.

55. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1431-7.
56. Chatterjee S, Rankin JS, Gammie JS, et al. Isolated mitral valve surgery risk in 77,836 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:1587-94.
57. Frater RW, Berghuis J, Brown AL, Ellis FH. The experimental and clinical use of autogenous pericardium for the replacement and extension of mitral and tricuspid valve cusps and chordae. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 6:214-28.
58. Rittenhouse EA, Davis CC, Wood SJ, Sauvage LR. Replacement of ruptured chordae tendineae of the mitral valve with autologous pericardial chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;75:870-6.
59. Frater RW, Gabbay S, Shore D, Factor S, Strom J. Reproducible replacement of elongated or ruptured mitral valve chordae. *Ann Thorac Surg.* 1983;35:14-28.
60. Gabbay S, Bortolotti U, Factor S, Shore DF, Frater RW. Calcification of implanted xenograft pericardium. Influence of site and function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87:782-7.
61. Vetter HO, Factor SM, Frater RW. The use of glycerol-treated homologous pericardium as a substitute for cusps and chordae tendineae of the mitral valve in sheep. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;35:11-5.
62. David TE. Replacement of chordae tendineae with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Card Surg.* 1989;4:286-90.
63. David TE, Armstrong S, Sun Z. Replacement of chordae tendineae with Gore-Tex sutures: a ten-year experience. *J Heart Valve Dis.* 1996;5:352-5.
64. Gillinov AM. Repair of anterior leaflet prolapse: introduction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16:160.
65. Zussa C. Different applications of ePTFE valve chordae: surgical technique. *J Heart Valve Dis.* 1996;5:356-61.
66. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, et al. Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: midterm results of the “respect rather than resect” approach. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:718-25.
67. Seeburger J, Falk V, Borger MA, et al. Chordae replacement versus resection for repair of isolated posterior mitral leaflet prolapse: à égalité. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1715-20.
68. Seeburger J, Borger MA, Falk V, et al. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:760-5.
69. Vollroth M, Seeburger J, Garbade J, et al. Minimally invasive mitral valve surgery is a very safe procedure with very low rates of conversion to full sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:13-5.
70. Perloff JK, Roberts WC. The Mitral Apparatus: Functional Anatomy of Mitral Regurgitation. *Circulation.* 1972;46:227-39.
71. Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest.* 1979;40:364-72.

72. Robinson TF, Cohen-Gould L, Factor SM. Skeletal framework of mammalian heart muscle. Arrangement of inter- and pericellular connective tissue structures. *Lab Invest*. 1983;49:482-98.
73. Silverman ME, Hurst JW. The mitral complex. Interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae, and papillary muscles. *Am Heart J*. 1968;76:399-418.
74. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation*. 1981;64:113-120.
75. Pollick C, Pittman M, Filly K, Fitzgerald PJ, Popp RL. Mitral and aortic valve orifice area in normal subjects and in patients with congestive cardiomyopathy: determination by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1982;49:1191-6.
76. Davis P, Kinmonth J. The movements of the annulus of the mitral valve. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1963;4:427-31.
77. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. II. Abnormalities in mitral valve prolapse. *Circulation*. 1982;65:713-9.
78. Keren G, Sonnenblick E, LeJemtel T. Mitral anulus motion. Relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1988;78:621-9.
79. Tsakiris AG, Gordon DA, Padiyar R, Fréchette D, Labrosse C. The role of displacement of the mitral annulus in left atrial filling and emptying in the intact dog. *Can J Physiol Pharmacol*. 1978;56:447-57.
80. Tsakiris AG, Sturm RE, Wood EH. Experimental studies on the mechanisms of closure of cardiac valves with use of roentgen videodensitometry. *Am J Cardiol*. 1973;32:136-43.
81. Carlhäll C, Kindberg K, Wigström L, et al. Contribution of mitral annular dynamics to LV diastolic filling with alteration in preload and inotropic state. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2007;293:1473-9.
82. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, et al. The “physio-ring”: an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1177-85.
83. Kumar N, Kumar M, Duran CM. A revised terminology for recording surgical findings of the mitral valve. *J Heart Valve Dis*. 1995;4:70-5.
84. Marron K, Yacoub MH, Polak JM, et al. Innervation of Human Atrioventricular and Arterial Valves. *Circulation*. 1996;94:368-375.
85. Lam JHC, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the Human Mitral Valve: I. Chordae Tendineae: A New Classification. *Circulation*. 1970;41:449-458.
86. Sakai T, Okita Y, Ueda Y, et al. Distance between mitral anulus and papillary muscles: anatomic study in normal human hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:636-41.
87. Hansen DE, Sarris GE, Niczyporuk MA, Derby GC, Cahill PD, Miller DC. Physiologic role of the mitral apparatus in left ventricular regional mechanics, contraction synergy, and global systolic performance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97:521-33.
88. Sarris GE, Cahill PD, Hansen DE, Derby GC, Miller DC. Restoration of left ventricular systolic performance after reattachment of the mitral chordae tendineae. The importance of valvular-ventricular interaction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95:969-79.

89. Yun KL, Fann JI, Rayhill SC, et al. Importance of the mitral subvalvular apparatus for left ventricular segmental systolic mechanics. *Circulation*. 1990;82:89-104.
90. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the manage. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:148.
91. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:3-9.
92. Van Rijk-Zwikker GL, Mast F, Schipperheyn JJ, Huysmans HA, Brusckhe A. Comparison of rigid and flexible rings for annuloplasty of the porcine mitral valve. *Circulation*. 1990;82:58-64.
93. Tsakiris AG, Gordon DA, Mathieu Y, Irving L. Motion of both mitral valve leaflets: a cineroentgenographic study in intact dogs. *J Appl Physiol*. 1975;39:359-66.
94. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11.
95. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*. 2010;31:1958-66.
96. Fornes P, Heudes D, Fuzellier J, Tixie D, Bruneva P, Carpentier A. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8:81-92.
97. Mittnacht AJC, Sengupta PP. The dynamics of mitral valve function: lessons to be learned from three-dimensional echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:8-10.
98. Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1242-51.
99. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet*. 2005;365:507-18.
100. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
101. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:57-185.
102. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996;335:1417-23.
103. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875-83.
104. Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:797-804.
105. Suri RM, Schaff H, Dearani JA, et al. Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:1071-6.

106. Gillinov A, Cosgrove D, Blackstone E, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:734-743.
107. Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, Adams DH. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:308-12.
108. Bridgewater B. Cardiac registers: the adult cardiac surgery register. *Heart.* 2010;96:1441-3.
109. Anyanwu AC, Bridgewater B, Adams DH. The lottery of mitral valve repair surgery. *Heart.* 2010;96:1964-7.
110. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:133-41.
111. David TE, Burns RJ, Bacchus CM, Druck MN. Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendineae. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:718-25.
112. Athanasiou T, Chow A, Rao C, et al. Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:391-401.
113. Rao C, Hart J, Chow A, et al. Does preservation of the sub-valvular apparatus during mitral valve replacement affect long-term survival and quality of life? A Microsimulation Study. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:17.
114. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation-Part I. *Clin Cardiol.* 1994;17:330-6.
115. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1988;764:1-58.
116. Burge DJ, DeHoratius RJ. Acute rheumatic fever. *Cardiovasc Clin.* 1993;23:3-23.
117. Faé KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun.* 2005;24:101-9.
118. Roberts WC. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J.* 1992;123:1610-32.
119. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation.* 2005;112:3584-91.
120. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis.* 2001;183:507-11.
121. Antunes MJ. *Mitral Valve Repair.* R.S.Schulz; 1989.
122. Antunes MJ, Kinsley RH. Mitral valve annuloplasty: results in an underdeveloped population. *Thorax.* 1983;38:730-6.
123. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2004;923:1-122, back cover.
124. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation.* 2001;104:12-5.

125. Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:968-73.
126. Bolen JL, Lopes MG, Harrison DC, Alderman EL. Analysis of left ventricular function in response to afterload changes in patients with mitral stenosis. *Circulation.* 1975;52:894-900.
127. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet.* 2009;374:1271-83.
128. Liu CP, Ting CT, Yang TM, et al. Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. Role of reversible internal constraint. *Circulation.* 1992;85:1447-1456.
129. Chiang CW, Lo SK, Kuo CT, Cheng NJ, Hsu TS. Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis. An echocardiographic and clinical study of 500 patients. *Chest.* 1994;106:396-9.
130. Tamai J, Yoshioka T, Yasuda S, et al. Increase in peak oxygen uptake by restoration of atrial contraction in patients after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:623-8.
131. Carabello BA. Timing of surgery in mitral and aortic stenosis. *Cardiol Clin.* 1991;9:229-38.
132. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J.* 1988;60:299-308.
133. Iung B, Cormier B, Ducimetière P, et al. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy. A predictive model on a series of 1514 patients. *Circulation.* 1996;94:2124-30.
134. Cotrufo M, Renzulli A, Vitale N, et al. Long-term follow-up of open commissurotomy versus bileaflet valve replacement for rheumatic mitral stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:335-9.
135. Yakub MA, Dillon J, Krishna Moorthy PS, Pau KK, Nordin MN. Is rheumatic aetiology a predictor of poor outcome in the current era of mitral valve repair? Contemporary long-term results of mitral valve repair in rheumatic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:673-81.
136. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation.* 1997;96:827-33.
137. Aronson D, Goldsher N, Zukermann R, et al. Ischemic mitral regurgitation and risk of heart failure after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006;166:2362-8.
138. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001;103:1759-64.
139. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation.* 2001;104:168-75.
140. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:1125-41.

141. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:1107-24.
142. Cohn LH, Rizzo RJ, Adams DH, et al. The effect of pathophysiology on the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: operative and late risks of repair versus replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9:568-74.
143. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, et al. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:763-9.
144. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1651-6.
145. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307-32.
146. Lancellotti P, Piérard LA. Chronic ischaemic mitral regurgitation: exercise testing reveals its dynamic component. *Eur Heart J.* 2005;26:1816-7.
147. Silbiger JJ. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:707-19.
148. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, et al. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:278-85.
149. David TE, Armstrong S, Sun Z. Left ventricular function after mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis.* 1995;4:175-80.
150. Bach DS, Bolling SF. Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1995;129:1165-70.
151. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2191-201.
152. Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, et al. Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1537-42.
153. Gelsomino S, Lorusso R, Capecchi I, et al. Left ventricular reverse remodeling after undersized mitral ring annuloplasty in patients with ischemic regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1319-30.
154. Anyanwu AC, Adams DH. Ischemic mitral regurgitation: recent advances. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2008;10:529-37.
155. Braun J, van de Veire NR, Klautz RJM, et al. Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:430-6.

156. Gazoni LM, Kern JA, Swenson BR, et al. A change in perspective: results for ischemic mitral valve repair are similar to mitral valve repair for degenerative disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:750-7.
157. Messas E, Pouzet B, Touchot B, et al. Efficacy of chordal cutting to relieve chronic persistent ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2003;108:111-5.
158. Borger MA, Murphy PM, Alam A, et al. Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1483-92.
159. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:600-1.
160. Hvass U, Tapia M, Baron F, Pouzet B, Shafy A. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:809-11.
161. Menicanti L, Di Donato M, Frigiola A, et al. Ischemic mitral regurgitation: intraventricular papillary muscle imbrication without mitral ring during left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:1041-50.
162. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:317-28.
163. Maltais S, Schaff H, Daly RC, et al. Mitral regurgitation surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and ischemic mitral regurgitation: factors that influence survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:995-1001.
164. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2014;370:23-32.
165. Allen L, Felker G. Advances in the surgical treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:249-253.
166. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J.* 1991;122:763-71.
167. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation.* 2005;112:745-58.
168. Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:54-61.
169. De Bonis M, Taramasso M, Verzini A, et al. Long-term results of mitral repair for functional mitral regurgitation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:640-6.
170. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:676-82.
171. De Bonis M, Lapenna E, Verzini A, et al. Recurrence of mitral regurgitation parallels the absence of left ventricular reverse remodeling after mitral repair in advanced dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:932-9.

172. Takeda K, Taniguchi K, Shudo Y, et al. Mechanism of beneficial effects of restrictive mitral annuloplasty in patients with dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;122:3-9.
173. Ten Brinke EA, Klautz RJ, Tulner SA, et al. Clinical and functional effects of restrictive mitral annuloplasty at midterm follow-up in heart failure patients. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1913-20.
174. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, et al. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:569-74.
175. Shah AS, Hannish SA, Milano CA, Glower DD. Isolated mitral valve repair in patients with depressed left ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1309-14.
176. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation*. 2004;110:85-90.
177. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:916-24.
178. Lee AP, Acker M, Kubo SH, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy: importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation*. 2009;119:2606-14.
179. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair. *Circulation*. 2006;114:67-71.
180. Acker MA, Bolling S, Shemin R, et al. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:568-77.
181. Di Salvo TG, Acker MA, Dec GW, Byrne JG. Mitral valve surgery in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:271-82.
182. Feldman T, Foster E, Glower D. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-406.
183. Alfieri O, De Bonis M, Lapenna E, et al. "Edge-to-edge" repair for anterior mitral leaflet prolapse. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;16:182-187.
184. Antunes MJ, Girdwood RW. Tricuspid Annuloplasty: A Modified Technique. *Ann Thorac Surg*. 1983;35:676-8.
185. Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health*. 1991;81:1630-5.
186. Jones CM, Athanasiou T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:16-20.
187. Grunkemeier G, Jin R. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:323-6.
188. Nobuyoshi M, Arita T, Shirai S, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: a review. *Circulation*. 2009;119(8):e211-9.
189. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation*. 2002;106:1183-8.

190. Iung B, Garbarz E, Michaud P, et al. Late Results of Percutaneous Mitral Commissurotomy in a Series of 1024 Patients : Analysis of Late Clinical Deterioration: Frequency, Anatomic Findings, and Predictive Factors. *Circulation*. 1999;99:3272–8.
191. Fawzy ME, Hegazy H, Shoukri M, El Shaer F, ElDali A, Al-Amri M. Long-term clinical and echocardiographic results after successful mitral balloon valvotomy and predictors of long-term outcome. *Eur Heart J*. 2005;26:1647–52.
192. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1242–9.
193. Adams DH, Anyanwu AC. Seeking a higher standard for degenerative mitral valve repair: begin with etiology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:551–6.
194. Chikwe J, Adams DH. State of the art: degenerative mitral valve disease. *Heart Lung Circ*. 2009;18:319–29.
195. Montant P, Chenot F, Robert A, et al. Long-term survival in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation: a propensity score-based comparison between an early surgical strategy and a conservative treatment approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1339–48.
196. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012;125:2639–48.
197. Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:319–26.
198. Antunes MJ, Barlow JB. Management of tricuspid valve regurgitation. *Heart*. 2007;93:271–6.
199. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:32–40.
200. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff H, Oszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994;90:830–7.
201. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1961–8.
202. Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H, et al. Impact of Preoperative Symptoms on Survival After Surgical Correction of Organic Mitral Regurgitation: Rationale for Optimizing Surgical Indications. *Circulation*. 1999;99:400–5.
203. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;19:90–6.
204. Borger MA, Yau TM, Rao V, Scully HE, David TE. Reoperative mitral valve replacement: importance of preservation of the subvalvular apparatus. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1482–7.
205. Chowdhury UK, Kumar a S, Airan B, et al. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in a rheumatic population: serial echocardiographic assessment of left ventricular size and function. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1926–33.

206. LaPar DJ, Mulloy DP, Crosby IK, et al. Contemporary outcomes for surgical mitral valve repair: a benchmark for evaluating emerging mitral valve technology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:S12–6.
207. Mihaljevic T, Pattakos G, Gillinov AM, et al. Robotic posterior mitral leaflet repair: neochordal versus resectional techniques. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:787–94.
208. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, Batz G, Diegeler A. Rate of repair in minimally invasive mitral valve surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2:751–7.
209. Perier P. A New Paradigm for the Repair of Posterior Leaflet Prolapse: Respect Rather Than Resect. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;10(3):180–193.
210. Seeburger J, Borger MA, Falk V, Mohr FW. Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;13:83–90.
211. Falk V, Seeburger J, Czesla M, et al. How does the use of polytetrafluoroethylene neochordae for posterior mitral valve prolapse (loop technique) compare with leaflet resection? A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1200–6.
212. Ragnarsson S, Sjögren J, Sanchez R, Wierup P, Nozohoor S. Polytetrafluoroethylene neochordae is noninferior to leaflet resection in repair of isolated posterior mitral leaflet prolapse: a multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:577–83.
213. Johnston DR, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Surgical repair of posterior mitral valve prolapse: implications for guidelines and percutaneous repair. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1385–94.
214. Mihaljevic T, Jarrett CM, Gillinov AM, et al. Robotic repair of posterior mitral valve prolapse versus conventional approaches: potential realized. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:72–80.
215. Savage EB, Ferguson TB, DiSesa VJ. Use of mitral valve repair: analysis of contemporary United States experience reported to the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:820–5.
216. Lawrie GM, Earle EA, Earle N. Intermediate-term results of a nonresectional dynamic repair technique in 662 patients with mitral valve prolapse and mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:368–76.
217. Gillinov AM, Mihaljevic T, Blackstone EH, et al. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? *Ann Thorac Surg.* 2010;90:481–8.
218. De Bonis M, Bolling SF. Mitral valve surgery: wait and see vs. early operation. *Eur Heart J.* 2013;34:13–9.
219. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA.* 2013;310:609–16.
220. De Bonis M, Lorusso R, Lapenna E, et al. Similar long-term results of mitral valve repair for anterior compared with posterior leaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:364–70.
221. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation-methodologic approach, physiological determinants, and outcome

- implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J*. 2007;28:1773–81.
222. Tribouilloy C, Rusinaru D, Grigioni F, et al. Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:363–70.
 223. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:2078–2085.
 224. Gillinov AM, Tantiwongkosri K, Blackstone EH, et al. Is prosthetic anuloplasty necessary for durable mitral valve repair? *Ann Thorac Surg*. 2009;88:76–82.
 225. Eisenmann B, Charpentier A, Popescu S, Epailly E, Billaud P, Jirari A. Is a prosthetic ring required for mitral repair of mitral insufficiency due to posterior leaflet prolapse? Long-term results in 96 patients submitted to repair with no ring. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:584–9.
 226. Hetzer R, Delmo Walter EM. No ring at all in mitral valve repair: indications, techniques and long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:341–51.
 227. Adams DH, Anyanwu A. Pitfalls and limitations in measuring and interpreting the outcomes of mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:523–9.
 228. Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods MC. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:274–82.
 229. Flameng W, Herijgers P, Bogaerts K. Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease. *Circulation*. 2003;107:1609–13.
 230. Gammie JS, Zhao Y, Peterson ED, O'Brien SM, Rankin JS, Griffith BP. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for adult cardiac surgery. Less-invasive mitral valve operations: trends and outcomes from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1401–8.
 231. Gillinov AM, Faber C, Houghtaling PL, et al. Repair versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1350–1361.
 232. Chikwe J, Goldstone AB, Passage J, et al. A propensity score-adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians. *Eur Heart J*. 2011;32:618–26.
 233. Castillo JG, Anyanwu AC, El-Eshmawi A, Adams DH. All anterior and bileaflet mitral valve prolapses are repairable in the modern era of reconstructive surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:139–45.
 234. Anyanwu AC, Itagaki S, Varghese R, Castillo J, Chikwe J, Adams DH. Re-repair of the mitral valve as a primary strategy for early and late failures of mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:352–8.
 235. Murashita T, Okada Y, Fujiwara H, et al. Mechanism of and Risk Factors for Reoperation After Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation. *Circ J*. 2013;77:2050–5.
 236. Shimokawa T, Kasegawa H, Katayama Y, et al. Mechanisms of recurrent regurgitation after valve repair for prolapsed mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1433–8.

237. Coutinho GF, Carvalho L, Antunes MJ. Acute mitral regurgitation due to ruptured ePTFE neo-chordae. *J Heart Valve Dis.* 2007;16:278–81.
238. Farivar RS, Shernan SK, Cohn LH. Late rupture of polytetrafluoroethylene neochordae after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:504–6.
239. Castillo JG, Anyanwu AC, El-Eshmawi A, Gordon RE, Adams DH. Early rupture of an expanded polytetrafluoroethylene neochord after complex mitral valve repair: an electron microscopic analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:e29–31.
240. Bortolotti U, Milano AD, Frater RWM. Mitral valve repair with artificial chordae: a review of its history, technical details, long-term results, and pathology. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:684–91.
241. Bortolotti U, Celiento M, Pratali S, Anastasio G, Pucci A. Recurrent mitral regurgitation due to ruptured artificial chordae: case report and review of the literature. *J Heart Valve Dis.* 2012;21:440–3.
242. Yamashita MH, Skarsgard PL. Intermediate and early rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae after mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:341–3.
243. Grande AM, Fiore A, Massetti M, Viganò M. Iatrogenic circumflex coronary lesion in mitral valve surgery: case report and review of the literature. *Tex Heart Inst J.* 2008;35:179–83.
244. Kaklikkaya I, Yeginoglu G. Damage to coronary arteries during mitral valve surgery. *Hear Surg Forum.* 2003;6:e138–142.
245. Morin D, Fischer A, Sohl B, Sadeghi H. Iatrogenic myocardial infarction. A possible complication of mitral valve surgery related to anatomical variation of the circumflex coronary artery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;30:176–9.
246. Ender J, Selbach M, Borger MA, et al. Echocardiographic identification of iatrogenic injury of the circumflex artery during minimally invasive mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1866–72.
247. Raza JA, Rodriguez E, Miller MJ. Successful percutaneous revascularization of circumflex artery injury after minimally invasive mitral valve repair and left atrial cryo-MAZE. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:e285–7.
248. Mantilla R, Legarra JJ, Pradas G, Bravo M, Sanmartín M, Goicolea J. Percutaneous coronary intervention for iatrogenic occlusion of the circumflex artery after mitral anuloplasty. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2004;57:702–4.
249. Meursing DF, Boonswang NA, Dobrilovic N, Wait MA. Perioperative myocardial infarction secondary to dynamic circumflex coronary artery occlusion after mitral valve repair. *Texas Hear Inst J.* 2006;33:85–7.
250. Somekh NN, Haider A, Makaryus AN, Katz S, Bello S, Hartman A. Left circumflex coronary artery occlusion after mitral valve anuloplasty: “a stitch in time”. *Tex Heart Inst J.* 2012;39:104–7.
251. Bakir I, Onan B, Onan IS, Gul M, Uslu N. Is rheumatic mitral valve repair still a feasible alternative?: indications, technique, and results. *Tex Heart Inst J.* 2013;40:163–9.
252. Calafiore AM, Farah I, Iaco AL, Al Ahmari S, Al Amri H, Di Mauro M. Posterior chordal cutting in rheumatic mitral regurgitation due to hypomobility of the posterior leaflet. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1532–3.

253. Chan PG, Hayanga AJ, Badhwar V. Repair of rheumatic mitral stenosis with bicommissural release, anterior leaflet augmentation and oversized annuloplasty. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2014;2014:mmmt020.
254. Kim JB, Kim HJ, Moon DH, et al. Long-term outcomes after surgery for rheumatic mitral valve disease: valve repair versus mechanical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1039–46.
255. Dillon J, Yakub MA, Nordin MN, Pau KK, Krishna Moorthy PS. Leaflet extension in rheumatic mitral valve reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:682–9.
256. Reid CL, Chandraratna PA, Kawanishi DT, Kotlewski A, Rahimtoola SH. Influence of mitral valve morphology on double-balloon catheter balloon valvuloplasty in patients with mitral stenosis. Analysis of factors predicting immediate and 3-month results. *Circulation*. 1989;80:515–524.
257. Chen CG, Wang X, Wang Y, Lan YF. Value of two-dimensional echocardiography in selecting patients and balloon sizes for percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1651–8.
258. Nobuyoshi M, Hamasaki N, Kimura T, et al. Indications, complications, and short-term clinical outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Circulation*. 1989;80:782–792.
259. Palacios IF, Tuzcu ME, Weyman AE, Newell JB, Block PC. Clinical follow-up of patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. *Circulation*. 1995;91:671–6.
260. Goldstein SA, Lindsay J. Do we need more echo scores for balloon mitral valvuloplasty? *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:23–5.
261. Anwar AM, Attia WM, Nosir YFM, et al. Validation of a new score for the assessment of mitral stenosis using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:13–22.
262. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation*. 2005;112:432–7.
263. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*. 1994;331:961–7.
264. Farhat MB, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous Balloon Versus Surgical Closed and Open Mitral Commissurotomy: Seven-Year Follow-up Results of a Randomized Trial. *Circulation*. 1998;97:245–250.
265. Detter C, Fischlein T, Feldmeier C, Nollert G, Reichenspurner H, Reichart B. Mitral commissurotomy, a technique outdated? Long-term follow-up over a period of 35 years. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:2112–8.
266. Choudhary SK, Dhareshwar J, Govil A, Airan B, Kumar AS. Open mitral commissurotomy in the current era: indications, technique, and results. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:41–6.
267. Padial LR, Abascal VM, Moreno PR, Weyman AE, Levine RA, Palacios IF. Echocardiography can predict the development of severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty by the Inoue technique. *Am J Cardiol*. 1999;83:1210–3.
268. Sellors T, Bedford D, Somerville W. Valvotomy in the treatment of mitral stenosis. *Br Med J*. 1953;14:1059–1067.

269. Tendolkar AG, Parikh SK. Classification of subvalvular apparatus in rheumatic mitral stenosis and correlation between the lesions and other features of the disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:968–9.
270. Ghosh P, Choudhary A, Agarwal S, Husain T. Role of an operative score in mitral reconstruction in dominantly stenotic lesions. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 1997;11:274–9.
271. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, et al. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:570–8.
272. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:473–81.
273. Kim KH, Kim YJ, Shin DH, et al. Left atrial remodelling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: determinants and impact on long-term clinical outcome. *Heart.* 2010;96:1050–5.
274. Al-Ebrahim KE. Have you seen an atrium bigger than this? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:874–5.
275. Morea M, Di Summa M, Pansini S, Pecchio F, Mangiardi L. Mitral annulus size in isolated mitral stenosis. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:630–2.
276. Yau TM, El-Ghoneimi YA, Armstrong S, Ivanov J, David TE. Mitral valve repair and replacement for rheumatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(1):53–60.
277. Antunes M. Mitral valvuloplasty, a better alternative. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 1990;4:257–264.
278. Remenyi B, Webb R, Gentles T, et al. Improved long-term survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2013;4:155–64.
279. Yankah CA, Siniawski H, Detschades C, Stein J, Hetzer R. Rheumatic mitral valve repair: 22-year clinical results. *J Heart Valve Dis.* 2011;20:257–64.
280. Antunes MJ. Open mitral commissurotomy or percutaneous mitral commissurotomy? *J Heart Valve Dis.* 1994;3:458–9.
281. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70:41–55.
282. D’Agostino RB. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation.* 2007;115:2340–3.
283. Joffe M, Rosenbaum P. Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol.* 1999;150:327–333.
284. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:547–57.
285. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al. Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:379–86.
286. Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JEK. Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:451–8.

287. Song JK, Kim MJ, Yun SC, et al. Long-term outcomes of percutaneous mitral balloon valvuloplasty versus open cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:103–10.
288. Wang YC, Tsai FC, Chu JJ, Lin PJ. Midterm outcomes of rheumatic mitral repair versus replacement. *Int Heart J.* 2008;49:565–76.
289. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death : The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995;92:835–41.
290. Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, et al. The Impact of Preoperative and Postoperative Pulmonary Hypertension on Long-Term Surgical Outcome after Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;18:1–6.
291. Varghese R, Itagaki S, Anyanwu AC, Milla F, Adams DH. Predicting early left ventricular dysfunction after mitral valve reconstruction: The effect of atrial fibrillation and pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:422-7.
292. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, et al. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J.* 2011;32:751–9.
293. Ghoreishi M, Evans CF, DeFilippi CR, et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1439–52.
294. Jensen MO, Hagège AA, Otsuji Y, Levine RA. The unsaddled annulus: biomechanical culprit in mitral valve prolapse? *Circulation.* 2013;127:766–8.
295. Hueb AC, Jatene FB, Moreira LFP, Pomerantzeff PM, Kallás E, Oliveira SA. Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: new insights from anatomic study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1216–24.
296. McCarthy PM. Does the intertrigonal distance dilate? Never say never. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1078–9.
297. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg.* 2005;79:127–32.
298. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:674–85.
299. McCarthy PM. Adjunctive procedures in degenerative mitral valve repair: tricuspid valve and atrial fibrillation surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(2):121–6.
300. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13:240–5.
301. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, et al. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Sep;142(3):569-74

APÊNDICES

APÊNDICE I

Formulário para introdução dos casos na nova base de dados.

casos

Cirurgia Valvular Mitral

Localizar >> ID: Caso n.º: N.º Hospitalar

Nome:

Residência: Sexo: Idade: peso (Kg): altura (cm): S. C. (m2)

PRÉ-OPERATÓRIO

LESÃO VALVULAR (1-3) ETIOLOGIA (1-9) CIRURGIA PRÉVIA

PATOLOGIA ASSOCIADA

Tricúspide (reg>3) Aórtica (reg>3;grad.med>25) Doença coronária Outra

Mitral (0-7) Aórtica (0-2) Tricúspida (0-4) Coronária Outras Cateterismo

CLÍNICA/ANTECEDENTES

Classe funcional NYHA (1-4) Euroscore RAA/febre reumática AVC/AIT Embolismo Periférico Endocardite Activa Endocardite Curada EAM Doença Vascular Periférica Doença Carotídea HTA Diabetes Obesidade IRC (Creat > 2 mg/dL) DPOC Fibrilhação/Flutter Auricular Varfine/Sintrom Diuréticos

ECO-DOPPLER

Insuficiência mitral (0-4) Insuficiência aórtica (0-4) Insuficiência tricúspida (0-4) Fração de encurtamento (%) Fração de Ejecção (%) Diâmetro sistólico VE (mm) Diâmetro diastólico VE (mm) Diâmetro AE (mm) Área valvular mitral (cm2) Área valvular aórtica (cm2) Gradiente VE/Ao máx (mmHg) Gradiente VE/Ao méd (mmHg) PSAP Prolapso (0 Não ; 1 Ant; 2 Post; 3 Amb) Rotura de Cordas/flail Dilatação de Anel Mitral Calcificação mitral Espessamento folhetos Dilatação de anel Tricuspide Tethering do folheto post. Leak periprotésico mitral (0-2) Funcao do VE VC (mm) EROa (cm2)

Pré-Operatório

Pré-Alta

SAM:

OPERATÓRIO	
Data: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Reoperação da Vtric
<input type="checkbox"/> CIRURGIÃO	<input type="checkbox"/> Falência Técnica:
<input type="checkbox"/> GRAU DE URGÊNCIA	<input type="checkbox"/> Deiscência anel
	<input type="checkbox"/> Deiscência sutura
	<input type="checkbox"/> (Re)Dilatação do anel
	<input type="checkbox"/> Endocardite
	<input type="checkbox"/> Presença de Electrocat
	<input type="checkbox"/> Outra
PATOLOGIA	<input type="checkbox"/> CIRURGIA TRICÚSPIDA
Válvula mitral	<input type="checkbox"/> De Vega modificado
<input type="checkbox"/> Dilatação do anel	<input type="checkbox"/> Anel Tricúspide
<input type="checkbox"/> Prolapso folheto anterior:	<input type="checkbox"/> Comissurotomia
<input type="checkbox"/> A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/> Comissural	<input type="checkbox"/> Outros
<input type="checkbox"/> Prolapso folheto posterior:	<input type="checkbox"/> OUTROS PROCEDIMENTOS
<input type="checkbox"/> P1 <input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3 <input type="checkbox"/> Comissural	<input type="checkbox"/> Válvula Aórtica
<input type="checkbox"/> Prolapso de Ambos	<input type="checkbox"/> CABG
<input type="checkbox"/> Ruptura de cordas	<input type="checkbox"/> Subst. Aorta ascendente
<input type="checkbox"/> Alongamento de Cordas	<input type="checkbox"/> Outros
<input type="checkbox"/> Ruptura de músculo papilar	
<input type="checkbox"/> Tethering do folheto posterior	
<input type="checkbox"/> Afast. dos múscl papilares	
<input type="checkbox"/> Válv. mixomatosa(Barlow)	
<input type="checkbox"/> Folhetos espessados	
<input type="checkbox"/> Fusão/retração de cordas	
<input type="checkbox"/> Fusão comissural	
<input type="checkbox"/> Calcificação do anel	
<input type="checkbox"/> Calcificação da comissura	
<input type="checkbox"/> Calcificação do folheto	
<input type="checkbox"/> Mobilidade do folheto ant.	
<input type="checkbox"/> Score morfológico(Reumat.)	
<input type="checkbox"/> Sinais de endocardite	
<input type="checkbox"/> Outra	
<input type="checkbox"/> Válvula tricúspide	
<input type="checkbox"/> Dilatação do anel	
<input type="checkbox"/> Espessamento fibroso	
<input type="checkbox"/> Fusão comissural	
<input type="checkbox"/> Outra	
<input type="checkbox"/> Reoperação da Vmi/Prótese Mi	
<input type="checkbox"/> Doença Reumática (0-3)	
<input type="checkbox"/> Doença Degenerativa/outras	
<input type="checkbox"/> Rotura de cordas	
<input type="checkbox"/> Falência Técnica:	
<input type="checkbox"/> Deiscência anel	
<input type="checkbox"/> Deiscência sutura	
<input type="checkbox"/> Rotura cordas artificias	
<input type="checkbox"/> (Re)Dilatação do anel	
<input type="checkbox"/> Dilatação do VE	
<input type="checkbox"/> Endocardite	
<input type="checkbox"/> Outra	
<input type="checkbox"/> Reoperação protésica (0-5)	
	CIRURGIA MITRAL
	<input type="checkbox"/> Substituição Vmi/Enc. leak
	<input type="checkbox"/> Tipo de Prótese
	<input type="checkbox"/> Número de Prótese
	<input type="checkbox"/> Preserv. FP(0 Não;1 Parc; 2 Tot)
	<input type="checkbox"/> Preserv. FA
	<input type="checkbox"/> Sutura Contínua
	<input type="checkbox"/> Pontos separados em X
	<input type="checkbox"/> Pontos apoiados (pledgets)
	<input type="checkbox"/> Sutura Cont.+ptos sep.
	<input type="checkbox"/> Outra (enc. leak,etc.)
	TÉCNICA
	<input type="checkbox"/> Tempo de CEC (min) <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Clampagem aórtica (min) <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Paragem circ. total <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Protecção Miocárdica <input type="text"/>
	PÓS-OPERATÓRIO
	<input type="checkbox"/> Suporte Inotrópico
	<input type="checkbox"/> Duração <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Assistência mecânica
	<input type="checkbox"/> Balão intraórtico
	<input type="checkbox"/> Biopump
	<input type="checkbox"/> Arritmia
	<input type="checkbox"/> FA/TSV
	<input type="checkbox"/> BAV 3º grau
	<input type="checkbox"/> TV/FV
	<input type="checkbox"/> Infecção
	<input type="checkbox"/> Endocardite
	<input type="checkbox"/> Respiratória
	<input type="checkbox"/> Ferida operatória
	<input type="checkbox"/> Outra
	<input type="checkbox"/> Outras complicações
	<input type="checkbox"/> Reoperação
	<input type="checkbox"/> Hemorragia
	<input type="checkbox"/> Inst. Hemodinâmica
	<input type="checkbox"/> Outra
	<input type="checkbox"/> Enfarte perioperatório
	<input type="checkbox"/> Respiratórias
	<input type="checkbox"/> AVC
	<input type="checkbox"/> Insuficiência renal aguda
	<input type="checkbox"/> Antibioterapia Prolongada
	<input type="checkbox"/> Outras
	<input type="checkbox"/> Mortalidade
	<input type="checkbox"/> Internamento (dias) <input type="text"/>
obs: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Plastia Mitral(Reum.)
	<input type="checkbox"/> Comissurotomia:
	<input type="checkbox"/> Papiotomia
	<input type="checkbox"/> Anuloplastia Posterior
	<input type="checkbox"/> Anel Protésico
	<input type="checkbox"/> Comissuroplastia
	<input type="checkbox"/> Secção cordas 2árias
	<input type="checkbox"/> Implantação cordas
	<input type="checkbox"/> Transp./encurt. cordas
	<input type="checkbox"/> Descalcificação:
	<input type="checkbox"/> Commiss. <input type="checkbox"/> Corpo <input type="checkbox"/> Anel
	<input type="checkbox"/> Outros Procedimentos
	<input type="checkbox"/> Plastia Mitral(Outras)
	<input type="checkbox"/> Anel Protésico nº <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Clássico <input type="checkbox"/> Physio
	<input type="checkbox"/> Anuloplastia posterior
	<input type="checkbox"/> Ressecção de Folheto(0;1;2;3)
	<input type="checkbox"/> Implantação de Cordas ant.:
	<input type="checkbox"/> A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/> Comissural
	<input type="checkbox"/> Implantação de Cordas post.:
	<input type="checkbox"/> P1 <input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3 <input type="checkbox"/> Comissural
	<input type="checkbox"/> Encurtamento de cordas
	<input type="checkbox"/> Transposição de cordas
	<input type="checkbox"/> Plastia de deslizamento
	<input type="checkbox"/> Plicatura de prolapsos minor
	<input type="checkbox"/> Encerramento de comissura
	<input type="checkbox"/> Encurtamento de musc papilar
	<input type="checkbox"/> Descalcificação
	<input type="checkbox"/> Alfieri
	<input type="checkbox"/> Colocação patch(endocardite)
	<input type="checkbox"/> Outros Procedimentos

APÊNDICE II

Formulário para introdução dos dados do Follow-Up.

FOLLOW UP

Localizar >> ID_cv: ID_followup:

Caso n.º: N.º Hospitalar Data da operacao:

nome:

DATA VIDA:

NYHA: de 1 a 4 ?

Mortalidade: de 0 a 1

Data de morte:

causa_morte: de 1 a 3

Num. de reop:

data1: data2: data3: data4:

Num. de AVC:

data1: data2: data3: data4:

Num de ac. hemorr.:

data1: data2: data3: data4:

Num. de endocard:

data1: data2: data3:

Observacoes:

APÊNDICE III

Descrição e definição das variáveis analisadas (pré-operatórias, operatórias e pós-operatórias)

Pré-operatórias (dados demográficos)

Sexo: Masculino ou feminino.

Idade: Registo em anos.

NYHA: A classificação da *New York Heart Association* traduz o nível de estado funcional relacionado com a limitação da actividade física (dispneia e angina do peito). Foi registada a categoria mais alta de gravidade de cansaço que o doente atingiu nas duas semanas que precederam a cirurgia. Neste item os doentes foram classificados quanto ao grau de limitação em uma de quatro categorias: I- sem sintomas e nenhuma limitação em actividades de rotina; II- presença de sintomas ligeiros (dispneia, cansaço, palpitações ou pré-cordialgia) para grandes esforços, ou mesmo esforços habituais; III- presença de sintomas (dispneia, cansaço, palpitações ou pré-cordialgia) para pequenos esforços e esforços menores que os habituais. Limitação importante da actividade física, confortável apenas em repouso; IV- limitação severa da actividade física, presença de sintomas mesmo em repouso.

Reumatismo articular agudo/febre reumática: História de reumatismo articular agudo ou febre reumático tendo efectuado tratamento com penicilina e/ou manutenção sob profilaxia com penicilina após o episódio agudo.

Doença cerebrovascular (AVC/AIT): História de acidente isquémico transitório ou de défice neurológico central que persistiu mais de 24 horas (coma não-reactivo; défice isquémico neurológico reversível ou acidente vascular cerebral).

Embolismo periférico: História de isquémia aguda periférica (membro superior/inferior, órgãos esplâncnicos) atribuída a embolismo cardíaco.

Endocardite activa: Doente com endocardite comprovada pelos critérios clínicos e que se encontra sob antibioterapia endovenosa à data da cirurgia.

Endocardite curada: Doente com antecedentes de endocardite documentada e que não se encontre sob antibioterapia à data da cirurgia.

Enfarte agudo do miocárdio prévio: O doente é considerado como tendo tido um enfarte do miocárdio (EAM) se existir evidência documentada inequívoca de enfarte, por critérios electrocardiográficos e/ou laboratoriais.

Doença vascular periférica: Claudicação com o exercício ou em repouso; amputação por insuficiência arterial; doença arterial oclusiva (aorto-iliaca e/ou femuro-poplítea), sintomática ou assintomática, com ou sem tratamento reconstrutivo prévio (cirurgia, angioplastia ou *stent*); aneurisma da aorta abdominal, com ou sem tratamento reconstrutivo prévio (cirurgia, angioplastia ou *stent*).

Doença carotídea: lesão >75% da artéria carótida interna. Antecedentes de cirurgia e/ou angioplastia carotídea uni ou bilateral.

Hipertensão arterial: Pressão arterial superior a 140/90 mmHg, ou história de hipertensão arterial ou o uso de medicação anti-hipertensiva.

Diabetes: História de diabetes mellitus, com necessidade de medicação antidiabética oral ou injectável.

Obesidade: Adoptou-se a classificação da OMS, considerando-se que há excesso de peso quando o IMC é \geq a 25 e que há obesidade quando o IMC é \geq 30.

Insuficiência renal: Creatininémia > 2.0mg/dl no estudo analítico pré-operatório.
Diálise: hemodiálise ou diálise peritoneal.

Doença pulmonar obstrutiva crónica: Doente que requer terapêutica farmacológica para o tratamento de compromisso pulmonar crónico (terapêutica broncodilatadora e/ou corticóides), ou o doente que tem um VEMS pré-operatório <75% do valor previsto.

Intervenção mitral prévia: Inclui os casos em que o doente foi previamente submetido a qualquer procedimento mitral, com ou sem (valvuloplastia mitral percutânea ou comissurotomia mitral fechada) circulação extracorpórea.

Classificação da prioridade da cirurgia: *Electiva-* a cirurgia realizada com carácter electivo é a efectuada num doente com função cardíaca estável nos dias ou semanas que precederam a cirurgia. Os casos electivos são normalmente calendarizados pelo menos

um dia antes ao procedimento cirúrgico; *Urgente*- a cirurgia realizada com carácter urgente é a efectuada dentro de 24 horas, de modo a minimizar as possibilidades de agravamento clínico; *Emergente*- os doentes que requerem operações emergentes apresentam uma situação clínica muito grave, sem resposta a qualquer outra forma de tratamento que não seja cirúrgico, sendo a cirurgia realizada tão cedo quanto possível.

Pré-operatórias (dados ecocardiográficos)

Regurgitação mitral: Com o propósito de uniformizar a classificação da regurgitação mitral ao longo dos 20 anos que decorreu o estudo, optou-se por definir a regurgitação mitral em 4 graus: I- mínima; II- ligeira; III- moderada; IV- severa. Os parâmetros de graduação variaram desde o início do estudo. No início, a cineangiografia com contraste do VE (eram apreciados o grau e a velocidade de opacificação da aurícula esquerda em cada batimento) e a área de regurgitação foram os métodos mais utilizados. Mais recentemente, a determinação de métodos semi-quantitativos (*vena contracta*), quantitativos (orifício regurgitante efectivo e volume regurgitante) e qualitativos (reversão do fluxo nas pulmonares, efeito “em *coanda*” do jacto regurgitante) constituem os métodos preferenciais.

Lesão valvular mitral: *Estenose*- A área valvular mitral é inferior a 2.0cm^2 e não existe regurgitação mitral associada, ou esta é menor ou igual a ligeira (≤ 2); *Regurgitação*- Existe apenas regurgitação e esta é maior ou igual a moderada (≥ 3); *Doença mitral ou lesão mista*- Presença de uma área inferior a 2.0cm^2 e regurgitação maior ou igual a moderada (≥ 3).

Função ventricular esquerda: A avaliação da função ventricular esquerda pode ser obtida a partir de registos da ventriculografia de contraste, angiografia com radionuclídeos ou ecocardiograma 2D. Nos casos em que não está disponível o valor quantitativo da fracção de ejeção (FE), por nenhum dos métodos descritos, utilizou-se o método de avaliação qualitativo, dando preferência à ventriculografia de contraste, sempre que disponível. Quando se dispõe de mais do que um método de avaliação quantitativo de FE registou-se o que foi realizado mais recentemente. Consideraram-se quatro intervalos de valores para o registo da FE: (1) $>60\%$ (*normal*); (2) $40\text{-}59\%$ (*disfunção ligeira*); (3) $30\text{-}39\%$ (*disfunção moderada*) e (4) $<30\%$ (*disfunção grave*).

Operatórias

Doença degenerativa mixomatosa: A válvula mitral apresenta-se com espessamento dos folhetos, acompanhado, ou não, de espessamento das cordas tendinosas, com dilatação do anel nativo e existência de prolapso, por alongamento de cordas; *Doença de Barlow*- coexistem múltiplos segmentos de prolapso e de *billowing*, redundância do tecido valvular (aspecto de couve-flor) e dilatação severa do anel mitral, por vezes, com zonas de calcificação do anel e dos próprios folhetos.

Doença degenerativa fibroelástica: A válvula mitral apresenta, como característica, folhetos finos e transparentes, existindo apenas um segmento prolapsante, normalmente por rotura de cordas.

Doença reumática: As características típicas são a fusão comissural, espessamento e retracção dos folhetos, com rigidez na sua mobilidade e atingimento do aparelho subvalvular com espessamento, encurtamento e fusão das cordas tendinosas. Todas estas alterações provocam um estreitamento do orifício valvular conferindo-lhe a forma típica de “boca-de-peixe”.

Doença mitral secundária ou funcional: A válvula mitral apresenta folhetos e cordas tendinosas estruturalmente normais, havendo, contudo, um repuxamento dos folhetos que, poderá ser ou não assimétrico, condicionado pela dilatação ou acinesia ventricular. *Regurgitação mitral isquémica*- associada a doença coronária presente ou passada (habitualmente antecedentes de EAM); *Regurgitação mitral associada a CMD*- VE com dilatação severa e compromisso acentuada da função ventricular.

Doença mitral protésica: Inclui qualquer disfunção protésica ou não protésica: presença de fugas para-valvulares protésicas (com ou sem endocardite); trombose aguda de prótese; disfunção de prótese por presença de *pannus* patológico; degenerescência de prótese biológica.

Doença mitral infecciosa: Endocardite nativa ou protésica.

Outras: Doença degenerativa sem prolapso associado, nomeadamente regurgitação mitral, por dilatação isolada do anel; degenerescência cálcica; reoperações não reumáticas e não protésicas.

Encurtamento de cordas tendinosas: Realizado através do pregar de uma corda alongada, junto ao bordo livre, encurtando-a, ou através do método clássico de Carpentier, em que o excesso de corda é “enterrado” no músculo papilar adjacente, após efectuada uma incisão longitudinal neste.

Transposição de cordas tendinosas: Realizada através da secção de uma corda secundária para o bordo livre prolapsante ou pela excisão, em bloco, de um segmento do folheto posterior, com as suas cordas primárias, e sua implantação no segmento prolapsante.

Encurtamento do músculo papilar: Plicatura de uma cabeça do músculo papilar, envolvendo um conjunto de cordas alongadas, utilizando um fio de polipropileno 5/0, apoiado em *pledgets* de *teflon*, de forma a dobrar e encurtar a zona pretendida.

Plastia de deslizamento: Destacando-se a zona de inserção da porção basal do folheto posterior no *annulus* e ressecando a zona de prolapso, reduz-se a altura do folheto através da sua reimplantação no anel.

Encerramento da comissura ou “*magic stich*”: Encerramento da comissura através da união dos 2 folhetos na região comissural, utilizando-se um fio de polipropileno 5/0. Reservado para válvulas com uma grande área orifical.

Técnica de Alfieri:³⁰⁰ Ver referência.

Anuloplastia posterior com sutura: Sutura dupla apoiada em *pledgets* de *teflon* nas regiões trigonais e na porção média do *annulus* posterior, utilizando um fio de poliéster 2/0 ou 3/0.

Técnica de Devega modificada:¹⁸⁴ Ver referência.

Complicações pós-operatórias

Suporte inotrópico: Utilização de inotrópicos; <12 horas, 12-24 horas e > 24 horas.

Assistência mecânica: Utilização de *balão intra-aórtico*, de *dispositivos de assistência ventricular* (bomba de roletes, bomba centrífuga) ou ambos.

Reoperação por hemorragia: Registo dos casos em que o doente foi reoperado por hemorragia ou por quadro de tamponamento cardíaco.

Insuficiência renal: Creatinina $\geq 2,5$ mg/dl em doentes sem insuficiência renal prévia, isto é, com valor de creatininemia pré-operatório $< 2,0$ mg/dl.

Insuficiência respiratória: Necessidade de ventilação assistida > 48 horas ou necessidade de reentubação e ventilação assistida por insuficiência respiratória.

Arritmia: Inclui as situações de: I) *fibrilhação ou flutter auricular* que foram tratadas farmacológica ou electricamente; II) *bloqueio aurículo-ventricular do 3º* que persistiu mais de 24 horas após a cirurgia ou que apareceu “de novo” após este período de tempo; III) *fibrilhação ventricular/taquicardia ventricular sustentada* (que requereu supressão devido a colapso hemodinâmico).

Enfarte do miocárdio: Aparecimento de supradesniveamento do segmento ST ou novas ondas Q no ECG de 12 derivações. Elevação dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica quatro vezes superiores aos valores basais.

Complicações neurológicas: Estão incluídas as situações de acidente cerebrovascular. O acidente cerebrovascular englobou as situações de acidente vascular cerebral (AVC) e/ou o acidente isquémico transitório (AIT). O AVC foi definido como uma disfunção cerebral local ou generalizada, de presumível origem vascular com uma duração superior a 24 horas e o AIT como uma disfunção cerebral localizada, com uma duração inferior a 24 horas.

Mortalidade aos 30 dias: Incluiu os casos de morte que ocorreram no período de tempo compreendido entre a cirurgia e a alta hospitalar e os casos que ocorreram após a alta hospitalar até aos trinta dias após a cirurgia.

Tempo de internamento: Número de dias de internamento desde a operação até à data da alta ou morte.

APÊNDICE IV

Preservation of the subvalvular apparatus during mitral valve replacement of rheumatic valves does not affect long-term survival

European Journal of Cardiothoracic Surgery 2015 (aceite para publicação)

Cite this article as: Coutinho GF, Bihun V, Correia PE, Antunes PE, Antunes MJ. Preservation of the subvalvular apparatus during mitral valve replacement of rheumatic valves does not affect long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; doi:10.1093/ejcts/ezu537.

Preservation of the subvalvular apparatus during mitral valve replacement of rheumatic valves does not affect long-term survival[†]

Gonçalo F. Coutinho, Vyacheslav Bihun, Pedro E. Correia, Pedro E. Antunes and Manuel J. Antunes*

Centre of Cardiothoracic Surgery, University Hospital and Faculty of Medicine of Coimbra, Coimbra, Portugal

* Corresponding author. Centro de Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, Coimbra 3000-075, Portugal. Tel: +351-239400418; fax: +351-239829674; e-mail: antunes.cct.chuc@sapo.pt (M.J. Antunes).

Received 23 September 2014; received in revised form 2 December 2014; accepted 10 December 2014

Abstract

OBJECTIVES: The importance of preservation of the subvalvular apparatus (PSVA) during mitral valve replacement (MVR) in non-rheumatic mitral valves is well recognized. Our aim was to analyse the impact of PSVA in MVR for rheumatic valves on long-term survival.

METHODS: From January 1992 to December 2012, 605 consecutive patients with rheumatic mitral valve disease were submitted to MVR. PSVA (limited to the posterior leaflet) was achieved in 224 (37.7%) patients. Follow-up was 4259 patient-years, and complete for 97% of the patients. Propensity score analysis was introduced to reduce a selection bias.

RESULTS: Patients with the PSVA were slightly older (61.9 vs 59.8 years, $P = 0.014$), with lower incidence of calcification (54.9 vs 63.0%, $P = 0.05$), pure mitral stenosis (29.9 vs 38.9%, $P = 0.014$) and history of rheumatic fever (44.6 vs 53.9%, $P = 0.028$). Mechanical prostheses were more frequently implanted in the Non-PSVA group (75.1 vs 65.6%, $P = 0.013$). Thirty-day mortality was 1.1%. Late survival rates at 5, 10 and 18 years were 86.6 ± 2.0 , 70.8 ± 3.2 and $48.0 \pm 5.1\%$, respectively, with no difference between groups. Both groups had compromised late survival when compared with the general population (age and gender matched, $P < 0.001$). Only age, large left atrium, pulmonary hypertension and 'pure' MR appeared as independent predictors for late mortality. There was no difference regarding adverse valve-related events between groups.

CONCLUSIONS: Patients submitted to MVR for rheumatic mitral valve disease have a poor prognosis, independently of having the subvalvular apparatus preserved. PSVA did not improve late survival in this setting.

Keywords: Rheumatic mitral disease • Mitral valve replacement • Preservation of the subvalvular apparatus • Long-term survival

INTRODUCTION

Rheumatic mitral valves are thought to be more difficult to repair due to the several lesions imposed by the rheumatic process, namely commissural fusion, thickening and retraction of the chordae tendineae, and calcification of several components of the mitral valve apparatus. Despite several reports demonstrating the superiority of mitral valve repair over replacement, it is an undisputable fact that not all rheumatic valves are amenable to repair [1–4].

In non-rheumatic mitral valve replacement (MVR), preservation of the subvalvular apparatus (PSVA) is recommended to maintain annular–papillary continuity, which is known to be associated with improved left ventricular (LV) function in the early and late postoperative period, and hence with better short- and long-term survival after MVR [5, 6]. However, this benefit, evident in degenerative mitral regurgitation (MR), has not been clearly established in rheumatic patients, especially in stenotic valves [7, 8].

In this study, we aim at evaluating the influence of PSVA in this context in a group of patients followed for up to 20 years.

MATERIALS AND METHODS

Patient population

From January 1992 to December 2012, 605 consecutive patients with rheumatic mitral valve disease were submitted to first-time MVR. During this period, 1552 (80.2%) patients with no previous mitral operation ('closed or open') were submitted to mitral valve repair, independently of the valve lesion (stenosis, regurgitation or mixed lesion).

PSVA was performed in 224 of 594 patients [37.7%; 11 (1.8%) patients were excluded from this study for missing information regarding PSVA] submitted to MVR, and consisted mainly of posterior leaflet and chordal preservation (only 1 case of preservation of both leaflets). In 370 (62.3%) patients, it was not possible to retain the subvalvular apparatus ($n = 225$), or only basal chordae

[†]Presented at the 28th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Milan, Italy, 11–15 October 2014.

Table 1: Baseline characteristics (demographic and echocardiographic) of the study population, comparing patients with preservation of the subvalvular apparatus (PSVA) with those without (Non-PSVA)

	PSVA group (n = 224)	Non-PSVA group (n = 370)	P-value*
Baseline characteristics			
Age (years)	62.0 ± 10.2	59.8 ± 10.5	0.014
Female gender	168 (75.0%)	250 (67.6%)	0.05
NYHA class III-IV	174 (77.7%)	281 (75.9%)	0.62
Hypertension	55 (24.6%)	71 (19.2%)	0.12
Diabetes mellitus	50 (22.3%)	68 (18.3%)	0.44
Previous CVA/TIA	27 (12.1%)	41 (11.1%)	0.72
COPD	50 (22.3%)	81 (21.9%)	0.74
Chronic renal failure	12 (5.4%)	21 (5.6%)	0.60
History of rheumatic fever	100 (44.6%)	199 (53.9%)	0.028
Tricuspid valve pathology	117 (52.5%)	177 (47.8%)	0.27
Aortic valve pathology	69 (36.7%)	119 (32.2%)	0.75
Coronary artery disease	21 (9.4%)	30 (8.1%)	0.58
Atrial fibrillation/flutter	156 (72.9%)	245 (70.2%)	0.49
Previous mitral intervention ^a	101 (45.1%)	151 (40.8%)	0.30
Echocardiographic findings			
MR (grade)	3.0 ± 1.0	2.7 ± 1.1	0.004
MR (predominant lesion)	44 (19.6%)	33 (8.9%)	<0.0001
Mitral stenosis	65 (29.0%)	144 (38.9%)	0.014
Mixed lesion	115 (51.4%)	193 (52.2%)	0.84
LV end-diastolic dimension	53.6 ± 9.8	53.0 ± 7.7	0.48
LV end-systolic dimension	35.8 ± 7.7	34.9 ± 6.9	0.87
Ejection fraction (%)	61.5 ± 12.2	60.5 ± 10.4	0.41
Shortening fraction (%)	33.9 ± 7.6	34.9 ± 6.9	0.54
Mean mitral valve area (cm ²)	1.29 ± 0.5	1.16 ± 0.4	0.005
PASP (mmHg)	58.4 ± 18.2	57.1 ± 19.4	0.45

NYHA: New York Heart Association; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CVA/TIA: cerebrovascular accident/transient ischaemic attack; MR: mitral regurgitation; LA: left atrium; LV: left ventricle; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

^aIncludes previous closed mitral commissurotomy, percutaneous mitral valvuloplasty or 'open' mitral valve surgery.

*Figures in bold indicate statistical significance.

and the basal portion of the posterior leaflet ($n = 145$) could be spared (Non-PSVA group). Patients with associated surgeries, such as coronary artery bypass grafting, aortic and/or tricuspid surgery, ascending aorta surgery and previous mitral surgeries other than MVR, were admitted.

Both groups were comparable with regard to the majority of the preoperative characteristics (demographic and echocardiographic), except for age (62.0 years for PSVA vs 59.8 years for Non-PSVA, $P = 0.014$), female predominance (75.0 vs 67.6%, $P = 0.055$), history of rheumatic fever (44.6 vs 53.9%, $P = 0.028$), degree of MR (3.0 ± 1.0 vs 2.7 ± 1.1 , $P = 0.004$), mean mitral valve area (1.29 ± 0.5 vs 1.16 ± 0.4 cm², $P = 0.005$) and mitral calcification (54.9 vs 63.0%, $P = 0.052$). The remaining features are summarized in Table 1.

All patients gave informed consent for surgery, and granted institutional permission for use of their medical records for research purposes.

Operative procedure and data

Operative data were collected from the institutional database, and surgery records were retrospectively revised to ascertain the intraoperative mitral valve characteristics, surgical technique, and type and size of the prosthesis.

The operative technique was standardized for all patients, and included cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia (28–30°C) and intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia,

either in the aortic root or directly in the coronary ostia. Most surgeries were done through a median sternotomy, and mitral valve exposure was obtained by left atriotomy, posterior to the Waterston's groove. Techniques of implantation of the mitral prosthesis included a continuous suture, pledgeted mattress sutures and interrupted figure-of-eight sutures, depending on the anatomy, exposure and surgeon.

The decision of whether or not to preserve the subvalvular apparatus was made intraoperatively, and was at the discretion of the attending surgeon, but the general policy is to retain as much as possible valvular and subvalvular tissues (mainly posterior leaflet and chordae) whenever feasible. Patients allocated to the PSVA group included those with preservation of the whole posterior leaflet and chordae. The remaining patients (Non-PSVA group) included those with complete resection of both leaflets or with partial preservation only of the basal portion of the posterior leaflet and/or basal chordae.

We have introduced an intraoperative morphological score for evaluating the degree of rheumatic mitral involvement, derived from the accumulated experience of patients with rheumatic mitral disease submitted to mitral valve surgery in our department. In brief, the operative score consists of four factors (anterior leaflet mobility, degree of leaflet thickening, degree of chordae tendineae involvement and degree and/or location of mitral calcification), each with three possible degrees (1–3), adding to a total of 4–12 (Table 2). This model showed very good predictive ability, with an AUC of the ROC curve of 0.870 (CI: 0.744–0.996, $P < 0.0001$), and no

evidence of lack of fit based on the Hosmer–Lemeshow statistic ($\chi^2 = 5.8$, $P = 0.559$). The higher the score the most severe is the rheumatic involvement and less likely the probability to repair the valve. This score has only been validated internally, in 1799 patients with primary rheumatic valve disease, submitted to mitral valve surgery in our institution (unpublished data).

There were several intraoperative distinctive features (Table 3). Patients from the Non-PSVA group had more intense mitral calcification (commissures and leaflets), and signs of more severe rheumatic involvement (higher intraoperative morphological scores). Associated surgical procedures were not significantly different between groups. Notwithstanding, patients in the Non-PSVA had more mechanical prostheses implanted, mostly (86.1%) of the single-disc type.

Follow-up

Follow-up was performed during a 3-month period through mailed questionnaires or by telephone interviews with surviving patients or the personal physician, and included information about the level of activity, current symptoms and adverse events. Causes of death and valve-related complications were also obtained through

hospital records, querying family members and personal physician, and death certificates were revised when available.

The total duration of follow-up for the entire cohort was 4259 patient-years (range: 0–22 years), with a mean follow period of 7.0 ± 5.3 years (median of 5.2 years; interquartile range: 2.9–9.6 years), and was complete for 97% of the patients.

Mortality and morbidity were reported according to the latest guidelines [9].

Statistical analysis

Data were collected and managed in access datasets, and analysed with SPSS (version 20, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) and STATA software (version 11).

Univariate analysis of categorical data was carried out with the test (when no cell was expected to count less than 5 in contingency tables) or Fisher’s exact test, and presented as percentages. Continuous variables were compared using the Student’s *t*-test for normally distributed variables and the Mann–Whitney *U*-test for variables with non-normal distribution. The normality of variables was evaluated by the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk

Table 2: Intraoperative morphological score based on the analysis of 2344 rheumatic mitral valves during mitral valve surgery (grading 4–12)^a

Grade	AL pliability	Leaflet thickening	Subvalvular thickening (chordae)	Calcification (site)
1	Pliable/minimal restriction	Minimal	Minimal	Absent/minimal
2	Mild-moderate restriction	Mild-moderate	Mild-moderate	Body of leaflet/commissures
3	Severe restriction (fixed)	Severe (all leaflet)	Severe (chordae shortening and/or fusion)	Free edge

Minimal thickening implies a translucent leaflet, structurally almost normal. Severe thickening is considered when there is dense fibrous tissue with opaque or yellowish appearance. Mild-moderate leaflet/chordae thickening is in between those two grades.

AL: anterior leaflet.

^aThe higher the score the least favourable is the feasibility to repair. ROC analysis determined an AUC of 0.896 ($P < 0.001$, CI: 0.867–0.926) showing a very good predictive ability of the score. The estimated cut-off point for replacement was equal to or greater than 9.

Table 3: Operative findings

Operative data	PSVA group (<i>n</i> = 224)	Non-PSVA group (<i>n</i> = 370)	<i>P</i> -value*
Leaflet thickening	189 (84.4%)	335 (90.5%)	0.024
Chordae retraction and fusion	139 (62.1%)	311 (84.1%)	<0.0001
Commissural fusion	187 (83.5%)	352 (95.1%)	<0.0001
Commissural calcification	72 (32.1%)	157 (42.4%)	0.012
Anterior leaflet restricted motion	119 (53.1%)	225 (60.8%)	0.08
Leaflet calcification	121 (54.0%)	245 (66.2%)	0.003
Intraoperative morphological score	9.6 ± 1.5	10.0 ± 1.2	0.006
Mechanical prosthesis	147 (65.6%)	278 (75.1%)	0.013
Size of MV prosthesis (mm)	26.6 ± 1.5	26.8 ± 1.7	0.72
Tricuspid valve repair	98 (43.8%)	142 (38.4%)	0.19
Other associated surgeries	76 (33.9%)	120 (32.4%)	0.70
CBP duration (min)	82.1 ± 36.7	81.2 ± 26.6	0.72
Duration of aortic clamping (min)	51.0 ± 19.7	51.3 ± 20.2	0.89

MV: mitral valve; CBP: cardiopulmonary bypass.

*Figures in bold indicate statistical significance.

tests. Actuarial survival and event-free survival were plotted using the Kaplan–Meier method, and both the groups were compared using log-rank analysis. Multivariate analysis to identify risk factors for time-dependent events was performed using a stepwise Cox proportional hazards multivariable model. Criteria for entry and retention into multivariable models were set at the 0.1 and 0.05 confidence level, respectively.

The study period was divided into first and second decades, and entered in the survival analysis. No difference was found regarding the outcome between both periods.

We have also performed a propensity score analysis to quantify the probability that a patient might have PSVA, and allow for the evaluation of potential surgical bias in patient selection on late outcomes. To accomplish this, we first performed a logistic regression analysis for the probability that a patient would be selected to have PSVA rather than Non-PSVA. The independent predictors for PSVA were commissural and chordae fusion, leaflet calcification, type of valve pathology and implantation of a mechanical prosthesis. This model had an area under the receiver-operator characteristic curve of 0.693 and a Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit *P*-value of 0.45. The regression coefficients for each independent predictor were then used to calculate the predicted probability of PSVA for each patient. The natural log of the probability was calculated as the propensity score. The Cox regression analyses were subsequently repeated, with the inclusion of the propensity score as a potential predictor of late outcomes, to adjust for the bias in selecting a patient for PSVA. The propensity score did not emerge as an independent predictor of any of our late outcomes, suggesting that differences attributed to the surgical technique adopted by the initial Cox regression analyses were not explained by a surgical bias in patient selection on the basis of their perioperative characteristics.

Overall survival curves comparing both groups were also plotted using the Cox regression model, adjusting for age and the propensity score.

For each patient included in the study, the corresponding average age- and gender-specific annual mortality of the Portuguese general population was obtained (National Institute of Statistics). On the basis of these mortality data, the probability of cumulative expected survival was ascertained, and an expected survival curve was built. Comparison was made using the one-sample log-rank test.

RESULTS

Perioperative outcomes

The 30-day mortality rate was 1.1% (7 patients), 0.9% (5 patients) for the PSVA group and 1.4% (2 patients) for the Non-PSVA group (*P* = 0.616). The causes of the death were low cardiac output syndrome (4), cerebrovascular accident (2) and severe bleeding (1). Both groups experienced a low incidence of significant post-operative complications, the most frequent morbidities encountered being new onset atrial fibrillation (19.1% in PSVA vs 21.2% for the Non-PSVA group) and transient acute kidney injury (8.7 vs 12.8%, respectively; *P* = NS). Twenty-one patients were re-explored for perioperative bleeding (1.8 vs 4.0%, respectively, *P* = 0.168), and only 2 patients (1 in each group) required mechanical LV assistance.

The length of hospital stay was similar in both groups (10.1 ± 6.7 vs 10.4 ± 10.1 days, *P* = 0.628).

Survival analysis (late survival and survival free from adverse events)

There were 161 late deaths (27.4%), nearly half (48.4%) valve-related, 30.3% of cardiac non-valve-related origin and 21.3% of non-cardiac causes, with no differences between groups.

The adjusted overall survival for both groups is plotted in Fig. 1. Survival rates at 5, 10 and 18 years were 85.0 ± 2.6, 65.9 ± 4.9 and 36.2 ± 7.8%, respectively, for the PSVA group and 85.2 ± 2.0, 69.2 ± 3.1 and 42.1 ± 5.3%, respectively, for the Non-PSVA group (*P* = 0.890). When comparing the late survival of patients submitted to MVR, whether they have had PSVA or no, with an age- and gender-matched general Portuguese population (Fig. 2), this group of patients had impaired survival (*P* < 0.0001). Patients with predominant regurgitant lesion, either as a pure or mixed lesion, had poorer survival compared with those with stenotic lesions (*P* = 0.002; Fig. 3). The former patients included a higher percentage of reoperative mitral procedures (66.2 vs 26.7%, *P* < 0.0001). Sub-analysis of patients with 'pure' MR lesion showed that the absence of PSVA in this setting was associated with an impaired survival (28.5% at 12 years) compared with those with preservation (44.5%), but this has not reached statistical significance.

Age, 'pure' MR, peripheral vascular disease, previous mitral surgery, higher intraoperative morphological scores, increased left atrial diameter, pulmonary hypertension (>50 mmHg) and mechanical prosthesis were identified as risk factors for late mortality on univariate analysis. However, only age, MR, left atrium dimension and pulmonary hypertension (sPAP >50 mmHg) were identified as independent predictors of mortality in the Cox hazards multivariable model (Table 4). Neither the absence of PSVA nor the determined propensity score accounting for the differences between the groups was identified as risk factors.

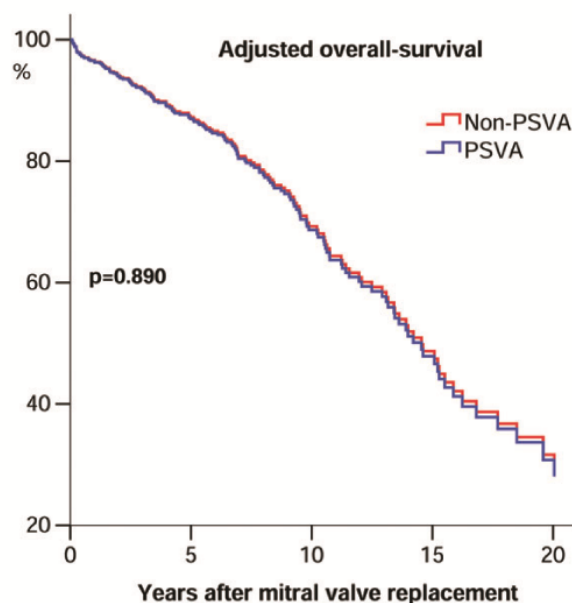


Figure 1: Adjusted (age and propensity score) overall survival of patients submitted to mitral valve replacement with or without preservation of the subvalvular apparatus (PSVA).

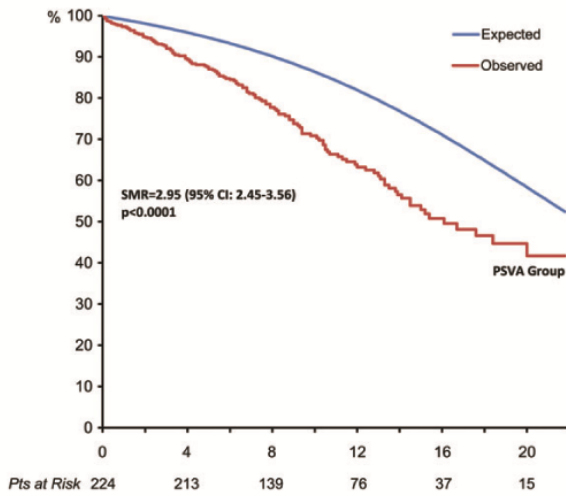


Figure 2: Comparative survival of patients submitted to mitral valve replacement with preservation of the subvalvular apparatus (PSVA) and the general Portuguese population (age- and gender-matched). SMR: standardized mortality ratio; CI: confidence interval; PSVA: preservation of the subvalvular apparatus.

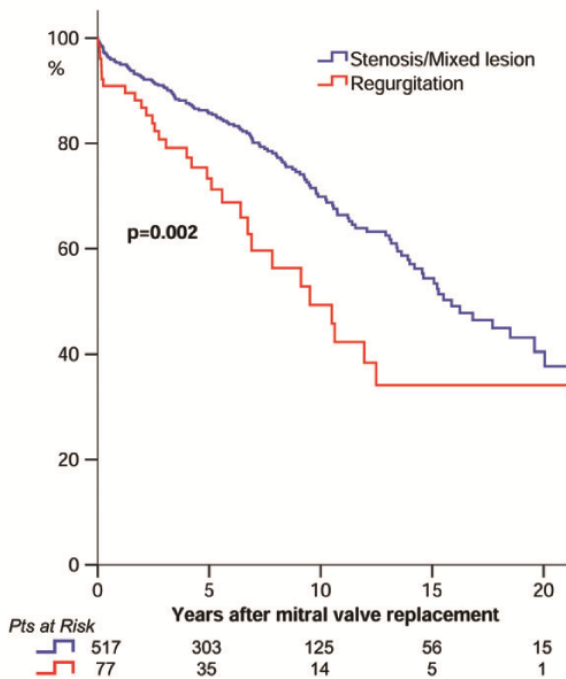


Figure 3: Comparative survival curves of patients submitted to mitral valve replacement for regurgitant lesion or stenotic lesion ('pure' stenosis or mixed lesion).

Both groups (PSVA versus Non-PSVA) experienced similar incidences of valve-related events during late follow-up regarding reoperation (4.5 vs 4.1%, $P = 0.945$), cerebrovascular or transient ischaemic accidents (6.8 vs 4.1%, $P = 0.152$) and endocarditis (4.5 vs 3.3%, $P = 0.442$). Exceptions were bleeding accidents, where the PSVA group had a more favourable outcome (2.7 vs 5.5%, $P = 0.034$).

Table 4: Predictors of late mortality (Cox proportional hazards analysis)

Variables	HR(95% CI)	P-value*
Age	1.052 (1.031-1.074)	<0.0001
'Pure' mitral regurgitation	2.149 (1.252-3.690)	0.006
Left atrium diameter (mm)	1.016 (1.001-1.032)	0.039
PHT (>50 mmHg)	1.764 (1.141-2.726)	0.011
Propensity score	1.310 (0.370-4.643)	0.676

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; PHT: pulmonary hypertension. *Figures in bold indicate statistical significance.

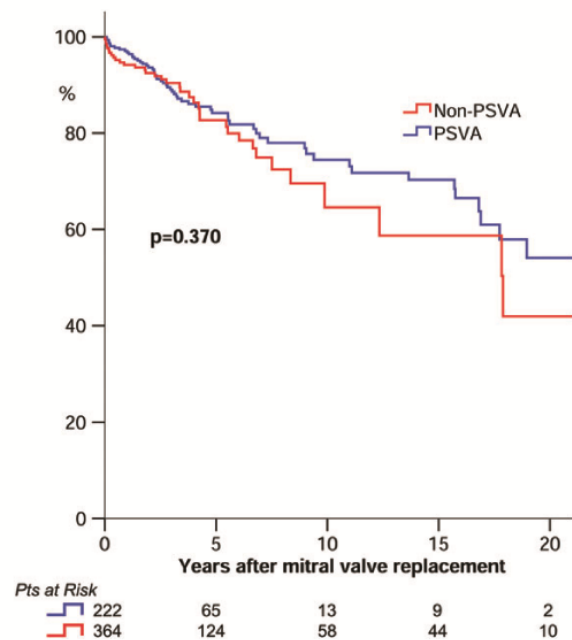


Figure 4: Survival free from major adverse valve-related events. PSVA: preservation of the subvalvular apparatus.

We evaluated the survival free from a composite outcome that congregated all the major adverse valve-related events mentioned above (reoperation, cerebrovascular accident/transient ischaemic attack, endocarditis and bleeding episodes) in the two groups (Fig. 4). Survival free from this composite outcome at 5, 10 and 18 years was 84.2 ± 2.4 , 74.5 ± 3.6 and $41.9 \pm 11.7\%$, respectively, for the PSVA group, and 82.7 ± 3.5 , 64.6 ± 7.1 and $57.9 \pm 6.2\%$, respectively, for the Non-PSVA group ($P = 0.370$).

There was no difference between groups with regard to the functional status of the patients during follow-up, the majority being in NYHA class I or II ($P = 0.883$).

DISCUSSION

The incidence of rheumatic heart disease in developed countries is declining, and the current cases are frequently emigrants from areas where rheumatic fever is still endemic, which, combined

with the progressive nature of the disease and the structural changes affecting the mitral valve (fibrosis, tissue scarring and calcification), is a challenging problem for cardiac surgeons.

The optimal surgical treatment of rheumatic mitral valve disease is still the subject of much discussion in the literature, and mitral valve repair is usually performed in referral centres with high volume of these cases [10–12]. In the past 25 years, we have been able to repair over 80% of more than 2000 rheumatic mitral valves operated on for the first time (compared with more than 95% of cases with degenerative origin). However, many patients still required MVR, particularly in reoperative settings where re-repairing a rheumatic valve is usually not advisable.

Although the efficacy of preservation of the submitral apparatus during MVR in degenerative valves has been proved [13, 14], its applicability and eventual benefits in rheumatic valves remain controversial [6]. Perhaps, MR behaves here in a similar fashion of other aetiologies, but the same may not apply to stenosis. There are several factors that require caution with regard to PSVA in stenotic valves. On the one hand, the presence of intense fibrosis and calcification make the leaflet very rigid, and can promote impingement of the retained tissue on the prosthesis and cause obstruction of the LV outflow tract. On the other hand, the small and sometimes hypertrophied ventricles usually associated with this aetiology oblige to the implantation of smaller prostheses, which coupled with the retention of the leaflets and chordae can further reduce the size of the effective mitral valve orifice.

Most studies evaluating PSVA during MVR of rheumatic valves are retrospective, and only a few have compared the impact of this procedure on late survival. To the best of our knowledge, this is one of the largest series of patients ($n = 594$) that specifically evaluated the impact of PSVA during MVR for rheumatic disease. Chowdhury *et al.* [8] investigated the feasibility of chordal-sparing MVR in 451 patients with rheumatic involvement, comparing three groups of chordal preservation (no preservation, posterior leaflet only and total), and found that chordal preservation groups had significant improvement in LV function, immediately and late postoperatively, as well as better late survival (at 96 months). These authors also found that total preservation was associated with a greater fractional change of LV end-systolic volume when compared with the posterior and non-preservation groups, and concluded that total preservation should be carried out whenever technically feasible.

Our experience differs from theirs in that we were not able to demonstrate an advantage of PSVA with respect to long-term survival. However, our population had very distinct features from theirs. Patients were significantly older (mean age approximately 61 vs 34 years), with male predominance (30 vs 60%), predominant MR was present in only approximately 13% of the cases (vs two-thirds) and the mitral valve orifice was significantly smaller in our patients, since the majority of prosthesis implanted in their series was 29 mm or greater (vs our mean size 26 mm). In fact, the mean preoperative mitral valve area in our patients was 1.1 cm², which means that we were dealing with markedly stenotic valves, since most regurgitant valves were repaired.

Although PSVA was not a predictor of late mortality in our uni- and multivariate analyses, even after adjusting for the differences between both groups with the propensity score, the presence of 'pure' MR emerged as an independent risk factor for mortality, and these patients had compromised survival compared with those who had a stenotic component. Patients with chronic MR develop progressive worsening LV function, revealed by increasingly impaired LV contractility and increasing LV filling pressures.

Preserving the PSVA in this context promotes the annular-ventricular continuity, and enables the ventricle not to distend, thus preventing the rise of the systolic wall stress [15–17]. We were only able to perform PSVA in about half of the patients with MR, which was probably a consequence of the high number of reoperations (66.2%) in this subgroup of patients.

García-Fuster *et al.* [7] also evaluated the impact of preservation techniques in 566 rheumatic patients submitted to MVR, and found an association between PSVA and a greater decrease of ventricular volumes, especially when MR was present, as well as a positive reduction of pulmonary artery systolic pressure and preservation of LV contractility (LV ejection fraction maintained above the preoperative level at later follow-up). But their series of patients had a lesser degree of mitral reoperation and a higher number of patients with MR.

On the contrary, excision and replacement of a stenotic valve does not produce an increase in the afterload. Nonetheless, there are several studies that have demonstrated that severing the subvalvular apparatus was associated with a less effective LV reverse remodelling [7, 8, 18–20], which in our population was not an important issue because preoperative LV dimensions were small (mean LV systolic diameter—35.3 mm). Our findings are in accordance with those of Wisenbaugh *et al.* [21] who also failed to demonstrate any beneficial effect of chordal preservation on either survival or postoperative LV function in a rheumatic cohort of patients. In their experience, only preoperative end-systolic diameter predicted the postoperative outcome. It may be that preservation of the basal chordae in the majority of our patients, including those included in the Non-PSVA group, helped to preserve LV function, thus justifying the lack of difference in outcomes between the two groups.

We were surprised by the low late survival observed of the whole group of patients submitted to MVR, when compared with our general population (age- and gender-matched), even in the preservation group. Some would possibly argue that total preservation would probably confer a better survival, closer to that of the general population, but a recent meta-analysis made by Sá *et al.* [22] revealed no superiority of total preservation over posterior leaflet preservation. Hence, the impaired survival observed is possibly related to the well-known complications of MVR, which implies the need for alternative solutions, such as much higher rates of repair, because in developing countries, where the rheumatic disease is endemic, this could constitute a real public health issue.

One particular problem that investigators are confronted when comparing surgical results of rheumatic mitral valve disease is the lack of homogenous characterization of the degree of pathological involvement [23, 24]. The technical complexity and surgical outcomes are very distinct when repairing a mitral valve or preserving the whole subvalvular apparatus during MVR in the presence of 'minor' rheumatic features (mild thickening of the leaflets and/or chordae, good pliability of the anterior leaflet and residual or absent calcification) by comparison with distorted rheumatic valves (immobile valve with a fixed orifice and heavily calcified). The existing echocardiographic scores do not solve this problem because their primary intention is to evaluate the feasibility of percutaneous balloon valvuloplasty, not of the surgical procedure. We found our intraoperative morphological score useful for its simplicity and ease of interpretation (numeric correlation with the Wilkins echocardiographic score: scores equal to or greater than 9 imply markedly rheumatic valves), and hope others will find it helpful, as well.

LIMITATIONS OF THE STUDY

A retrospective, non-randomized single-centre analysis can be affected by the effects of selection bias. We have tried to minimize this by introducing a propensity-score adjustment in addition to the multivariate analysis.

The lack of a robust echocardiographic evaluation in the late follow-up prevented us from having other important data, such as dimensions/volumes of the left-side cavities, pulmonary hypertension and LV contractility (ejection and shortening fraction). Nevertheless, we believe that both overall survival and reoperation-free survival are good markers of long-term results.

CONCLUSIONS

In our population (predominantly stenotic valves, high incidence of mitral reoperations and small ventricles), PSVA did not show superiority regarding very-late survival in comparison with Non-PSVA. However, patients with 'pure' regurgitation had compromised survival, and those without PSVA in this setting had even a worse survival compared with those with preservation; hence, PSVA should probably be pursued in this subpopulation, if necessary by using ePTFE chordae to retain ventricular-annular continuity. The use of a morphological score to characterize the extent of the rheumatic disease has been a valuable tool in our experience.

Funding

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Antunes M. Mitral valvuloplasty, a better alternative. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1990;4:257-64.
- [2] Yau TM, El-Ghoneimi YA, Armstrong S, Ivanov J, David TE. Mitral valve repair and replacement for rheumatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:53-60.
- [3] Yakub MA, Dillon J, Moorthy PS, Pau KK, Nordin MN. Is rheumatic aetiology a predictor of poor outcome in the current era of mitral valve repair? Contemporary long-term results of mitral valve repair in rheumatic heart disease. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2013;44:673-81.
- [4] Kim JB, Kim HJ, Moon DH, Jung SH, Choo SJ, Chung CH *et al.* Long-term outcomes after surgery for rheumatic mitral valve disease: valve repair versus mechanical valve replacement. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2010;37:1039-46.
- [5] David TE, Burns RJ, Bacchus CM, Druck MN. Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendineae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:718-25.
- [6] Athanasiou T, Chow A, Rao C, Aziz O, Siannis F, Ali A *et al.* Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2008;33:391-401.
- [7] García-Fuster R, Estevez V, Gil O, Cánovas S, Martínez-Leon J. Mitral valve replacement in rheumatic patients: effects of chordal preservation. *Ann Thorac Surg* 2008;86:472-81.
- [8] Chowdhury UK, Kumar AS, Airan B, Mittal D, Subramaniam G, Prakash R *et al.* Mitral valve replacement with and without chordal preservation in a rheumatic population: serial echocardiographic assessment of LV size and function. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1926-33.
- [9] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemir GL *et al.* Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2008;33:523-8.
- [10] Duran CM, Gometza B, Saad E. Valve repair in rheumatic mitral disease: an unsolved problem. *J Card Surg* 1994;9:282-5.
- [11] El Oumeiri B, Boodhwani M, Glineur D, Kerchove L, Poncelet A, Astarci P *et al.* Extending the scope of mitral valve repair in rheumatic disease. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1735-40.
- [12] Choudhary S, Talwar S, Dubey B, Chopra A, Saxena A, Kumar AS. Mitral valve repair in a predominantly rheumatic population: long-term results. *Texas Heart Inst J* 2001;28:8-15.
- [13] Yun KL, Sintek CF, Miller DC, Pfeffer TA, Kochamba GS, Khonsari S *et al.* Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on LV volume and function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:707-14.
- [14] García Fuster R, Vázquez A, Peláez AG, Martín E, Cánovas S, Gil O *et al.* Factors for development of late significant tricuspid regurgitation after mitral valve replacement: the impact of subvalvular preservation. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2011;39:866-74.
- [15] Moon MR, DeAnda A, Daughters GT II, Ingels NB, Miller DC. Experimental evaluation of different chordal preservation methods during mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1994;58:931-44.
- [16] David TE. Papillary muscle-annular continuity: is it important? *J Card Surg* 1994;9:252-4.
- [17] Kameda M, David TE, Rao V, Sun Z, Weisel RD, Burns RJ. Late hemodynamic effects of the preserved papillary muscles during mitral valve replacement. *Circulation* 1994;90:190-4.
- [18] Wu ZK, Sun PW, Zhang X, Zhong FT, Tong CW, Lu K. Superiority of mitral valve replacement with preservation of subvalvular structure to conventional replacement in severe rheumatic mitral valve disease: a modified technique and results of one-year follow up. *J Heart Valve Dis* 2000;9:616-22.
- [19] Rozich JD, Carabello BA, Usher BW, Kratz JM, Bell AE, Zile MR. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Mechanisms for differences in postoperative ejection performance. *Circulation* 1992;86:1718-26.
- [20] Ghosh PK, Shah S, Das A, Chandra M, Agarwal SK, Mittal PK. Early evidence of beneficial effects of chordal preservation in mitral valve replacement on LV dimensions. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1992;6:655-9.
- [21] Wisenbaugh T, Skudicky D, Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. *Circulation* 1994;89:191-7.
- [22] Sá M, Escobar RR, Ferraz PE, Vasconcelos FP, Lima RC. Early evidence of beneficial effects of chordal preservation in mitral valve replacement on LV dimensions. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2013;44:905-12.
- [23] Ghosh P, Choudhary A, Agarwal S, Husain T. Role of an operative score in mitral reconstruction in dominantly stenotic lesions. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997;11:274-79.
- [24] Sellors T, Bedford D, Somerville W. Valvotomy in the treatment of mitral stenosis. *Br Med J* 1953;14:1059-67.

APPENDIX. CONFERENCE DISCUSSION

Dr J.-F. Obadia (Lyon, France): There is no question now in deciding whether we have to preserve the posterior leaflet or not. Today, I think almost every surgeon tries to preserve the posterior leaflet. The main question is, do we have to add something to try to preserve the anterior leaflet, and there are so many techniques, that it is very difficult to evaluate those different possibilities. This leads me to ask you which technique you use if you preserve the anterior leaflet and which one would you recommend?

Dr Freitas-Coutinho: In degenerative mitral valve regurgitation, whenever we are not able to repair the valve, we preserve both leaflets. However, in this specific setting, we were dealing with a very highly selected population. These patients had very small ventricles, sometimes hypertrophic, most of them were women and the mean size of the prosthesis was 26 mm, so this is a separate question about maintaining both leaflets. I think if we try to preserve both leaflets, we are going to reduce the orifice size even more.

Another important issue was that 70% of those valves were extremely calcified. I don't know if there is really a great advantage in preserving both leaflets in this context. In degenerative valve disease, I have no doubt that we should aim to preserve both leaflets, but in this specific setting, I don't know. It was striking for me to observe that there was no difference between groups. In the literature, a recent meta-analysis that was published in 2013, there was no difference regarding survival between preserving both leaflets and only the posterior leaflet, and this was in regards to the whole spectrum of valve disease. In this specific case, small ventricles, calcified valves, where over 40% of the surgeries were redo mitral surgeries; I don't know if we should go so far in trying to maintain both leaflets.

G.F. Coutinho *et al.* / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery

Dr Obadia: There is a way to avoid this, as you can resect the anterior leaflet and use Gore-Tex just to mimic the traction.

Dr Freitas-Coutinho: In 20% of the cases, we preserved the subvalvular apparatus, and in those cases where we resected the whole leaflet, we implanted neochordae. That is one possibility, and I agree completely with you.

Dr Obadia: Yes, this is a good option.

Dr P. Pomerantzeff (Sao Paulo, Brazil): We have a lot of rheumatic patients in Brazil too, and I think we can always shave and cut off that calcium and always preserve the posterior leaflet. I think when you cut the total posterior leaflet

you have an increased possibility of having a rupture of the posterior sulcus, I always think we can preserve.

Dr Freitas-Coutinho: Well, in the group in which the preservation of the subvalvular apparatus was not considered, we did preserve partially the posterior leaflet, but we tried to distinguish those patients in whom we preserved the entire posterior leaflet from those in whom we were not able to preserve the whole leaflet. We had 1.2% mortality and then there were 40% associated surgeries other than tricuspid surgery. So I think it was not so bad.

APÊNDICE V

Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up

European Journal of Cardiothoracic Surgery 2015 Jan 5. (publicado online)

Cite this article as: Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, Branco C, Antunes MJ. Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; doi:10.1093/ejcts/ezu511.

Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up[†]

Gonçalo F. Coutinho, Ana Luísa Garcia, Pedro M. Correia, Carlos Branco and Manuel J. Antunes*

Centre of Cardiothoracic Surgery, University Hospital and Faculty of Medicine, Coimbra, Portugal

* Corresponding author. Centro de Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal. Tel: +351-239-400418; fax: +351-239-829674; e-mail: antunes.cct.chuc@sapo.pt (M.J. Antunes).

Received 2 October 2014; received in revised form 17 November 2014; accepted 19 November 2014

Abstract

OBJECTIVES: The timing for mitral valve (MV) surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation (MR) and preserved left ventricular (LV) function remains controversial. We aimed at analysing the long-term outcome of asymptomatic patients with atrial fibrillation (AF) and/or pulmonary hypertension (PHT) after successful MV repair.

METHODS: From January 1992 to December 2012, 382 patients with severe degenerative MR, with no or mild symptoms, preserved LV function (ejection fraction > 60%) and LV systolic dimensions <45 mm were submitted to surgery and followed up for up to 22 years (3209 patient-years). Patients with associated surgeries, other than tricuspid repair, were excluded. Patients with AF and/or PHT (Group A; $n = 106$, 24.4%) were compared with patients without these comorbidities (Group B; $n = 276$, 63.6%). Propensity-score matching (for preoperative variables) was performed obtaining 102 patients in each arm. Survival and event-free survival [major cardiac and cerebrovascular events (MACCEs); freedom from mitral reoperation and recurrent moderate and severe MR] were analysed.

RESULTS: MV repair was performed in 98.2% of cases and tricuspid annuloplasty in 6.9%. Overall 30-day mortality was 0.8%, not different between groups, and absent in patients with isolated posterior leaflet prolapse ($n = 211$). Patients with AF/PHT had worse late survival by comparison with Group B patients (67.0 ± 7.4 vs $86.5 \pm 3.9\%$ at 15 years, $P < 0.001$), survival free from MACCE (52.7 ± 8.7 vs $74.5 \pm 5.0\%$, $P < 0.001$), from recurrent moderate and severe MR (65.1 ± 10.3 vs $87.0 \pm 3.8\%$, $P = 0.002$) and from mitral reoperation during the follow-up (87.3 ± 6.3 vs $94.2 \pm 2.7\%$, $P = 0.04$). These differences were confirmed in the propensity score-matched population. Patients from Group A also displayed a lesser degree of reverse remodelling. There was a significant reduction in the systolic pulmonary artery pressure (SPAP) after surgery, more pronounced in Group A patients; nonetheless, the mean SPAP at late follow-up was higher in these patients (45 vs 30 mmHg).

CONCLUSIONS: MV repair can be achieved in the great majority of patients with degenerative regurgitation, with low mortality (<1%). Asymptomatic or mildly symptomatic patients with severe MR, preserved LV function and AF/PHT had poorer long-term survival and event-free survival even after a successful surgery. The durability of MV repair was also compromised in these patients, which indicates that they should have been operated earlier.

Keywords: Degenerative mitral regurgitation • Asymptomatic patients • Pulmonary hypertension • Atrial fibrillation • Long-term outcomes

INTRODUCTION

Primary degenerative mitral regurgitation (MR) has become the main form of presentation of mitral valve (MV) disease in western countries and MV repair is the procedure of choice whenever it is feasible and expected to be durable. The current trend to intervene earlier in the natural history of the disease, already included in the European Society of Cardiology/European Association for

Cardio-Thoracic Surgery [1] and American College of Cardiology/American Heart Association [2] guidelines, has been driven by the high rates of MV repair and the very low mortality (<1%) reported from centres of reference [3, 4].

Pulmonary hypertension (PHT) and atrial fibrillation (AF) are common in patients referred for MV surgery for chronic MR [5, 6]. Both factors have been identified as negative prognostic markers of poor outcome after MV surgery and the available data have shown that a reasonable percentage of patients will remain with PHT and/or AF, even after a successful MV repair or replacement [7–9].

[†]Presented at the 28th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Milan, Italy, 11–15 October 2014.

The impact of the presence of PHT and AF in asymptomatic patients with preserved left ventricular (LV) function at the time of MV surgery is poorly defined and the existing information is remarkably scanty and generally originating from small series [10, 11]. The current guidelines only recommend or consider reasonable (class IIa, level of evidence C) to perform MV surgery in the setting of new-onset AF and PHT [defined as a systolic pulmonary artery pressure (SPAP) >50 mmHg].

We hypothesize that asymptomatic patients with severe MR, preserved LV function and AF and/or PHT have compromised survival even after successful MV repair. Therefore, the primary aim of this study was to evaluate the long-term survival of this subset of patients by comparison with those without these negative markers. As a secondary end point, we sought to examine other relevant clinical outcomes, such as adverse cardiovascular events and freedom from moderate and severe MR/MV reoperation after MV repair.

MATERIALS AND METHODS

Patient population and surgical technique

From January 1992 to December 2012, 1437 patients were submitted to MV surgery for severe degenerative MR, 434 of whom were asymptomatic or mildly symptomatic [New York Heart Association (NYHA) functional class I or II], with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF > 60%). Of these, 382 also had conserved LV dimensions (defined as a LV end-systolic internal diameter <45 mm) and constituted the study population. Primary indication for surgery was severe MR in all patients.

In the interest of most precisely examining the impact of PHT/AF after MV surgery, we have only included patients with isolated mitral surgery, with or without concomitant tricuspid valve annuloplasty for functional regurgitation. Thus, patients in NYHA class III or IV, EF ≤ 60% and LV end-systolic diameter ≥45 mm, and patients with other associated procedures, including coronary artery disease, aortic valve disease, hypertrophic cardiomyopathy, ascending aortic aneurysms and with previous mitral and other cardiac surgeries, were excluded.

The clinical characteristics of the 382 patients who met the inclusion criteria are given in Table 1. Patients were divided into two groups, according to the presence ($n = 106$, 24.4%—Group A) or absence ($n = 276$, 63.6%—Group B of AF and/or PHT). In order to homogenize both groups for comparison, a propensity-score analysis was performed, obtaining 102 comparable patients for each group. In general, patients from Group A were significantly older, with more comorbidities. Preoperative echocardiographic data were not significantly different between groups, except for the larger left atrium (LA) diameters and the higher prevalence of tricuspid regurgitation in patients with AF/PHT. After propensity-score matching, the two groups were perfectly matched with the exception of the LA dimensions and presence and degree of tricuspid regurgitation.

The operation was standardized for all patients, including cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia (28–30°C) and intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia through the aortic root. MV exposure was via left atriotomy, posterior to the Waterston's groove in the majority of cases. In some cases, the valve was reached through the right atrium and interatrial septum. During the 'first decade' of the study (1992–2002), the classical Carpentier techniques (chordal shortening and transfer, leaflet

Table 1: Baseline characteristics of the overall population, comparing patients with pulmonary hypertension (PHT) and/or atrial fibrillation (AF; Group A) with those without (Group B)

Baseline characteristics	Group A ($n = 106$)	Group B ($n = 276$)	P-value ^a
Age (years)	63.2 ± 11.9	52.8 ± 13.9	<0.001
Female gender	29 (27.4%)	77 (26.8%)	0.91
Previous CVA/TIA	5 (4.7%)	8 (2.9%)	0.38
Hypertension	43 (40.6%)	73 (26.4%)	0.007
Diabetes mellitus	9 (8.5%)	4 (1.4%)	0.001
COPD	6 (5.7%)	11 (4.0%)	0.48
Atrial fibrillation/flutter	67 (63.2%)	–	–
PHT (SPAP > 50 mmHg)	69 (65.1%)	–	–
Tricuspid valve pathology	29 (27.4%)	7 (2.5%)	<0.001
LA diameter (mm)	56.1 ± 9.1	48.6 ± 7.3	<0.001
LV end-systolic diameter (mm)	37.4 ± 4.5	37.4 ± 4.5	0.91
LV end-diastolic diameter (mm)	62.3 ± 6.8	62.1 ± 6.7	0.86
LV shortening fraction (%)	39.4 ± 5.4	39.7 ± 5.8	0.66
LV ejection fraction (%)	69.2 ± 9.1	68.0 ± 8.0	0.56
SPAP (mmHg)	57.3 ± 16.2	37.1 ± 8.0	<0.001

^aFigures in bold indicate statistical significance.

CVA/TIA: cerebrovascular accident/transitory ischaemic accident; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PHT: pulmonary hypertension; SPAP: systolic pulmonary artery pressure; LA: left atrium; LV: left ventricle.

resection) were more frequently employed, and is, of late, being replaced by the use of artificial neochordae, which has become the standard of care for correcting anterior leaflet prolapse and, in the more recent years, also for posterior leaflet prolapse. Two-thirds (68.3%) of the enrolled patients were operated on in the last decade. Nevertheless, there was no statistical significant difference regarding the MV repair rates between the two decades of the study (99.2 vs 97.7%, $P = 0.318$).

All patients gave informed consent for surgery and had previously granted permission for the use of their medical records for research purposes.

Echocardiographic analysis

All patients had a comprehensive preoperative transthoracic echocardiogram (TTE) documenting severe MR. The standard TTE included M-mode, two-dimensional (2D), spectral and colour Doppler, obtaining the usual planes (long and short parasternal axis, apical 3, 4 and 5 chamber planes). Anatomic and Doppler measurements (LV and LA diameters, EF and fractional shortening) were performed as recommended [12]. Transoesophageal echocardiograms were performed intraoperatively in all cases for the purpose of evaluating the final result of the repair with regard to persistence of MR only. TTE was performed in all patients after surgery, before discharge from the hospital, and repeated during the follow-up. The median follow-up echocardiogram time (after discharge) was 7.9 years [Interquartile range (IQR) range: 5.9–12.6 years].

Although quantitative assessment of the degree of MR has recently become part of our clinical practice, over the course of the entire study period MR grade was determined semiquantitatively. To be consistent with the follow-up echocardiography reports,

the severity of MR was graded as follows: none (0), trivial (1), mild (2), moderate (3) and severe (4). Preoperative SPAP (or right ventricle systolic pressure) was obtained from preoperative catheterization if available and, if not, by echocardiography using the simplified Bernoulli's equation. Whenever there was discrepancy of values of SPAP obtained by the two methods, the right catheterization value prevailed.

Data collection, follow-up and outcome events

All preoperative data, both clinical and echocardiographic, operative and postoperative records, including intensive care unit information and complications, were prospectively introduced in a dedicated database.

The follow-up information was collected during a 3-month period ending in December 2013. This was done through a mailed questionnaire or by a telephone interview with surviving patients, family members or the patient's personal physician. The follow-up data included information about the level of activity, current symptoms and occurrence of late cardiac and non-cardiac events. The echocardiographic follow-up was obtained by querying the institutional echocardiographic database (Cardiology Department), patient records and correspondence to and from referring cardiologists.

The total duration of the follow-up for the entire cohort extended from 1 to 21 years for a total of 3209 patient-years, with a median of 6.9 years (IQR: 3.8–11.5 years) and was complete for 98% of the patients.

Mortality and morbidity were reported according to the latest guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions [13]. Early mortality was defined as death in hospital or within 30 days. A composite cardiac and cerebrovascular outcome [major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCEs)] was used and included: cardiac-related mortality (sudden, unexplained death included), all cardiac and valve-related morbidity [thromboembolic events (cerebrovascular accident/transitory ischaemic accident); bleeding events; endocarditis and reoperation] and need for hospital readmission for congestive heart failure.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as means and standard deviation and compared by Student's *t*-test. Values obtained from pre- and postoperative data were compared by a paired *t*-test. Categorical variables were reported as percentages and were compared using χ^2 tests. Actuarial survival and event-free survival were plotted using the Kaplan–Meier method and comparison was made by the log-rank test.

Multivariate analysis to identify risk factors for survival was performed using Cox regression models, calculating hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). All variables with a *P*-value of <0.1 in the univariate analysis entered the multivariate analysis, and in the final model we have only included those variables with a *P*-value of <0.05.

Since patients from Group A (with AF and/or PHT) were presented as a single covariate, AF and PHT were not included separately in the multivariate analysis to exclude multicollinearity effect. Moderate/severe MR at the follow-up was analysed as a time-dependent variable and also compared between groups with the Kaplan–Meier method (log-rank test).

To reduce the effect of selection bias and potential confounding in this observational study, we performed a rigorous adjustment in baseline characteristics (age, gender, body surface, diabetes, hypertension, chronic pulmonary obstructive disease, chronic renal disease, previous cerebrovascular accident/transient ischaemic accident and myocardial infarction) using propensity-score matching, obtaining 102 comparable pairs. The propensity scores (*Ps*) were estimated without regard to outcome variables, using multivariable logistic regression analysis. Patients were matched according to the *Ps* previously calculated, by the 'nearest neighbour matching' technique, using a calliper of 0.2. Each patient was matched to a single patient (no-replacement).

Statistical significance was defined as a two-tailed probability value of <0.05. The data were analysed using the statistical package programme SPSS (version 20) and the STATA software (version 11).

RESULTS

Operative data

Thirty-day mortality was 0.8% and, notably, the mortality rate for patients with isolated posterior leaflet prolapse (*n* = 211) was 0%. There were no significant differences between the two groups with regard to operative procedures, as well as in-hospital mortality and morbidity (Table 2).

MV repair was performed by four surgeons and achieved in 98.2% of the patients. The more demanding repairs, such as Barlow's valves, bileaflet prolapses were more frequently done by the senior surgeon (M.A.) and the repair rate of this surgeon was 99.2%.

Patients from Group B had a greater myxomatous involvement (77.2 vs 22.8%, *P* < 0.001) and Barlow's disease was present in 59 patients from this group (21.4%) against 6 patients from Group A (5.7%, *P* < 0.001). Isolated posterior prolapse and bileaflet prolapse was observed in 51 patients (48.1%) and 25 (23.6%) from Group A, respectively, and in 160 (58.0%) and 77 (27.9%) from Group B (*P* = NS), respectively.

Long-term survival and event-free survival

There were 38 late deaths during the late follow-up: 21 (2.68%/patient/year) from Group A (patients with AF/PHT) and 17 (0.75%/patient/year) from Group B (*P* < 0.001). Separate analysis of both markers showed a negative impact on survival on patients having either one. Patients with higher degrees of SPAP exhibited lower survival rates (*P* = 0.01) and this was more notable in those with a SPAP >50 mmHg (Fig. 1). Fifteen-year survival was 84.5 ± 5.3% for patients with mild degrees or absence of PHT (SPAP < 40 mmHg), 83.7 ± 9.1% for those with SPAP between 40 and 49 mmHg, 67.0 ± 12.2% for those with SPAP between 50 and 59 mmHg, and 62.4 ± 12.4% for those with SPAP ≥ 60 mmHg. Patients with AF were also at increased risk for late mortality, with an overall survival at 15 years of 59.9 ± 9.3%, compared with 86.5 ± 3.9%, *P* < 0.001 for those without AF (Fig. 2).

Patients with both AF and PHT (Group A) had an adjusted survival at 1, 5 and 15 years of 96.1 ± 1.9, 88.9 ± 3.4 and 67.0 ± 7.4%, respectively, compared with 99.6 ± 0.4, 97.4 ± 1.0 and 86.5 ± 3.9% for Group B patients (Fig. 3A; *P* < 0.001), respectively. These results were replicated in the propensity-matched population (Fig. 3B; *P* = 0.04).

Table 2: Perioperative outcomes

Operative data	Group A	Group B	P-value ^a
Mitral valve replacement	2 (1.9%)	5 (1.8%)	0.96
Mitral valve repair	104 (98.1%)	271 (98.2%)	0.96
Complete ring annuloplasty	99 (93.4%)	265 (96.0%)	0.28
Leaflet resection (posterior)	66 (62.3%)	205 (74.3%)	0.049
Sliding plasty	7 (6.6%)	24 (8.7%)	0.50
Artificial neochordae (AL)	25 (23.6%)	84 (30.4%)	0.27
Artificial neochordae (PL)	4 (3.8%)	26 (9.4%)	0.07
Chordae shortening/transposition	9 (8.5%)	20 (7.2%)	0.79
Commissural closure	9 (8.5%)	24 (8.7%)	0.95
Papillary muscle shortening	3 (2.8%)	17 (6.2%)	0.19
Tricuspid annuloplasty [25]	20 (18.9%)	5 (1.8%)	<0.001
Cardiopulmonary bypass time	69.9 ± 18.9	67.6 ± 17.1	0.24
Aortic clamping time	42.5 ± 11.1	43.3 ± 12.0	0.53
Morbidity and mortality			
Reoperation for bleeding	1 (0.9%)	2 (0.7%)	0.85
Inotropic support	12 (11.3%)	23 (8.3%)	0.34
Arrhythmias ^b	53 (50%)	44 (41.5%)	<0.001
Pulmonary infection	2 (1.9%)	5 (1.8%)	0.84
Stroke	2 (1.9%)	3 (1.1%)	0.11
Acute kidney injury	9 (8.5%)	14 (5.1%)	0.25
Perioperative myocardial infarction	1 (0.9%)	2 (0.7%)	0.84
Length of hospital stay (days)	8.7 ± 9.7	7.6 ± 2.3	0.24
Hospital mortality	1 (0.9%)	2 (0.7%)	0.19

^aFigures in bold indicate statistical significance.

^bIncluded new-onset atrial fibrillation /flutter (AF) and patients with preoperative AF requiring intravenous medication for rhythm control.

AL: anterior leaflet; PL: posterior leaflet.

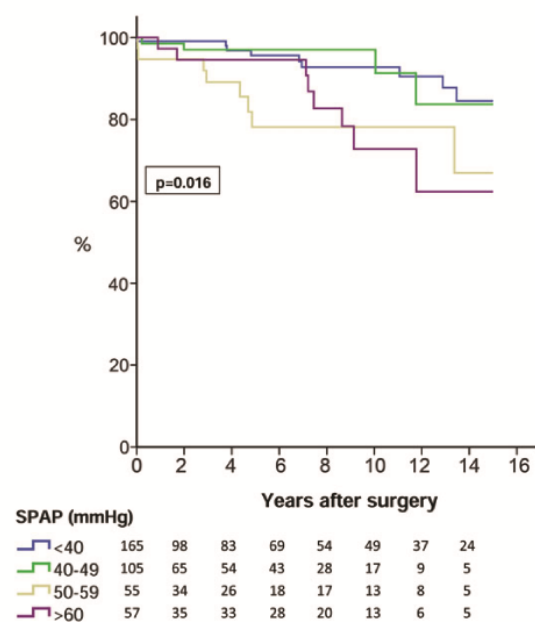


Figure 1: Overall survival curves comparing patients with different degrees of systolic pulmonary artery pressure (SPAP): <40 mmHg; 40–49 mmHg; 50–59 mmHg and >60 mmHg.

Cox proportional hazards analysis revealed age (HR: 1.08; 95% CI: 1.04–1.12, $P < 0.01$), AF/PHT (HR: 2.32; 95% CI: 1.13–4.78, $P = 0.02$), chronic obstructive pulmonary disease (HR: 4.38; 95% CI: 1.61–11.93, $P < 0.001$) and preoperative renal dysfunction (HR:

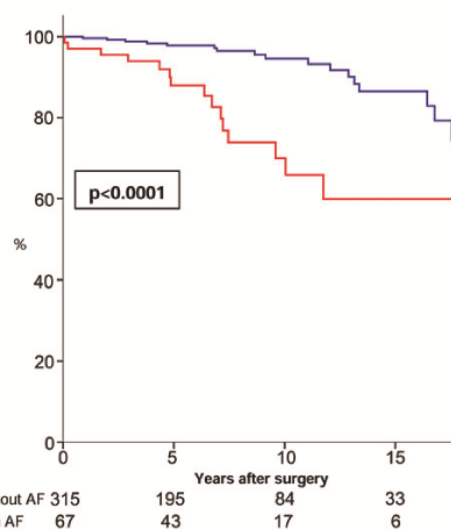


Figure 2: Overall survival curves comparing patients with atrial fibrillation (AF) at the time of mitral valve surgery with those without AF.

8.39; 95% CI: 1.11–63.6, $P = 0.04$) as independent predictors of late mortality.

A composite index of MACCEs, as defined above, was further analysed. Patients from Group A incurred a greater risk of having an adverse event during the follow-up, with freedom from MACCE at 5, 10 and 15 years of 87.7 ± 3.5 , 68.8 ± 6.1 and $52.7 \pm 8.7\%$, respectively, vs 95.7 ± 1.3 , 91.4 ± 2.2 and $74.5 \pm 5.0\%$, respectively in Group B ($P < 0.001$) (Fig. 4A). This effect persisted in the propensity-

score analysed population, with a 15-year freedom from MACCE of $58.6 \pm 7.3\%$ in Group A and $80.5 \pm 7.0\%$ for Group B ($P = 0.02$) (Fig. 4B).

Mitral valve reoperation and freedom from moderate and severe mitral regurgitation

There were two early (in-hospital) failures of the MV repair (suture and ring dehiscence) and we were able to re-repair and preserve the valve in both cases.

Ten patients (2.6%; 5 patients in each group) required MV reoperation for significant MR late after the primary procedure. The mean time from the first surgery to reoperation was 8.6 ± 5.1 years. It was possible to re-repair the MV in 2 cases.

The main intraoperative findings were as follows: marked posterior leaflet retraction conditioning lack of central coaptation, ring dehiscence, rupture of native and artificial chordae, endocarditis with severe leaflet and chordal destruction and leaflet calcification.

Freedom from mitral reoperation at 5, 10 and 15 years was 97.9 ± 1.5 , 92.4 ± 4.0 and $87.3 \pm 6.3\%$, respectively for Group A patients, and 100%, 97.5 ± 1.4 and $94.2 \pm 2.7\%$, respectively, for Group B patients ($P = 0.04$). In the propensity-score matched (Ps) population, patients without AF/PHT maintained a longer period free from mitral reoperation (95.7 ± 3.0 vs $86.2 \pm 6.9\%$), but this was not statistically significant ($P = 0.24$).

The degree of MR decreased substantially in both groups immediately after surgery and was maintained during the follow-up ($P < 0.001$). However, the mean MR was higher in

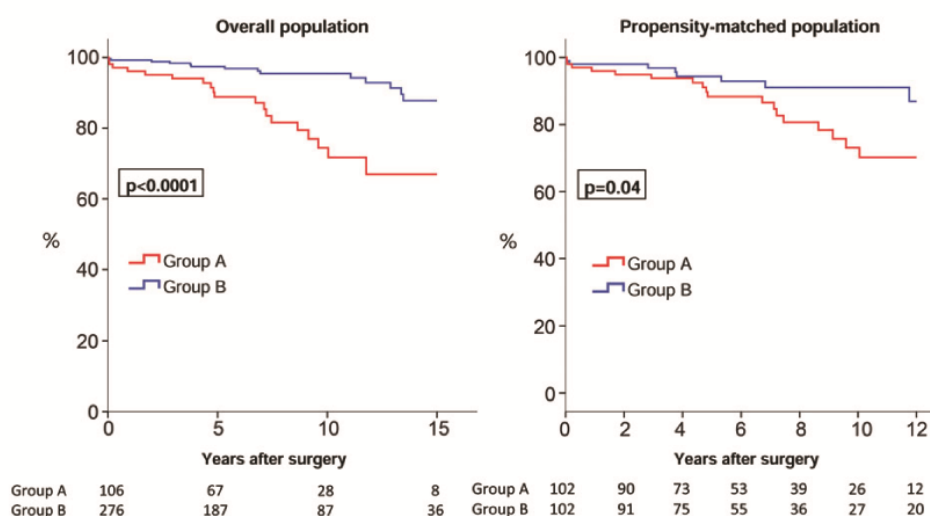


Figure 3: Survival curves of patients with atrial fibrillation and/or pulmonary hypertension (Group A) and patients without these markers in the overall study population (A) and in the propensity-matched population (B).

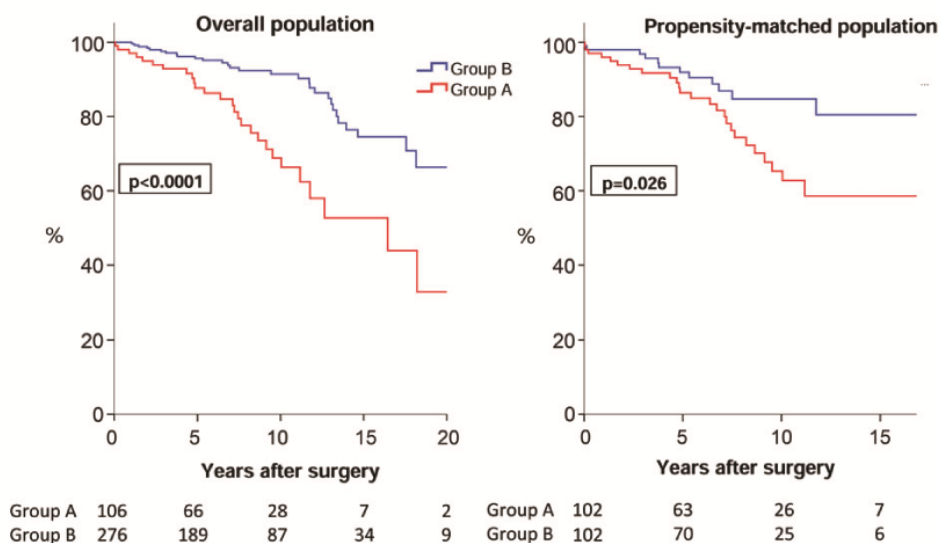


Figure 4: Survival curves (freedom from MACCE—major adverse cardiac and cerebrovascular events) of patients with atrial fibrillation and/or pulmonary hypertension (Group A) and patients without these markers in the overall study population (A) and in the propensity-matched population (B).

patients from Group A (2.16 vs 1.54, $P = 0.03$). Freedom from recurrent moderate and severe MR was substantially lower in patients with AF/PHT (Fig. 5). At 15 years, only 65.1 ± 10.3% of these latter patients were free from relevant MR against 87.0 ± 3.8% in patients without these negative markers ($P = 0.002$). This finding was sustained in the Ps analysis, although it did not reach statistical significance (62.6 ± 10.9 vs 79.5 ± 9.5%, $P = 0.1$).

Several factors were identified on the Cox analysis to independently predict the risk of reoperation, namely P2 prolapse (HR: 0.06, 95% CI: 0.008–0.51, $P = 0.03$), myxomatous valves (HR: 0.07, 95% CI: 0.008–0.62, $P = 0.01$), shortening of chordae tendineae (HR: 9.09, 95% CI: 1.16–18.12, $P = 0.04$) and patients with AF/PHT (HR: 4.20, 95% CI: 1.10–11.20, $P = 0.03$).

Functional status and cardiac remodelling

The majority of patients remained asymptomatic or mildly symptomatic after surgery, with only 8% of the living patients being in NYHA ≥ 3 at the end of the follow-up (no difference between groups).

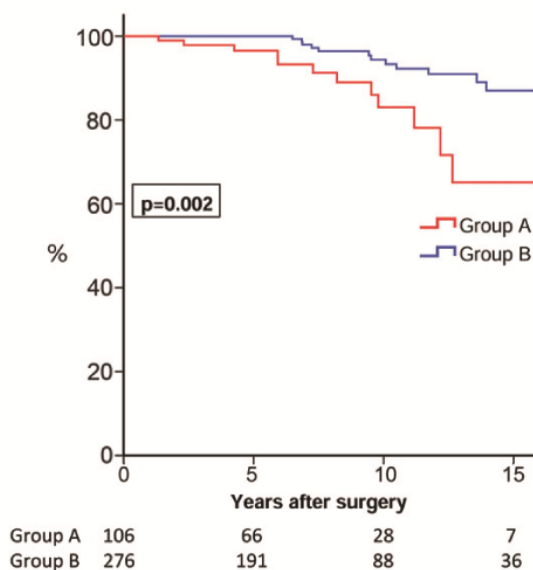


Figure 5: Freedom from recurrent moderate-severe mitral regurgitation during the follow-up.

Both groups experienced reverse cardiac remodelling, but this effect was more evident in the group without AF/PHT (Table 3). Patients from this group had a mean decrease in the LV dimensions (diastole/systole) of 12.0 ± 7.9 and 2.7 ± 7.2 mm, respectively. In Group A, the decrease was also significant with regard to LV end-diastolic diameter, albeit less important (7.4 ± 10.1 mm), but there was an increase of LV end-systolic dimension during the follow-up (2.26 mm). The mean reduction of the LA dimension was statistically significant in both groups ($P < 0.05$). Both groups have also exhibited an important reduction of the mean SPAP, but the mean SPAP in Group A was near 45 mmHg, while it was 30 mmHg in Group B ($P = 0.01$).

LV function [EF and shortening fraction (SF)] suffered an important reduction in the early postoperative period in both groups, by comparison with preoperative levels, with a mean decrease in EF of 7.0 ± 14.7% in Group B and 11.0 ± 17.7% in Group A ($P < 0.001$). Over of time, patients had a recovery of the LVEF; however, patients with AF/PHT displayed globally a mild LV dysfunction ($EF \leq 60\%$).

DISCUSSION

Our policy when approaching the MV is that every valve is potentially amenable to repair, irrespective of the pathology. We have been performing MV repair for over 30 years in over 3000 patients, which has enabled us to standardize and simplify the operative procedure, thus reducing the surgical times and improve results, as expressed in the results of the current work.

Recently, we reported the long-term outcomes of surgery for severe degenerative MR and preserved LV function in patients with no symptoms or mildly symptomatic, with a MV repair rate greater than 98% and a mortality <1%, and a long-term survival equal to the expected survival of an age- and sex-matched general population [14]. In that work, patients with AF and/or PHT were shown to be at increased risk for late survival and mitral reoperation. These results triggered a deeper evaluation of this subset of patients, which is the aim of the current analysis.

AF is the most common arrhythmia and is associated with adverse prognosis [15]. Its association with valvular heart disease is widely recognized and the relationship with MR is of utmost importance due to the high incidence of this pathology in the general population, and because MR leads to dilatation of the LA, a possible precursor of AF. Patients with degenerative MR, and

Table 3: Preoperative versus postoperative echocardiographic changes (follow-up)

Variables	Group A			Group B		
	MD	95% CI	P-value ^a	MD	95% CI	P-value ^a
MR (mean)	1.84	1.35, 2.33	<0.001	2.37	2.10, 2.63	<0.001
LA (mm)	7.36	0.49, 14.23	0.038	5.03	2.31, 7.75	0.001
LVED (mm)	7.46	1.39, 13.53	0.020	12.02	9.44, 13.60	<0.001
LVES (mm)	-1.33	-9.91, 7.24	0.73	2.72	0.187, 5.27	0.036
LVSF (%)	4.87	-4.79, 14.54	0.27	4.42	1.48, 7.46	0.004
LVEF (%)	11	4.87, 32.91	0.23	7.00	-1.87, 15.88	0.11
SPAP	17.78	1.11, 34.45	0.039	8.27	1.84, 8.70	0.017

^aFigures in bold indicate statistical significance.

MD: mean difference; CI: confidence interval; LA: left atrium; LVED: left ventricular end-diastolic diameter; LVES: left ventricular end-systolic diameter; SPAP: systolic pulmonary artery pressure.

sinus rhythm at diagnosis may develop AF in 48% of the cases at 10 years, with a linearized rate of 5% per year. Additionally, after onset of AF, an increase in cardiac mortality and morbidity are observed under conservative management [16]. Thus, the onset of AF has been considered to be a turning point in the course of MR and a useful marker of disease progression [17].

PHT has also been considered an important prognostic marker in patients with severe MR, and is usually associated with the chronic nature of the mitral disease. Preoperative PHT has also been identified as a powerful predictor of early and late survival after MV surgery and even modest increases in SPAP have been associated with adverse outcomes [18].

Both factors are included in the current guidelines as class IIa recommendation for surgery in asymptomatic patients with severe MR and preserved LV function. However, this is based on expert opinion (Level C) and supported by scarce reports [1, 2]. Our study has shown that the presence of AF and PHT in this setting, either separately or in conjunction (Group A), is associated with decreased late survival and event-free survival when compared with patients without these markers, even after successful MV repair with full restoration of competence. Notably, this effect persisted in the propensity-matched population.

Late survival also correlated with the degree of SPAP, patients with moderate or severe PHT having poorer survival. Ghoreishi *et al.* [18] have also recently demonstrated this relationship, but in their study even a mild PHT carried a worse prognosis. However, their study included aetiologies other than degenerative mitral disease, 57% of patients were in NYHA class III and IV and the mean EF was 52%, which means that the impact on survival could possibly not be solely attributed to the degree of PHT. In the Cox proportional analysis, patients from Group A in our study had a near two-and-half-fold increased risk of late mortality (HR: 2.32) compared with patients without AF/PHT. Of note, those patients have also experienced more relevant adverse events, integrated in the composite outcome MACCE, with nearly half of patients having at least one major event 15 years after MV surgery.

Operating on asymptomatic patients implies a greater responsibility and, for this reason, complete assessment of the durability of MV repair and of the need for mitral reoperation for recurrent MR is of paramount importance. Excellent freedom from reoperation and from moderate or severe MR at the late follow-up was seen in our patients in sinus rhythm and without severe PHT (94 and 87%, respectively) by comparison with patients with AF/PHT (87 and 65%, respectively).

AF has been considered a possible promoter of significant MR, secondary to isolated annular dilatation and atrial remodelling [19]. In a different study, we have also demonstrated that preoperative AF is a risk factor for persistence of MR in patients with moderate MR submitted to aortic valve replacement. Hence, patients in AF should also have their MV repaired in this context [20]. Shimokawa *et al.* [21], have also recognized AF as an independent predictor (HR: 1.67) of recurrent MR after MV repair for mitral prolapse. By contrast, AF did not affect the durability of mitral repair in a series reported by Lim *et al.* [17]. However, their mean follow-up time was rather short (2.8 years), which could be responsible for that conclusion. In our study, patients from both groups also had similar rates of recurrent moderate and severe MR in the first years after surgery. Nevertheless, 5 years after MV surgery, patients with AF/PHT had already shown a slight tendency for higher rates of recurrent MR and that difference became significant at 10 years after surgery. This finding was also evident in the matched population (freedom from moderate and severe MR at 15 years was 62.6 vs 79.5% in Group B).

The majority of patients remained asymptomatic or only mildly symptomatic after surgery and we might speculate that this early surgery strategy permitted preservation of a good functional capacity. Despite being a highly selected population, since all patients had 'preserved' LV function (EF > 60%) without signs of LV dilatation (LV < 45 mm) preoperatively, the burden of recurrent MR after surgery would prevent reverse remodelling and would favour LV dilatation and consequently LV dysfunction. Both groups exhibited a beneficial remodelling with decrease of the LV and LA dimensions. Nonetheless, this was less notorious in Group A patients. In these patients, the systolic LV dimensions actually increased comparatively to baseline values, which could be an indirect effect of the higher percentage of patients with recurrent moderate or severe MR during the follow-up, precluding reverse remodelling.

As could have been expected, patients in Group A showed a more significant reduction of SPAP, as they started with higher values. However, at the last follow-up visit, the mean SPAP was close to 45 mmHg, which means that an important number of patients maintained a relevant degree of PHT. By contrast, patients without preoperative AF/PHT had a mean SPAP on the follow-up of only 30 mmHg.

Regarding LV function, both groups experienced a significant reduction of EF and SF immediately after surgery, as is usually observed after correction of MR due to elimination of the regurgitant backflow, unveiling certain cases of preoperative LV dysfunction. This has been recently mentioned in a report by Quintana *et al.* [22] as the fallacy of 'normal' preoperative myocardial function in the presence of severe MR. LV dysfunction could persist after MV repair, impairing recovery of LV size, function and survival. These authors concluded that mitral repair should be considered before the onset of LV dilatation or PHT, even in patients with preserved EF. Varghese *et al.* [23] found that the presence of preoperative AF and PHT in patients undergoing MV repair increased the risk of early postoperative LV dysfunction by almost 2-fold. We have also observed a greater reduction of EF in the discharge echocardiogram in patients with AF/PHT compared with those without these prognostic markers.

STUDY LIMITATIONS

The lack of randomization is always subjected to the appearance of unmeasured confounding factors and to selection bias. We have tried to minimize this by restricting the study to patients without important symptoms (classes I and II of the NYHA) and without signs of LV deterioration, in addition to performing propensity-score matching.

Likewise, patients were deemed asymptomatic or mildly symptomatic according to the NYHA functional classification (class I or II), which has obvious intrinsic limitations. Preferably, patients should have been classified on the basis of the results of an exercise test.

CONCLUSION

We believe that our study vindicates an early surgery policy in patients with severe MR, independently of having AF/PHT. However, we have to acknowledge that this rationale may not be 'universally' applicable, because of the broad variability of results. In a landmark study, Rosenhek *et al.* [24] have elegantly demonstrated that asymptomatic patients with severe MR can be safely followed until either symptoms occur or currently recommended triggers are reached. The discussion triggered by their work is very

important because the rate of MV repair is highly variable among different centres and on average is far from the 90–95% rate of MV repair considered ideal in the guidelines for this type of patients.

The detrimental effects of AF/PHT revealed in this study in a wide set of relevant outcomes (survival, event-free survival, durability of MV repair and cardiac remodelling) question the actual guidelines. These patients represent a distinct risk cluster compared with those patients in sinus rhythm and without PHT, in whom the probability of a successful and durable repair is high with an expected mortality rate of <1% when performed at a 'heart valve centre of excellence'. In our opinion, a class IIa indication for surgery in these patients leads to a late intervention with negative consequences. Hence, they should probably be 'reclassified' to a Class I recommendation.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1–44.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton R *et al.* 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57–185.
- Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, Adams DH. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:308–12.
- David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manliot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation* 2013;127:1485–92.
- Alexopoulos D, Lazzam C, Borrico S, Fiedler L, Ambrose JA. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:319–22.
- Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani J, Daly RC *et al.* Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;84:434–42.
- Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, Gersh BJ, Sundt TM, Ballman KV *et al.* Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm: incidence, outcome, and determinants. *Circulation* 2004;110:2320–5.
- Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F, Modine T, Fayad G, Polge A-S *et al.* Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart* 2010;96:1311–7.
- Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI *et al.* Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multi-center long-term international study. *Eur Heart J* 2011;32:751–9.
- Chenot F, Montant P, Vancaeynest D, Pasquet A, Gerber B, Noirhomme PH *et al.* Long-term clinical outcome of mitral valve repair in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:539–45.
- Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim M-J, Yun S-C, Song J-M *et al.* Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009;119:797–804.
- Zoghbi W, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn P, Kraft CD, Levine R *et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802.
- Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL *et al.* Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:523–8.
- Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, Branco C, Antunes MJ. Long-term follow-up of asymptomatic or mildly symptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation and preserved left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* doi:10.1016/j.jtcvs.2014.06.089.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469–73.
- Grigioni F, Avierinos J-F, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik J *et al.* Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:84–92.
- Lim E, Barlow CW, Hosseinpour R, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W *et al.* Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:159–63.
- Ghoreishi M, Evans CF, DeFilippi CR, Hobbs G, Young C, Griffith BP *et al.* Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1439–52.
- Vohra H, Whistance RN, Magan A, Sadeque S, Livesey S. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation secondary to lone atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:634–7.
- Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:32–40.
- Shimokawa T, Kasegawa H, Katayama Y, Matsuyama S, Manabe S, Tabata M *et al.* Mechanisms of recurrent regurgitation after valve repair for prolapsed mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1433–8.
- Quintana E, Suri RM, Thalji NM, Daly RC, Dearani JA, Burkhart HM *et al.* Left ventricular dysfunction after mitral valve repair—the fallacy of “normal” preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.07.029.
- Varghese R, Itagaki S, Anyanwu AC, Milla F, Adams DH. Predicting early left ventricular dysfunction after mitral valve reconstruction: the effect of atrial fibrillation and pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;148:422–7.
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D *et al.* Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006;113:2238–44.
- Antunes MJ, Girdwood RW. Tricuspid annuloplasty: a modified technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:676–8.

APPENDIX. CONFERENCE DISCUSSION

Dr O. Alfieri (Milan, Italy): The problem of pulmonary hypertension is intriguing because it is having a very bad impact on the survival and the natural history. I would like to ask you whether you have criteria to know if these patients are expected to have persistent pulmonary hypertension after surgery? Also, I would like to know whether you consider pulmonary hypertension a possible contraindication in mitral valve surgery?

Dr Coutinho: In this particular setting we are talking about asymptomatic patients with preserved left ventricular function, so the probability to have irreversible severe hypertension is less than if you have a patient with rheumatic mitral valve pathology or uncontrolled chronic MR. The interesting fact was that, even after being able to repair the valve successfully, those patients with pulmonary hypertension at the time of surgery, showed even mild to moderate degrees of pulmonary hypertension during late follow-up.

We are used to thinking that after surgery, pulmonary hypertension will reverse, but this study has shown that there are several patients in whom it did not occur. I don't know if there is a cutoff value to not operate these patients, but if those doubts are of concern, you can always perform a right catheterization with vasodilators and see if it reverses or not. However, this is a very specific population, so we didn't find any patients in that condition.

Dr Alfieri: And certainly the survival is lower in these patients with pulmonary hypertension. Can you tell us the mode of death, why they die and how they die?

Dr Coutinho: Unfortunately we don't have data regarding the causes of death, namely if it was a cardiac or a noncardiac death. Therefore, we have only used overall survival. Nevertheless we can speculate that there is a high percentage of patients that could have died from cardiac causes.

Dr M. Solinas (Massa, Italy): You say that we don't have to wait in a symptomatic patient for the onset of atrial fibrillation or pulmonary hypertension. So we need other indicators, really early indicators, of significant mitral regurg. That could be BNP, the size of the left atrium. Are there some of those indicators that are used in your daily practice to give the indication for surgery?

G.F. Coutinho *et al.* / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery

Dr Coutinho: Those indicators are recent ones. We are talking about a population that was operated during the last 20 years, until 2012. But I agree completely with you. We should use more indicators like BNP, left atrium volume, and even an exercise test to check the pulmonary hypertension during exercise, all of which are very important.

Another important aspect of this study is that these patients with AF and pulmonary hypertension have shown lesser durability of mitral valve repair, and this was strange for us, because we were not expecting that result, and that needs further evaluation. This study reinforces that these patients should go promptly to surgery to avoid these negative events.