

## **ARTIGO DE REVISÃO**

**Título:** Tratamento Percutâneo da Insuficiência Mitral através do Mitraclip®

**Autor:** Gonçalo Miguel Abreu e Santos

**Data de Nascimento:** 25 de Junho de 1991

**Naturalidade:** Coimbra

**Afiliação:** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Email:** gmas91@gmail.com

## ÍNDICE

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	4
<b>Resumo</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>1. Introdução</b> .....	7
<b>2. Métodos</b> .....	8
<b>3. Aspectos Técnicos</b> .....	10
<b>3.1. O Mitraclip®</b> .....	10
<b>3.2. O procedimento</b> .....	11
<b>3.2.1. Técnica</b> .....	11
<b>3.2.2. Apoio com ecocardiografia</b> .....	13
<b>3.2.3. Terapêutica médica adjuvante</b> .....	14
<b>3.3. Complicações</b> .....	14
<b>3.3.1. Técnica</b> .....	14
<b>3.3.2. Acesso vascular</b> .....	15
<b>3.3.3. Outras complicações</b> .....	16
<b>4. Utilização na prática clínica</b> .....	17
<b>4.1. Insuficiência Mitral Primária</b> .....	17
<b>4.2. Insuficiência Mitral Secundária</b> .....	18
<b>4.3. Outras utilizações</b> .....	18
<b>4.3.1. Ausência de resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca</b> .....	18
<b>4.3.2. Transplante</b> .....	20
<b>4.3.3. Pacientes em estado crítico</b> .....	21
<b>4.4. Selecção de doentes</b> .....	21

4.4.1. Critérios clínicos.....	22
4.4.2. Critérios ecocardiográficos.....	23
4.5. O que dizem as recomendações internacionais?.....	27
<b>5. Principais estudos.....</b>	<b>27</b>
5.1. EVEREST.....	27
5.1.1. EVEREST I.....	27
5.1.2. EVEREST II.....	29
5.1.3. EVEREST HRR.....	35
5.2. ACCESS-EU.....	37
<b>6. A Experiência em Portugal.....</b>	<b>39</b>
<b>7. Desenvolvimentos futuros.....</b>	<b>40</b>
<b>8. Conclusão.....</b>	<b>41</b>
<b>9. Agradecimentos.....</b>	<b>42</b>
<b>10. Referências.....</b>	<b>43</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AHA/ACC** – *American Heart Association/American College of Cardiology*

**ECMO** – *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

**ETE** – Ecocardiograma Transesofágico

**ETT** – Ecocardiograma Transtorácico

**ESC** – *European Society of Cardiology*

**EUA** – Estados Unidos da América

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FEVE** – Fracção de Ejecção Ventricular Esquerda

**IC** – Insuficiência Cardíaca

**IM** – Insuficiência Mitral

**LVESD** – *Left Ventricular End-Systolic Diameter*

**LVEDV** – *Left Ventricular End-Diastolic Volume*

**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*

**NYHA** – *New York Heart Association*

**TAPSE** – *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

**TFG** – Taxa de Filtração Glomerular

**TRC** – Terapia de Ressincronização Cardíaca

**U.S. FDA** – *United States Food and Drug Administration*

**VE** – Ventrículo Esquerdo

## RESUMO

A Insuficiência Mitral (IM) trata-se da valvulopatia mais comum actualmente, sendo a cirurgia o tratamento *gold-standard*. Contudo, em cerca de metade dos doentes com IM a cirurgia está contra-indicada, surgindo assim a necessidade tratamentos alternativos. O Mitraclip® trata-se de um dispositivo desenvolvido pela *Abbott Vascular* que permite o tratamento percutâneo da IM, representando uma alternativa terapêutica para estes doentes.

Por esta razão, fizemos uma revisão profunda e detalhada de toda a informação relativa ao tratamento da IM através do Mitraclip®, com principal atenção à sua segurança, eficácia, indicações e desenvolvimentos futuros.

Desde a sua aprovação tem-se verificado um crescimento constante ao longo do tempo. Com base em vários ensaios clínicos e experiências o Mitraclip® mostrou tratar-se de uma terapêutica capaz de reduzir o grau de IM e melhorar os sintomas e a qualidade de vida principalmente em doentes idosos, com IM secundária e elevado risco cirúrgico. Para além disso, revelou excelentes resultados no tratamento da IM primária, como terapêutica adjuvante em doentes que não respondem à Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC), em doentes transplantados e como ponte para recuperação de doentes críticos.

O Mitraclip® apresenta-se portanto como uma abordagem terapêutica de grande potencial no tratamento da IM. Com uma elevada segurança demonstrada durante e após o procedimento, este mostrou-se capaz de uma redução na mortalidade e uma melhoria sintomática e da qualidade de vida dos doentes. Estudos decorrem no sentido de determinar quais os doentes que mais irão beneficiar deste procedimento.

**Palavras-chave:** Insuficiência Mitral; Mitraclip®.

## **ABSTRACT**

*Mitral Insufficiency (MI) is the most common valvulopathy nowadays, with surgery being the gold-standard treatment. However, in about half the patients with MI surgery is contraindicated and the need for alternative treatments arise. Mitraclip® is a device that allows percutaneous treatment of MI and represents a therapeutic option for those patients.*

*For this reason, we did a profound and detailed review of all the information related to the treatment of MI with Mitraclip®, with main focus on its security, efficacy, indications and future developments.*

*Since its recent approval its utilization has shown a constant growth. Based on various clinical trials and experiences Mitraclip® has demonstrated to be a therapy capable of reducing MI degree, improving symptoms and quality of life mainly in elderly, secondary MI patients with high surgical risk. Besides, it has revealed excellent results in the treatment of primary MI, has an adjuvant therapy in patients non-responding to Cardiac Resynchronization Therapy (CRT), in transplanted patients and as a bridge for recovery in critical patients.*

*Mitraclip® arises as therapeutic approach of great potential in the treatment of MI. With elevated security demonstrated during and after the procedure, this device has shown to be capable of a mortality reduction and a symptomatic and quality of life improval. Studies are being developed to determine which patients will benefit most of this procedure.*

**Key-words:** *Mitral Insufficiency; Mitraclip®.*

## 1 – INTRODUÇÃO

A insuficiência mitral (IM) trata-se da valvulopatia mais comum nos dias de hoje, apresentando uma prevalência de 1,7% na população geral e de cerca de 10% na população com mais de 75 anos.<sup>1</sup> Esta é a doença valvular que mais frequentemente necessita de tratamento cirúrgico<sup>2</sup> e apresenta uma taxa anual de mortalidade de pelo menos 5%.<sup>3</sup>

A IM pode ser dividida em dois tipos: primária e secundária. Na IM primária a disfunção tem origem num dos elementos do aparelho valvular mitral, podendo esta resultar de anomalias do anel, folhetos valvulares ou cordas tendinosas.<sup>4</sup> Por outro lado, a IM secundária tem origem em alterações da geometria ou da função do ventrículo esquerdo, resultantes, por exemplo, de isquémia miocárdica ou miocardiopatias.<sup>1</sup>

A cirurgia constitui actualmente o tratamento *goldstandard* da IM grave, sendo preferencialmente realizada a reparação valvular.<sup>2</sup> Contudo, cerca de metade dos pacientes com IM grave apresentam um risco cirúrgico demasiado elevado, o que contra-indica a cirurgia.<sup>1</sup>

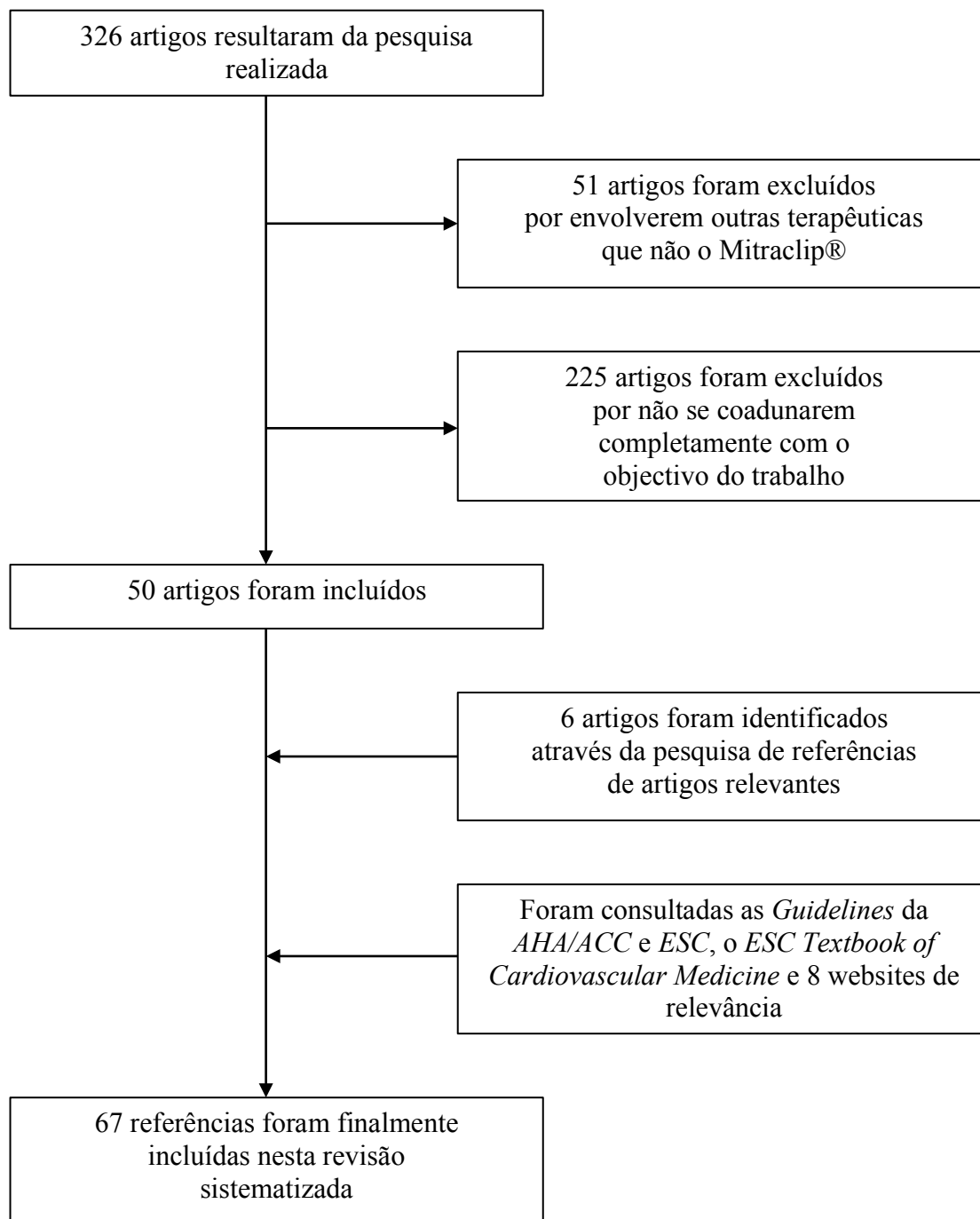
Neste contexto, surge o Mitraclip® (*Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA*), um dispositivo que permite o tratamento percutâneo da IM e que se apresenta como uma alternativa terapêutica para pacientes, em que devido à sua idade ou comorbilidades, está contra-indicada a realização de cirurgia.

Neste trabalho, através de uma revisão bibliográfica, reúnem-se os estudos e avanços mais relevantes no que concerne à utilização do Mitraclip® como tratamento percutâneo da IM. Pretende-se descrever todas as conclusões relativas à sua segurança e eficácia, bem como desenvolvimentos futuros.

## 2 – MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na base de dados *Medline*, com interface *PubMed*, com os termos ‘*Mitral Valve Insufficiency*’[Majr] (termo *Mesh*) e ‘mitraclip’; e uma pesquisa em texto livre com os termos ‘*Mitral Valve Insufficiency*’ ou ‘*Mitral Regurgitation*’ ou ‘*Mitral Insufficiency*’ e ‘mitraclip’. Como filtros foram incluídos artigos em Português, Inglês e Espanhol, com data de publicação de 1 de Janeiro de 2000 a 31 de Agosto de 2015. Desta pesquisa resultaram 326 artigos. Numa primeira abordagem foram excluídos artigos cujo foco principal não era exclusivamente o ‘Mitraclip®’ e que envolviam outras opções terapêuticas para a IM. Numa segunda abordagem foram excluídos artigos cujo conteúdo não se coadunava plenamente com o objectivo deste trabalho. Foram ainda consultadas algumas referências dos artigos mais relevantes, as *Guidelines* mais recentes para a doença valvular cardíaca da *European Society of Cardiology (ESC)* e da *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)*, os websites do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *United States Food and Drug Administration (U.S. FDA)*, *Abbott Vascular* e *clinicaltrials.gov* e o *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Assim, foram seleccionados 56 artigos que mostraram ser os mais relevantes e cuja informação disponibilizada permitia traçar uma imagem actualizada do tratamento percutâneo da IM através do Mitraclip®. O processo de selecção encontra-se esquematizado na Figura 1.





**Figura 1** – Processo de selecção das referências utilizadas.

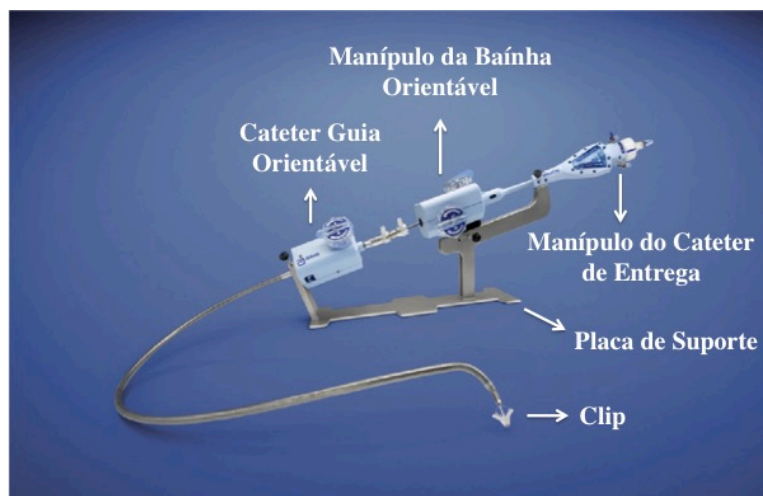
### 3 – ASPECTOS TÉCNICOS

#### 3.1 - O Mitraclip®

O Mitraclip® trata-se de um sistema desenvolvido pela *Abbott Vascular* que permite a reparação percutânea da válvula mitral. Este dispositivo esteve em desenvolvimento durante mais de uma década e foi por fim aprovado na Europa em Março de 2008 passando a ser comercializado em Setembro do mesmo ano.<sup>5-7</sup> Nos Estados Unidos da América (EUA), a aprovação surgiu mais tarde, em 2013.<sup>8</sup>

A composição deste sistema pode ser dividida em duas partes: o sistema de entrega do clip e o cateter guia orientável.

O sistema de entrega do clip (Fig. 2) é constituído por três componentes principais: o cateter de entrega, a bainha orientável e o dispositivo do Mitraclip® propriamente dito.<sup>9</sup>



**Figura 2** – Componentes do sistema de entrega do Mitraclip®. (Adaptado de Duarte Cacela, et al.<sup>1</sup>)

O sistema de entrega vai permitir a abertura e o encerramento dos braços do clip, tal como movimentos de rotação e de deslocamento em vários planos,<sup>1</sup> que irão permitir a

colocação do clip na posição ideal para a sua implantação.

O clip encontra-se na porção distal do sistema de entrega. Este é constituído por uma estrutura de cromo-cobalto com 4 mm de largura<sup>1</sup> revestido por uma malha de *polyester* que facilita a endotelização do dispositivo, factor essencial para a preservação do implante.

O cateter guia apresenta um diâmetro de 24-French ao nível da veia femoral e 22-French quando atinge a aurícula esquerda através do septo auricular, permitindo deste modo o acesso venoso.<sup>3</sup>

## **3.2 – O Procedimento**

### **3.2.1 – Técnica**

O procedimento de implantação do Mitraclip® baseou-se numa técnica cirúrgica previamente concebida por *Alfieri's* para o tratamento da IM grave.<sup>6</sup> Esta técnica cirúrgica consiste em suturar os bordos livres dos segmentos médios dos folhetos anterior e posterior da válvula mitral, criando deste modo um duplo orifício. A este procedimento pode ser ainda associada uma anuloplastia.<sup>1</sup> No entanto, o grupo envolvido no desenvolvimento desta técnica cirúrgica verificou que, mesmo na ausência de anuloplastia, muitas vezes se obtinha um bom resultado hemodinâmico.<sup>1</sup> Assim, com base neste pressuposto, foi idealizada uma abordagem percutânea minimamente invasiva. Neste novo procedimento o duplo orifício é criado através da implantação de um clip, o Mitraclip®, que une os folhetos.

O procedimento é realizado comumente sob anestesia geral.<sup>1,6,10</sup> Contudo, a anestesia geral está associada a complicações que devem ser tidas em conta, especialmente em pacientes de elevado risco cirúrgico, que constituem a grande maioria dos pacientes submetidos a esta terapêutica. Num estudo conduzido por *Rassaf T et al.*<sup>10</sup> no qual foi comparada a utilização de sedação profunda e anestesia geral na reparação da válvula mitral através do Mitraclip® não foram observadas diferenças significativas entre ambos os grupos.

Estes resultados associados à ocorrência de algumas complicações em pacientes submetidos a anestesia geral e a um menor tempo de internamento em pacientes submetidos a sedação profunda, permitiu concluir que a sedação profunda é eficaz e segura em pacientes de alto risco cirúrgico aquando da reparação percutânea da válvula mitral.

Antes do início do procedimento estabelece-se um acesso venoso femoral para introdução do cateter.<sup>6</sup> O aparelho de colocação do Mitraclip® é avançado através do cateter até atingir a aurícula esquerda via punção transeptal.<sup>6</sup> Este vai ser posicionado de modo ortogonal em relação ao plano do anel da válvula mitral, alinhado com o jacto regurgitante.<sup>6</sup> Após verificar-se que o clip está devidamente posicionado é confirmada a redução da IM com recurso ao ecocardiograma transesofágico (ETE) e, por fim, se a redução da IM for satisfatória o Mitraclip® é implantado.<sup>11</sup> Se a redução da IM for insuficiente com apenas um dispositivo, este pode ser retirado ou pode ser colocado um segundo dispositivo, sendo o número de clips implantados normalmente entre 1 e 4.<sup>1</sup>

Actualmente, com o avançar da experiência, surgem variações à técnica clássica de forma a uma melhor adequação às características dos pacientes e a ultrapassar algumas dificuldades anatómicas encontradas durante a implantação.<sup>12</sup> Descrevem-se vários casos como o ‘*The Zipping Procedure*’<sup>13</sup> ou a ‘*Anchor Technique*’<sup>14</sup> com implantação de 4 clips; utilização de um sistema de clip duplo simultâneo<sup>15</sup> em pacientes com um maior orifício regurgitante; ou a técnica do triplo orifício<sup>12</sup> usada em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada e uma grande dilatação do anel valvular. A título de exemplo, descreve-se um caso de um paciente com IM resultante da retracção do folheto posterior, o que impedia a implantação simultânea do Mitraclip® em ambos os folhetos.<sup>16</sup> Foi por isso, pela primeira vez, utilizada a assistência mecânica de um cateter ‘*Pigtail*’ para aproximar o folheto posterior do anterior e assim permitir a implantação do Mitraclip®.

A experiência relativa ao procedimento de implantação mostra uma curva de aprendizagem positiva, são detectadas melhorias na eficácia do tratamento e diminuição da duração do procedimento<sup>17</sup> e da taxa de complicações.<sup>11</sup> Com o aumento da experiência, análise dos progressos e erros inerentes ao procedimento, melhoria da sensibilidade dos métodos de imagem e da adaptação da técnica ao doente individual é possível uma melhoria constante da segurança e eficácia da implantação do Mitraclip®.

### **3.2.2 – Apoio com Ecocardiografia**

A ecocardiografia é um meio complementar de diagnóstico essencial em todas as etapas de implantação do Mitraclip®.

Numa primeira fase permite a avaliação dos critérios anatómicos e ecocardiográficos de elegibilidade para o procedimento, através da obtenção da área da válvula mitral, do grau de IM, da localização do jacto regurgitante, da profundidade e do comprimento da coaptação, da dimensão do anel mitral, da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE), da pressão na artéria pulmonar, entre outros parâmetros.<sup>18</sup> Todas estas informações irão ter um papel preponderante não só na selecção dos pacientes, mas também no planeamento do procedimento.

O procedimento é realizado sem cardioplegia, guiado por fluoroscopia e ecocardiografia.<sup>6,19,20</sup> A utilização da ecocardiografia é essencial durante o procedimento, sendo responsável pela orientação da inserção do cateter e do sistema de entrega, pelo correcto alinhamento do clip com o local de implantação<sup>21</sup> e ainda pela avaliação da redução da regurgitação após a implantação. É dada uma importância acrescida à ecocardiografia tridimensional já que esta permite a visualização de planos ortogonais simultâneos.<sup>1</sup> A utilização de ecocardiografia torna desnecessária a utilização de contraste, com consequente diminuição do risco de nefropatia.<sup>22</sup>

Após o procedimento tem um papel fundamental na detecção de complicações. Durante o *follow-up*, a ecocardiografia permite a avaliação dos vários parâmetros de eficácia e da manutenção dos mesmos após o procedimento.

### **3.2.3 – Terapêutica médica adjuvante**

Para a prevenção de fenómenos tromboembólicos durante o procedimento é administrada heparina não-fraccionada. Esta é administrada após a punção transeptal com o objectivo de obter um tempo de activação da coagulação superior a 250 segundos.<sup>1</sup> Posteriormente, é recomendada dupla antiagregação com Aspirina e Clopidogrel durante um mês e antiagregação simples com Aspirina até seis meses após a implantação do Mitraclip®.<sup>6,11</sup>

### **3.3 - Complicações:**

Descrevem-se de seguida as principais complicações associadas à implantação do Mitraclip®.

#### **3.3.1 – Técnica**

A técnica de implantação do Mitraclip®, pela complexidade associada, está sujeita à ocorrência de complicações tais como o destacamento parcial do clip, fenómeno que ocorre mais comumente no primeiro mês após o procedimento, e ao qual se pode associar a perfuração dos folhetos da válvula mitral.<sup>18</sup> No estudo EVEREST-HHR<sup>23</sup> ao longo de 12 meses esta complicação foi detectada em 2,3% dos pacientes, sendo que em cerca de 1,7% ocorreu nos primeiros 30 dias após o procedimento. O destacamento parcial do clip foi reportado em 5% dos pacientes incluídos no estudo ACCESS-EU<sup>5</sup> e em 9% dos doentes no estudo EVEREST II.<sup>24</sup> Contudo, com o melhorar da curva de aprendizagem os efeitos

adversos relacionados com a técnica têm vindo a diminuir, sendo que a taxa actual de destacamento parcial do clip é de 1%.<sup>11</sup>

A estenose da válvula mitral é outra das complicações que pode advir do procedimento.<sup>25</sup> No entanto, esta não é muito comum, tendo ocorrido em apenas 1% dos pacientes seguidos no EVEREST-HRR.<sup>23</sup>

### **3.3.2 – Acesso Vascular**

A hemorragia associada ao acesso vascular é uma das complicações mais comuns, por vezes com necessidade de transfusão sanguínea, constituindo assim um factor com importante impacto no prognóstico a longo prazo.<sup>1</sup> Esta constituiu o evento adverso mais comum no estudo EVEREST II<sup>24</sup> e também no estudo EVEREST II HRR<sup>23</sup>, em que 13% dos pacientes envolvidos necessitaram de uma transfusão de pelo menos 2 unidades de sangue. Em estudos realizados em França<sup>26</sup>, Espanha<sup>27</sup> e Alemanha<sup>28</sup> houve necessidade de transfusão de concentrado de eritrócitos em 8,1%, 8,1% e 7,4% dos doentes participantes, respectivamente, demonstrando também a ocorrência de hemorragias major como o evento adverso mais frequente.

A punção transeptal para a implantação do Mitraclip® pode levar à persistência de um defeito septal inter-auricular iatrogénico. Robert Schueler *et al.*<sup>29</sup> ao analisar um grupo de 66 pacientes mostrou a presença desta complicação em 50% dos casos após 6 meses da implantação do Mitraclip®. Este grupo de doentes com persistência de um defeito septal inter-auricular iatrogénico revelou uma melhoria sintomática inferior em comparação com o grupo sem a complicação, com a manutenção de uma classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* superior ou igual a II em 57% e 30 % dos doentes, respectivamente. A mortalidade mostrou-se também superior no grupo de pacientes com o defeito septal (16%) relativamente ao grupo com ausência do mesmo (3%). Saitoh *et al.*<sup>30</sup> mostrou uma

persistência de um defeito septal inter-auricular iatrogénico em 90% dos pacientes após um 1 mês de *follow-up* e Thomas Smith *et al.*<sup>31</sup> de 27 % após 12 meses de *follow-up*, variação esta que pode estar associada ao facto de um maior período de *follow-up* permitir uma maior capacidade de regeneração, possibilitando o desaparecimento do defeito septal. A persistência do defeito septal inter-auricular iatrogénico trata-se assim de uma complicação bastante prevalente entre os pacientes submetidos à implantação do Mitraclip®, responsável por uma redução na melhoria clínica e hemodinâmica, assim como pelo aumento da mortalidade. Permanece, no entanto, a questão desta persistência ser a causa da redução na melhoria clínica e hemodinâmica, ou se pelo contrário se trata de um consequência da mesma. Mais estudos serão necessários no sentido de esclarecer esta questão.

### **3.3.3 – Outras complicações**

Apesar do procedimento de implantação do Mitraclip® exigir a utilização de uma quantidade reduzida de contraste, um estudo<sup>32</sup> revelou que 24% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal aguda na sequência do mesmo, sendo que 7% necessitaram de terapêutica de substituição renal. Esta elevada incidência de insuficiência renal aguda reforça a importância da profilaxia da nefropatia de contraste e da vigilância da função renal no pós-procedimento. Níveis de NTproBNP superiores a 5100 pg/ml, a necessidade de transfusão sanguínea no peri-procedimento e a utilização de balão de contrapulsão intra-aórtico foram preditores de insuficiência renal aguda.<sup>32</sup>

Todos estes factores devem ser tidos em conta no sentido de prever a ocorrência de eventos adversos e assim providenciar a melhor vigilância possível de forma a detectar e tratar atempadamente todas as complicações, melhorando assim o prognóstico.



## 4 – UTILIZAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA

O Mitraclip® apresenta-se como uma alternativa ao tratamento cirúrgico da IM especialmente em pacientes de elevado risco. No ano de 2013 este estava já aprovado para uso em mais de 40 países, contando-se mais de 8000 pacientes já submetidos a esta terapêutica, número este que continuou a aumentar, com cerca de 13000 implantes documentados no ano de 2015.<sup>7,29</sup>

### 4.1 – Insuficiência Mitral Primária

Em pacientes com IM primária a cirurgia constitui o tratamento de escolha.<sup>23</sup> Contudo, doentes com contra-indicação cirúrgica por elevado risco operatório ficam, muitas vezes, limitados à terapêutica médica. Os estudos existentes relativos à eficácia da terapêutica médica na IM primária são inconclusivos, pelo que o seu papel não está bem esclarecido.<sup>22,23,33</sup> O Mitraclip® foi idealizado no sentido de oferecer uma alternativa terapêutica a estes pacientes.

Hermann Reichenspurner *et al.*<sup>34</sup> analisou os resultados de 117 pacientes com IM primária que participaram no ACCESS-EU. Aos 12 meses de seguimento 74% dos pacientes não apresentavam IM de grau superior a II e em 68% ocorreu uma redução de pelo menos uma classe funcional da *NYHA* sendo que 81% mantiveram-se em classe I ou II.

No EVEREST II,<sup>24</sup> um estudo em que a população apresentava maioritariamente IM primária, o grupo que foi tratado com recurso ao Mitraclip® mostrou um *endpoint* de eficácia de 40% aos 4 anos de seguimento, sendo que 20% apresentavam IM de grau III ou IV após 12 meses e 21% após 4 anos. Verificou-se ainda uma redução na percentagem de pacientes com classe funcional da *NYHA* III ou IV de 46% para 2% após 1 ano e para 6% após 4 anos.

Desta forma, ao associar-se a uma melhoria clínica e ecocardiográfica, com manutenção dos resultados ao longo do tempo, o Mitraclip® apresenta-se como uma alternativa terapêutica não cirúrgica em pacientes de elevado risco com IM primária.

## **4.2 – Insuficiência Mitral Secundária**

Os doentes com IM secundária, por esta resultar muitas vezes de patologias como a cardiopatia isquémica ou miocardiopatas com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), apresentam muitas vezes mais comorbilidades e conseqüentemente um risco cirúrgico mais elevado.<sup>4,11,22</sup> Assim a possibilidade de tratamento cirúrgico torna-se mais limitada, não só pelo elevado risco cirúrgico,<sup>11,22</sup> mas também porque o benefício da cirurgia comparativamente ao tratamento médico nesta patologia ainda não é consensual.<sup>33,35</sup>

O Mitraclip®, apesar de tal como a cirurgia intervir apenas sob a válvula isoladamente e não directamente sob o mecanismo fisiopatológico, apresenta-se como uma abordagem menos invasiva, permitindo a redução das complicações associadas à cirurgia, da mortalidade hospitalar e do tempo de internamento.<sup>36</sup> Além disso vários estudos<sup>5,23,37,38</sup> demonstraram a sua segurança e eficácia na melhoria da gravidade da IM e da capacidade funcional.

Contudo, alguns problemas são colocados relativamente à eficácia da redução da IM através do tratamento percutâneo. O complemento da anuloplastia, utilizado apenas na cirurgia, poderá justificar a sua menor eficácia relativamente à cirurgia.<sup>39</sup>

## **4.3 – Outras Utilizações**

### **4.3.1 – Ausência de resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca**

A IM secundária é comum em pacientes com IC, ocorrendo em cerca de um terço dos pacientes com indicação para Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC).<sup>20</sup> A TRC permite a redução de uma grande percentagem dos casos de IM secundária, mas em cerca de 20 a 25%

dos pacientes a IM persiste e em cerca de 10 a 15% pode agravar.<sup>20,37</sup> Nesse sentido, no estudo PERMIT-CARE<sup>20</sup> o Mitraclip® foi proposto como uma terapia adicional em pacientes seleccionados com IM secundária significativa sem resposta à TRC. O objectivo deste estudo foi descrever a segurança e a eficácia do Mitraclip® na redução de sintomas de IC e na remodelagem do VE em 51 pacientes com IM secundária de grau superior ou igual a II com elevado risco cirúrgico, que permaneceram sintomáticos apesar de terapia médica otimizada e TRC durante pelo menos 6 meses.<sup>20</sup> Tratava-se de uma população envelhecida, com uma idade média de 70 anos. Dos 51 pacientes que participaram no estudo, 49 apresentavam uma classe funcional da *NYHA* igual ou superior a III, 37 doença cardíaca isquémica e 36 doença renal crónica. À data da alta, em 73% dos pacientes submetidos ao tratamento percutâneo com Mitraclip® houve uma redução da classe funcional da *NYHA*. Durante o *follow-up* foi observada uma remodelagem reversa do VE 6 meses após o procedimento, tal como um aumento significativo da FEVE após os 6 e os 12 meses.

Martin Seifert *et al.*<sup>40</sup> avaliaram também o papel do Mitraclip® no tratamento de doentes com disfunção severa do VE e IM primária ou secundária significativa (grau igual ou superior a III) apesar de terapêutica médica otimizada e TRC. Tratou-se de um estudo observacional com 42 pacientes submetidos a TRC, com classe funcional da *NYHA* grau III e IV. Verificou-se em todos os pacientes redução do grau da IM após a implantação do Mitraclip®, observando-se também uma melhoria da classe funcional da *NYHA*, dos níveis de NTpro-BNP e do *Left Ventricular End-diastolic Volume (LVEDV)*, tanto em doentes com IM primária, como secundária.

Estes resultados permitiram concluir que a persistência de IM é uma das causas de ausência de resposta à TRC. A sua redução através da utilização do Mitraclip® é possível, levando a uma melhoria dos sintomas e da função do VE. Este apresenta-se assim como uma terapia adjuvante segura e eficaz, em pacientes com IM significativa que não respondem à

TRC. No entanto, são necessários ensaios clínicos controlados e randomizados para que estes resultados possam ser confirmados e para que se possa definir qual o período ideal, após o início da TRC, para a sua implantação.

#### 4.3.2 – Transplante

A IM pode surgir em transplantados cardíacos, o que tem um impacto negativo no seu prognóstico.<sup>41</sup> Dado que a terapêutica médica é por vezes insuficiente e por se tratar de uma população de elevado risco cirúrgico, a possibilidade de correção da IM com recurso ao Mitraclip® foi equacionada.

No hospital de *Santa Maria della Misericordia*, em Itália, foi descrito o primeiro caso em que o Mitraclip® foi utilizado para o tratamento da IM grave num paciente transplantado.<sup>41</sup> Tratou-se de um doente de 72 anos transplantado há 1 ano por cardiopatia isquémica. Dada a co-existência de múltiplas comorbilidades a *'Heart Team'* considerou que o risco cirúrgico era proibitivo, excluindo assim a possibilidade de correção por cirurgia. O doente foi submetido a reparação percutânea com recurso ao Mitraclip®, verificando-se imediatamente após o procedimento uma melhoria hemodinâmica, com aumento do índice de volume sistólico de 47 para 63 ml/m<sup>2</sup> e diminuição da pressão capilar pulmonar de 26 para 16 mmHg. A ecocardiografia revelou uma IM residual ligeira. Não se registaram eventos adversos durante o internamento, tendo alta ao 6º dia após o procedimento. Desta forma, o Mitraclip® revelou-se uma opção viável e segura em pacientes transplantados, representando uma alternativa quando a terapêutica médica é insuficiente.

Além disso, o Mitraclip® pode também constituir uma ponte para a transplantação, como descrito no caso de um paciente com IM grave, hipertensão pulmonar e IC refractária.<sup>42</sup> Após o procedimento verificou-se uma melhoria da classe funcional da *NYHA* e da qualidade de vida, sem ocorrência de eventos adversos. Deste modo foi possível a estabilização do

doente e oito meses após a realização do procedimento a transplantação cardíaca foi realizada com sucesso.

### **4.3.3 – Pacientes em estado crítico**

Dawid L. Staudacher *et al.*<sup>43</sup> apresentaram o caso de uma doente do género feminino, de 59 anos, que aguardava cirurgia valvular mitral por IM grave e que desenvolveu um quadro de choque cardiogénico, com necessidade de suporte mecânico com *Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)* e balão de contrapulsão intra-aórtico. Dado o elevado risco cirúrgico desta doente, optou-se pela reparação valvular percutânea com Mitraclip® como ponte para recuperação. O resultado deste procedimento foi satisfatório, verificando-se uma redução da IM para grau I-II e regressão da falência multiorgânica. Dois dias após o procedimento foi possível suspender a terapêutica de suporte e 38 dias depois teve alta referenciada para programa de reabilitação.

Este caso é paradigmático ao ilustrar a possibilidade de implantação do Mitraclip®, com sucesso e segurança, em doentes hemodinamicamente instáveis. Além disso, outros estudos<sup>44,45</sup> mostram a segurança e eficácia do Mitraclip® em pacientes em estado crítico e *case reports*<sup>46-48</sup> já demonstraram a eficácia desta técnica em doentes com IM aguda por rotura de músculo papilar.

### **4.4 – Selecção de Doentes**

A selecção dos pacientes para a implantação do Mitraclip® constitui um dos tópicos mais investigados, dado que o sucesso e segurança do procedimento estão dependentes da escolha adequada dos doentes. Assim, têm sido estudados critérios clínicos e ecocardiográficos de forma a determinar qual o candidato ideal para esta terapêutica.

#### 4.4.1 – Critérios Clínicos

Apesar de ainda não estarem definidos critérios absolutos de selecção de doentes para o tratamento percutâneo, descrevem-se de seguida, com base em vários estudos<sup>5,23,38,49,50</sup> e experiências,<sup>1,26,27,36,37</sup> os critérios mais amplamente utilizados (Fig. 3).

- Idade avançada;
- IM secundária severa sintomática apesar de terapêutica médica otimizada;
- Elevado risco cirúrgico (*EUROscore* > 20 ou *score STS* ≥ 12%);
- Sem indicação para TRC;
- IM severa apesar de TRC.

**Figura 3** – Critérios mais amplamente utilizados para selecção de doentes para terapêutica percutânea.

IM – Insuficiência Mitral; TRC – Terapêutica de Ressincronização Cardíaca.

A presença dos critérios citados na Figura 4 indica que o procedimento deve ser ponderado e que a decisão deve ser feita individualmente de acordo com as características do doente (Fig. 4).

- Nível do NTproBNP > 10000 pg/ml;
- Paciente com idade superior a 80 anos;
- *TAPSE* < 15 mm.

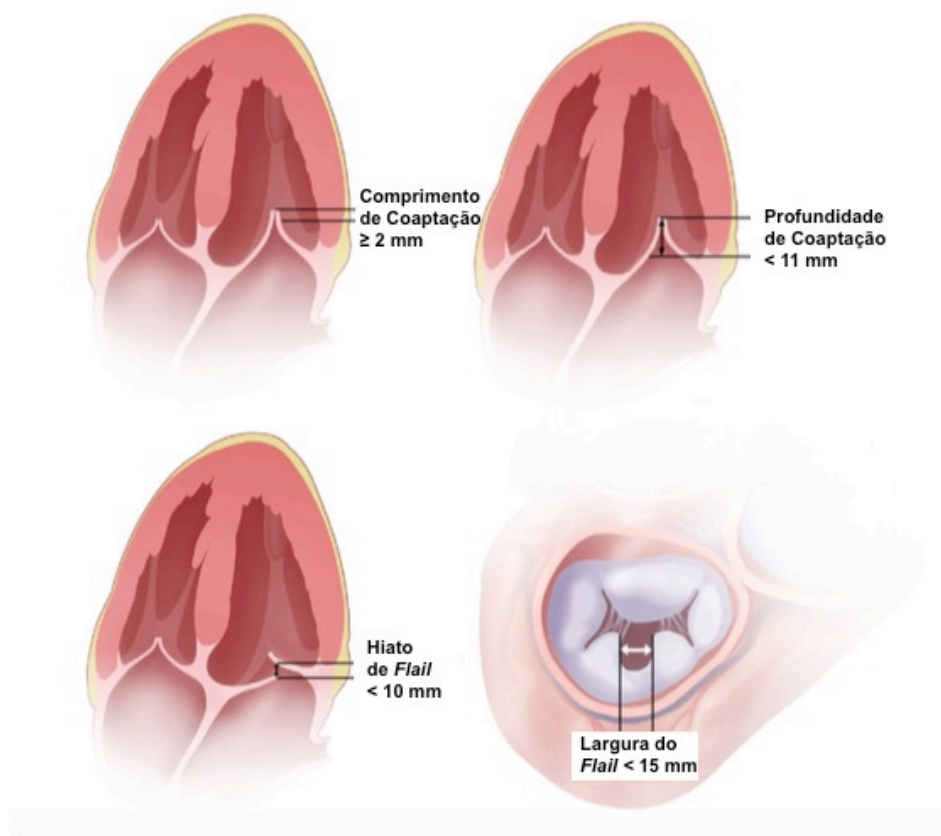
**Figura 4** – Critérios que indicam que o tratamento percutâneo deve ser ponderado.

*TAPSE* - *Tricuspid Annular Plane Excursion*.

Actualmente, decorre muita investigação no sentido de determinar quais os pacientes que não irão beneficiar do procedimento. Estudos realizados<sup>51-53</sup> sugerem alguns critérios que podem estar associados a pior prognóstico, maior taxa de mortalidade e menor melhoria sintomática após a implantação, tais como: IC em estadio terminal, cirurgia valvular prévia, insuficiência renal crónica e insuficiência valvular tricúspide, sendo que estes dois últimos foram ainda identificados como indicadores independentes de mortalidade e de re-hospitalização por IC. A presença de *EuroSCORE* e *score* de *STS* elevados, bem como uma menor taxa de filtração glomerular (TFG), são factores preditores de internamento mais prolongado.<sup>51,54</sup>

#### **4.4.2 – Critérios Ecocardiográficos**

Outro importante componente da selecção dos pacientes passa pela utilização de critérios anatómicos ecocardiográficos. Os critérios mais amplamente utilizados foram sugeridos pelo EVEREST II<sup>24</sup> e encontram-se esquematizados na Figura 5. Estes incluem uma origem do jacto de regurgitação associado aos segmentos A2 a P2 da válvula mitral (para doentes com IM secundária), um comprimento de coaptação de pelo menos 2 mm e uma profundidade de coaptação inferior ou igual a 11 mm e nos casos de *flail* do folheto, um hiato do *flail* inferior a 10 mm e uma largura do *flail* inferior a 15 mm.<sup>19</sup>



**Figura 5** – Critérios anatómicos utilizados no EVEREST II. (*Adaptado de Ted Feldman et al.*

<sup>19)</sup>

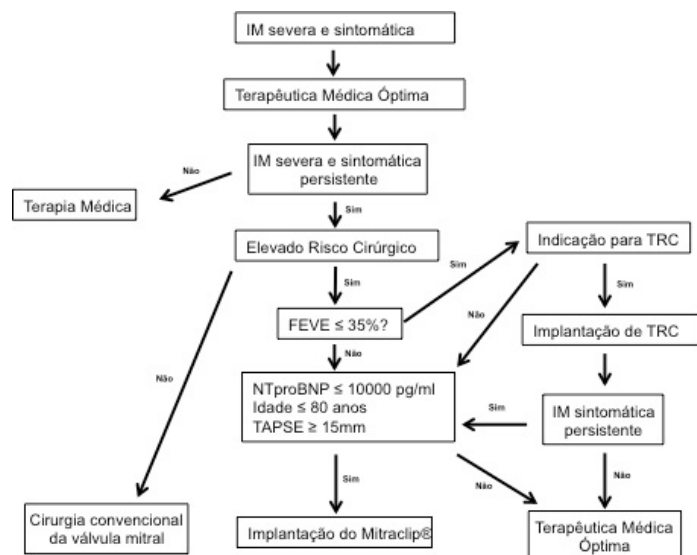
No entanto, o EVEREST II envolveu apenas doentes operáveis, na maioria dos casos com IM primária, cuja anatomia valvular apresenta diferenças relativamente aos doentes geralmente selecionados para a terapêutica com o Mitraclip®. Assim, surgiu a necessidade de estudar os doentes com IM secundária no sentido de definir novos critérios anatómicos. Kirsten Boerlage-van Dijk *et al.*<sup>55</sup> demonstraram que uma direcção central do jacto regurgitante, uma baixa profundidade de coaptação (*cut-off* de 10 mm) e um baixo comprimento do folheto anterior da válvula mitral estavam associados a um maior sucesso da terapêutica com o Mitraclip®. A hipertensão pulmonar severa (>50 mmHg) e a restrição do movimento do folheto posterior foram ainda identificados como factores preditores de



recorrência após a implantação do Mitraclip®.<sup>56</sup> Deste modo, comprovou-se a existência de outros critérios que podem ser utilizados para a selecção de doentes, além dos sugeridos pelo EVEREST II<sup>24</sup>. Para além disso, Guilherme F. Attizzani *et al.*<sup>57</sup> demonstraram que as taxas de segurança e eficácia aos 12 meses de seguimento em pacientes seleccionados com base nos critérios originais e em critérios diferentes destes eram semelhantes. Mais estudos devem ser realizados nesta área no sentido de confirmar estes resultados e determinar outros critérios que possam prever o sucesso da técnica e melhorar a selecção dos pacientes.

O método de imagem ideal para a avaliação dos critérios anatómicos é também motivo de investigação. O ETE é o método mais utilizado, no entanto a sua utilidade face ao ecocardiograma transtorácico (ETT) é alvo de discussão. Um estudo<sup>58</sup> demonstrou uma excelente concordância entre o ETE e o ETT, sugerindo que o ETT possa vir a ser utilizado na selecção de pacientes, oferecendo assim uma solução menos invasiva. No entanto, serão necessários estudos com maior número de pacientes para confirmar estes resultados.

Michael Neuss *et al.*<sup>50</sup> com base em características clínicas, ecocardiográficas e analíticas de um grupo de 157 pacientes com IM severa desenvolveram um algoritmo de selecção de pacientes para a terapêutica percutânea, cirúrgica e TRC (Fig. 6). Este algoritmo está a ser avaliado no RESHAPE<sup>59</sup> (estudo que será mencionado numa secção posterior).



**Figura 6** – Proposta de algoritmo para selecção de pacientes antes da implantação do Mitraclip® versus cirurgia da válvula mitral convencional ou terapia médica otimizada em doentes com IM severa dependendo do risco cirúrgico e das comorbilidades. (Adaptado de Michael Neuss et al.<sup>50</sup>)

FEVE – Fração de ejeção Ventricular Esquerda, IM – Insuficiência Mitral, TRC – Terapia de Ressincronização Cardíaca, TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

A selecção de pacientes constitui assim um dos maiores desafios relativos ao tratamento percutâneo através do Mitraclip®. Desta forma, procura-se determinar critérios clínicos e ecocardiográficos que permitirão identificar os pacientes que mais irão beneficiar do tratamento, que cuidados ter durante o procedimento e no pós-operatório e qual o prognóstico, de forma a individualizar a terapêutica e melhorar progressivamente a segurança e a eficácia do Mitraclip®.

#### **4.5 – O que dizem as recomendações internacionais?**

Na Europa o Mitraclip® foi aprovado e comercializado em 2008. Em 2010, recebeu uma recomendação pelo *NICE*<sup>60</sup> e em 2012 as *Guidelines* da *ESC*<sup>2</sup> recomendaram o tratamento percutâneo como uma alternativa à reparação valvular convencional em pacientes com elevado risco cirúrgico com IM grave e sintomática (classe de iniciação IIB e nível de evidência C).<sup>2,7</sup> Estes pacientes devem ser determinados como inoperáveis ou de elevado risco cirúrgico por uma ‘*Heart Team*’ e devem uma sobrevida superior a um ano.

Nos EUA o Mitraclip® foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* em 2013 e de acordo com as *Guidelines* do *AHA/ACC*<sup>61</sup> está indicado para o tratamento da IM primária em pacientes sintomáticos (classe funcional da *NYHA* de III ou IV) com uma esperança de vida razoável, mas um risco cirúrgico proibitivo devido a comorbilidades severas (classe de iniciação IIB e nível de evidência B).<sup>6-8,61</sup>

### **5 – PRINCIPAIS ESTUDOS**

#### **5.1. – EVEREST (*Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study*)**

##### **5.1.1 – EVEREST I**

O EVEREST I<sup>21</sup> foi um estudo prospectivo multicêntrico cujo objectivo era avaliar a segurança e a eficácia do Mitraclip® em pacientes com IM moderada a grave. Envolveu 47 pacientes provenientes de 55 centros nos EUA.<sup>21,62</sup> O *endpoint* primário e secundário estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1** – *Endpoint* primário e secundário do EVEREST I. (*Adaptado de Frank E. Silvestry et al.*<sup>21</sup>).

<i>Endpoint</i> Primário	<i>Endpoint</i> Secundário
<p>Ausência de eventos adversos significativos aos 30 dias de seguimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• morte</li> <li>• enfarte agudo do miocárdio</li> <li>• tamponamento cardíaco</li> <li>• cirurgia cardíaca por falha do clip</li> <li>• destacamento do clip</li> <li>• AVC</li> <li>• septicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicações vasculares major intra-hospitalares</li> <li>• Hemorragia de grau III entre 30 dias e 6 meses</li> <li>• Endocardite</li> <li>• Trombose do clip</li> <li>• Hemólise</li> <li>• Lesão da válvula mitral</li> <li>• Cirurgia cardíaca por falha do clip até 6 meses</li> </ul>

AVC – Acidente Vascular Cerebral.

Os pacientes envolvidos neste estudo tratavam-se principalmente de pacientes com IM grave, 87% de causa primária e 13% secundária.<sup>21,63</sup> Os critérios de inclusão e exclusão no estudo são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Critérios de inclusão e exclusão do EVEREST I. (*Adaptado de Mitraclip® Clip Delivery System: Instructions for use - Abbott Vascular.*<sup>62</sup>).

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IM <math>\geq</math> 3+</li> <li>• Sintomático ou assintomático com:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEVE 30-50% e/ou LVESD 50-55mm</li> <li style="text-align: center;">ou</li> <li>- FEVE 50-60% e LVESD &lt; 45mm</li> <li style="text-align: center;">ou</li> <li>- FEVE &gt; 60 e LVESD 45-55mm</li> </ul> </li> <li>• Candidato para cirurgia valvular mitral, incluindo <i>bypass</i> cardiopulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVE &lt; 30% e/ou LVESD &gt; 55mm</li> <li>• Área do orifício da válvula mitral &lt; 4cm<sup>2</sup></li> <li>• A anatomia do folheto valvular impedia a correta implantação ou posicionamento do Mitraclip®</li> </ul>

FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda, IM – Insuficiência Mitral, LVESD – *Left Ventricular End-Systolic Diameter*.

Em 73% dos pacientes a implantação do clip foi realizada com sucesso, verificando-se uma redução da IM para um grau I-II.<sup>21</sup> Após 6 meses de *follow-up*, 93% dos pacientes com IM de grau I e II após um mês do procedimento mantiveram os resultados e 85% atingiram o *endpoint* primário.<sup>64</sup>

Este ensaio clínico permitiu demonstrar a segurança e a eficácia do Mitraclip® na redução do grau de IM, tal como a manutenção dos resultados ao longo do tempo.

### 5.1.2 – EVEREST II

O estudo EVEREST II<sup>24</sup> foi um dos estudos com maior importância relativamente à utilização do Mitraclip®. Tratou-se do primeiro ensaio clínico randomizado que comparou a segurança e a eficácia da terapêutica percutânea e da cirurgia no tratamento da IM, com o

objectivo de comprovar a não inferioridade do Mitraclip® relativamente à cirurgia valvular. Os *endpoints* primários estão descritos na Tabela 3.

Este estudo multicêntrico e prospectivo envolveu 279 pacientes que foram recrutados de 37 centros nos EUA desde Setembro de 2005 até Novembro de 2008, sendo 184 doentes randomizados para tratamento com o Mitraclip® e 95 para a terapêutica cirúrgica.<sup>24</sup>

**Tabela 3** – *Endpoint* primário de segurança e eficácia do EVEREST II. (Adaptado de Ted Feldman et al.<sup>24</sup>).

<b><i>Endpoint</i> Primário de Segurança</b>	<b><i>Endpoint</i> Primário de Eficácia</b>
Eventos adversos major aos 30 dias, definido como ausência de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• morte</li> <li>• enfarte agudo do miocárdio</li> <li>• cirurgia cardíaca não eletiva por eventos adversos</li> <li>• insuficiência renal</li> <li>• transfusão de mais de 2 unidades de sangue</li> <li>• re-operação por falha da cirurgia</li> <li>• AVC</li> <li>• complicações gastrointestinais com necessidade de cirurgia</li> <li>• ventilação por mais de 48h</li> <li>• infecção de uma ferida profunda</li> <li>• septicemia</li> <li>• FA de novo</li> </ul>	Ausência aos 12 meses de seguimento de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IM de grau III+ ou IV+</li> <li>• cirurgia cardíaca por disfunção valvular</li> <li>• morte</li> </ul>

AVC – Acidente Vascular Cerebral, FA – Fibrilhação Auricular, IM – Insuficiência Mitral.

Neste estudo a eficácia e a segurança do Mitraclip® em relação à cirurgia foi comparada num grupo de pacientes operáveis, seleccionados de acordo com as *Guidelines* da AHA/ACC<sup>61</sup> e maioritariamente com IM primária.<sup>19</sup> Os principais critérios de inclusão e de

exclusão são bastante semelhantes aos do EVEREST I<sup>21</sup> e encontram-se sumarizados na Tabela 4.

**Tabela 4** - Critérios de inclusão e exclusão no EVEREST II. (*Adaptado de Laura Mauri et al.*<sup>65</sup>).

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IM crónica sintomática de grau III+ ou IV+ com FEVE &gt; 25% e LVESD ≤ 55mm ou assintomática com 1 dos seguintes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEVE entre 25 a 60%;</li> <li>- LVESD ≥ 40 mm;</li> <li>- FA de novo;</li> <li>- Hipertensão pulmonar<sup>a</sup>.</li> </ul> </li> <li>• Candidato para cirurgia valvular incluindo <i>bypass</i> cardiopulmonar</li> <li>• O jacto regurgitante tem origem na malcoaptação dos segmentos A2 e P2 da válvula mitral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfarte agudo do miocárdio 12 semanas antes do procedimento</li> <li>• Necessidade de outra cirurgia cardíaca</li> <li>• Intervenção cirúrgica nos 30 dias prévios ao procedimento</li> <li>• FEVE &lt; a 25% e ESD &gt; a 55 mm</li> <li>• Área do orifício da válvula mitral &lt; 4cm<sup>2</sup></li> <li>• Largura do <i>flail</i> ≥ 15 mm e hiato do <i>flail</i> ≥ 10 mm</li> <li>• Profundidade de coaptação &gt; a 11 mm e comprimento de coaptação &lt; 2 mm</li> <li>• Calcificação severa do anel mitral</li> <li>• A anatomia do folheto valvular impedia a correcta implantação ou posicionamento do Mitraclip®</li> <li>• Cirurgia valvular mitral, implantação de prótese valvular ou dispositivo de assistência ventricular prévios</li> <li>• Evidência ecocardiográfica de massa intracardíaca, trombo ou vegetação</li> <li>• Endocardite ou doença reumática cardíaca activa</li> <li>• Cirurgia Mediastinal nos primeiros 27 pacientes</li> <li>• História de foramen ovale patente ou defeito septal sintomáticos</li> </ul>

<sup>a</sup> Definida como Pressão Arterial Sistólica Pulmonar superior a 50mmHg em repouso ou superior a 60mmHg durante o exercício.



*ESD – End-systolic dimension, FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda, LVESD – Left Ventricular End Systolic Diameter.*

Os pacientes envolvidos no EVEREST II realizaram um *follow-up* clínico e ecocardiográfico aos 30 dias, 6 meses, 12 meses, 18 meses e 24 meses.<sup>66</sup> Tendo posteriormente realizado um *follow-up* anual durante 5 anos.

Os resultados não demonstraram diferenças quanto a mortalidade, taxa de AVC, de enfarte agudo do miocárdio ou de infecções, contudo verificou-se uma maior necessidade de transfusões sanguíneas no grupo da cirurgia.<sup>24</sup> As taxas de eventos adversos major 30 dias após procedimento foram de 15% no grupo da reparação percutânea e de 48% no grupo da cirurgia.<sup>24</sup>

A implantação do Mitraclip® resultou numa redução aguda da IM em 74% dos pacientes envolvidos, com ausência de morte, necessidade de cirurgia ou IM recorrente de grau superior a II em 66% dos pacientes no final do primeiro ano de seguimento.<sup>19,39</sup> Contudo, relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, o Mitraclip® foi inferior à cirurgia, com uma taxa de eficácia de 55% e 73%, respectivamente.<sup>24</sup> No entanto, numa subanálise, o Mitraclip® mostrou ser mais eficaz em determinados subgrupos de pacientes, nomeadamente doentes com mais de 70 anos, com IM secundária e redução da função ventricular sistólica.<sup>24</sup>

Numa revisão dos resultados do EVEREST aos 4 anos de seguimento verificou-se que o *endpoint* de eficácia foi de 40% no grupo tratado por via percutânea e de 53% no grupo tratado com cirurgia. No grupo percutâneo, a percentagem de pacientes com IM de grau III ou IV foi de 19% após 12 meses e 21% após 4 anos, e no grupo cirúrgico foi de 3% e 9%, respectivamente.<sup>11</sup>

Em relação à sintomatologia, ambos os grupos mostraram uma melhoria na classe funcional da NYHA um ano após o tratamento e que se manteve por 4 anos. A percentagem de pacientes com classe funcional da NYHA III ou IV no grupo submetido ao tratamento

percutâneo diminuiu de 46% para 2% após 1 ano e para 6% após 4 anos. No grupo submetido a cirurgia os valores foram de 45%, 13% e 6%, respectivamente.

A mortalidade após 4 anos foi semelhante em ambos os grupos. O mesmo se verificou com as dimensões ventriculares, à exceção do *Left Ventricular End-Diastolic Volume (LVEDV)* que mostrou uma redução mais acentuada no grupo cirúrgico quando comparado com o grupo percutâneo (4,8 cm e 5,3 cm, respectivamente).

Uma conclusão interessante a retirar do seguimento de 4 anos do EVEREST II foi que apesar dos pacientes submetidos a terapia percutânea terem atingido uma menor redução da IM à data da alta e após 1 ano, poucos doentes apresentaram IM recorrente ou necessitaram de repetir o procedimento. A observação da durabilidade dos resultados do tratamento percutâneo no intervalo de 1 e 4 anos foi bastante importante na consideração de utilização deste novo procedimento.

Este estudo apesar de randomizado teve algumas limitações. Em primeiro lugar, tratava-se de um estudo ‘não cego’ o que levou à desistência de um maior número de pacientes da opção cirúrgica relativamente à percutânea. E em segundo lugar, a ausência da anuloplastia no grupo percutâneo pode explicar a menor eficácia na redução da IM observada neste grupo.<sup>24</sup>

Os resultados apresentados demonstraram que em doentes sem elevado risco cirúrgico, a cirurgia é mais eficaz. No entanto, relativamente à segurança, o Mitraclip®, por se tratar de uma abordagem menos invasiva, revelou ser uma alternativa mais segura, com uma menor taxa de eventos adversos que se manteve após 4 anos de seguimento.

Contudo, dado este estudo não ter sido realizado numa população com elevado risco cirúrgico, os resultados podem não reflectir a eficácia do Mitraclip® no mundo real. No sentido de colmatar essa falha, foi desenvolvido um outro estudo<sup>23</sup> numa população com um risco cirúrgico mais elevado envolvendo pacientes maioritariamente com IM secundária.

### 5.1.3 – EVEREST HIGH-RISK/REALISM

Depois dos resultados do EVEREST II<sup>24</sup> terem demonstrado que a utilização do tratamento percutâneo não era justificável em pacientes operáveis, propôs-se alterar a sua indicação para pacientes com alto risco cirúrgico.

O objectivo deste estudo<sup>23</sup> foi avaliar os resultados do tratamento percutâneo em pacientes de alto risco aos 12 meses de seguimento. Para isso foram incluídos pacientes de dois registos prospectivos, o EVEREST II *High-Risk Registry* que envolveu 78 pacientes entre 2007 e 2008 e o '*Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip System*' (REALISM *High-Risk*) com 300 pacientes entre 2009 e 2014. Estes registos incluíam pacientes sintomáticos com IM de grau III ou IV que apresentavam elevado risco cirúrgico.

Estes 351 pacientes constituíam uma população que diferia da incluída no estudo EVEREST II,<sup>24</sup> em que todos os pacientes eram adequados à realização da cirurgia e aproximava-se mais da população presente em estudos como o ACCESS-EU<sup>5</sup>. Ao contrário do EVEREST II,<sup>24</sup> neste estudo não houve comparação com um grupo submetido a terapêutica cirúrgica. Os critérios de inclusão e de exclusão no estudo estão descritos na Tabela 5.

**Tabela 5** - Critérios de Inclusão e Exclusão do EVEREST II HRR. (Adaptado de Donald D. Glower et al<sup>23</sup> e Abbott Vascular. Mitraclip® Clip Delivery System: Instructions for use<sup>62</sup>).

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes sintomáticos com IM de grau III+ ou IV+</li> <li>• Morfologia valvular com critérios adequados à implantação do Mitraclip®</li> <li>• Risco de Mortalidade Cirúrgica <math>\geq</math> 12% baseado num calculador de risco da STS ou através de uma estimativa por parte de um cirurgião com base em critérios pré-estabelecidos<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVE &lt; 20% e/ou LVESD &gt; 60mm</li> <li>• Área do orifício da válvula mitral &lt; 4cm<sup>2</sup></li> <li>• A anatomia do folheto valvular impedia a correta implantação ou posicionamento do Mitraclip®</li> </ul>

<sup>a</sup> Necessário 1 dos seguintes critérios: aorta de porcelana, ateroma móvel ascendente da aorta, radiação pós-mediastinal, IM primária com FEVE <40%, 75 anos de idade ou mais com FEVE <40%, esternotomia mediana com enxerto, *bypass* permanente prévio, 2 cirurgias torácicas prévias ou cirrose hepática. Necessário 3 ou mais dos seguintes critérios de elevado risco da STS: creatinina >2,5mg/dl, cirurgia torácica prévia, mais de 75 anos de idade ou FEVE <35%.

LVESD – *Left Ventricular End-Systolic Diameter*, FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda.

A população presente no EVEREST II HRR<sup>23</sup> era uma população envelhecida (idade média de 76 anos) e na maioria dos casos com IM secundária (70%). Tratava-se de uma população com várias comorbilidades, tais como IC congestiva (98%) e doença coronária (82%), em que 85% dos doentes apresentavam uma classe funcional da NYHA de III ou IV, encontrando-se portanto mais próxima da utilização do Mitraclip® no mundo real.

A eficácia do procedimento, definida como uma redução da IM para um grau igual ou inferior a II foi atingida por 86% dos pacientes à data da alta e manteve-se em 84% após 12

meses. Os *scores* de qualidade de vida mental e física melhoraram significativamente desde a alta até aos 12 meses.

Trinta dias após o procedimento verificou-se uma mortalidade de 5%. No entanto, deve notar-se que esta estava abaixo da mortalidade prevista pelo *score STS* e que nenhuma das mortes esteve relacionada com a disfunção do dispositivo. O efeito adverso mais comum foi a necessidade de transfusão de concentrado de eritrócitos, que ocorreu em 13% dos pacientes.

Contudo, este estudo apresentava algumas limitações como o tempo de *follow-up* reduzido e a ausência de um grupo de controlo cirúrgico ou médico.

Este estudo permitiu concluir que o Mitraclip® é uma técnica eficaz e segura na redução de sintomas e na melhoria da qualidade de vida, em doentes com elevado risco cirúrgico.

## **5.2 – ACCESS-EU**

O ACCESS-EU<sup>5</sup> trata-se de um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, com o objectivo de descrever a utilização do Mitraclip® após a sua aprovação na Europa, sendo a indicação para a realização de terapêutica percutânea decidida por cada centro individualmente de acordo com a sua prática.

Na primeira fase participaram 567 pacientes submetidos à implantação do Mitraclip® recrutados de 14 locais na Europa entre Abril de 2009 e Abril de 2011. Os pacientes submetidos ao procedimento apresentavam IM sintomática e IM moderada ou severa assintomática.

O grau de IM mostrou reduções significativas, com 91% dos pacientes a atingirem uma redução da severidade da IM para grau II+ ou menor à data da alta e 51% a atingirem o grau I+ ou menor. Verificou-se também uma melhoria sintomatológica, sendo que 71% dos

pacientes apresentava uma classe funcional da *NYHA* de I ou II aos 12 meses de *follow-up*, com conseqüente melhoria da qualidade de vida.

Relativamente à segurança, a taxa de sobrevida aos 6 e 12 meses de seguimento foi de 88% e 82%, respectivamente. Em 6% dos pacientes foi realizada uma cirurgia valvular mitral nos 12 meses após a implantação e 3% dos pacientes realizaram uma segunda intervenção para colocar um clip adicional.

A população participante neste estudo era de idade mais avançada, mais sintomática (85% dos pacientes apresentavam uma classe funcional da *NYHA* de III ou IV) e tinha mais comorbidades que a população presente no EVEREST II.<sup>24</sup> Outra diferença relativa ao EVEREST II<sup>24</sup> é a presença de IM secundária em 77% dos pacientes, ao invés da maioria apresentar IM primária. Contudo, a população era semelhante à participante no EVEREST II HRR.<sup>23</sup>

Numa subanálise<sup>34</sup> que incluiu 117 pacientes com IM primária aos 12 meses de *follow-up* os resultados demonstraram que 75% dos pacientes apresentava uma IM de grau igual ou inferior a II, 81% uma classe funcional da *NYHA* de I ou II e ainda uma melhoria significativa na qualidade de vida em todos os pacientes. Segundo estes resultados o Mitraclip® poderá constituir uma terapêutica atractiva também em pacientes com IM primária com contra-indicação cirúrgica.

Como limitações deste estudo refere-se o facto de não terem sido determinados alguns parâmetros ecocardiográficos úteis na avaliação morfológica e a não existência de uma terapêutica médica prévia predefinida, assim como a ausência de critérios de inclusão no estudo. Contudo sendo a indicação para a implantação definida pelos centros individualmente esta não deve ser considerada uma verdadeira limitação visto que pode aproximar os resultados da realidade da prática clínica.

O ACCESS-EU<sup>5</sup> veio comprovar que a utilização do Mitraclip® numa população do mundo real com elevado risco cirúrgico é um procedimento eficaz e seguro.

## **6 – A EXPERIÊNCIA EM PORTUGAL**

O primeiro procedimento de implantação do Mitraclip® em Portugal ocorreu a 9 de Janeiro de 2013 no Hospital de Santa Maria em Lisboa.<sup>48</sup> Apesar de uma introdução tardia, cerca de 5 anos após a aprovação do dispositivo na Europa, a sua utilização mantém um crescimento constante tendo os centros portugueses contribuído para 20% das 100 implantações realizadas na Península Ibérica no primeiro semestre de 2015.<sup>48</sup>

No Hospital de Santa Marta<sup>1</sup> foram selecionados 6 pacientes para terapêutica percutânea. Todos os pacientes estavam sob terapêutica médica otimizada e apresentavam IM secundária de grau IV, classe funcional da *NYHA* III ou IV e admissões prévias por IC. De sublinhar que quatro destes pacientes já tinham sido avaliados em consulta pré-transplante e que três teriam sido excluídos do EVEREST II.<sup>24</sup> O sucesso do procedimento, definido como uma redução da IM para um grau inferior a II, foi atingido em todos os doentes. Não se registaram complicações durante o procedimento ou o internamento. Verificou-se uma melhoria dos volumes ventricular diastólico e sistólico assim como da pressão sistólica na artéria pulmonar à data da alta e ao 1º, 6º e 12º meses de seguimento. No seguimento realizado após um mês, verificou-se uma redução de uma ou duas classes funcionais da *NYHA* em 5 dos 6 pacientes e uma melhoria do teste da marcha em todos os pacientes. À excepção de um paciente todos demonstraram redução dos valores laboratoriais de NTproBNP. No final do primeiro ano de seguimento, registaram-se duas mortes (uma por descompensação de IC e outra por morte súbita). No entanto, os 4 pacientes vivos mantiveram uma melhoria da classe funcional em um ou dois estádios.

O número reduzido de pacientes, o curto *follow-up* e a não adjudicação das avaliações ecocardiográficas a um laboratório independente constituíram as principais limitações desta experiência.

Apesar de uma experiência ainda reduzida, com poucos centros a realizarem o tratamento percutâneo com o Mitraclip®, estes resultados são concordantes com os grandes registos europeus.<sup>38,48</sup> É por isso importante que este procedimento seja implementado em mais centros num futuro próximo. O aumento do número de pacientes submetidos à terapêutica vai permitir um aumento da experiência e conseqüentemente crescimento da utilização, eficácia e segurança do procedimento de implantação do Mitraclip® em Portugal.

## 7 – DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

O Mitraclip® apresenta-se como uma opção terapêutica de grande potencial para o futuro, contudo muita investigação ainda necessita de ser realizada no sentido de melhorar tanto o procedimento, como a selecção dos doentes.

Nos estudos publicados verifica-se uma tendência para a comparação com o tratamento cirúrgico, no entanto o tratamento percutâneo é actualmente proposto para pacientes inoperáveis, sendo por isso importante uma comparação com a terapêutica médica.<sup>22</sup> No sentido de colmatar este *evidence gap* estão em desenvolvimento dois estudos<sup>59,67</sup> que vão comparar o tratamento percutâneo da IM secundária, com a terapêutica médica optimizada em pacientes sem indicação cirúrgica.<sup>22</sup>

O ensaio clínico COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the Mitraclip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation Trial*) teve início em Agosto de 2012 e terá uma data de finalização estimada para Agosto de 2020, encontrando-se neste momento a recrutar participantes.<sup>67</sup> Trata-se de um ensaio randomizado e controlado com o objectivo de confirmar a segurança e a eficácia do sistema do Mitraclip®



no tratamento da IM secundária moderada a grave em pacientes com IC sintomática sob terapêutica médica otimizada e que tenham sido definidos pela 'Heart Team' local como não indicados para terapêutica cirúrgica.

O RESHAPE-HF (*Randomized Study of the Mitraclip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation*) trata-se de um estudo observacional e multicêntrico, no qual a eficácia e segurança do tratamento com Mitraclip® será comparada com a terapêutica médica otimizada isolada em doentes com IM secundária grave, em classe funcional da NYHA de III e IV.<sup>59</sup> Este teve início em Janeiro de 2015 e tem uma data de término prevista para Janeiro de 2017 encontrando-se neste momento a recrutar participantes.

As conclusões do ACCESS-EU<sup>5</sup> e de outros ensaios realizados<sup>11,19,24</sup> são fundamentais para o desenvolvimento de novos estudos tanto para a IM primária, como secundária. Dada a escassez de ensaios clínicos randomizados controlados, futuros estudos com períodos de *follow-up* mais longos devem ser iniciados no sentido de fornecerem mais informações acerca da durabilidade e eficácia a longo prazo do Mitraclip®. Identificar características clínicas e grupos de pacientes que maior benefício possam retirar desta técnica, constituem hoje áreas promissoras e com grande importância na utilização futura do Mitraclip®.<sup>6</sup>

## **8 – CONCLUSÃO**

O Mitraclip® apresenta-se como uma alternativa terapêutica bastante promissora no tratamento da IM. Com excelentes resultados demonstrados em vários ensaios clínicos<sup>5,23,38,49</sup> este mostrou estar principalmente indicado em pacientes com IM secundária e elevado risco cirúrgico.

A população com IM que devido às suas comorbidades e idade avançada se encontravam limitados à terapêutica médica tiveram assim no Mitraclip® uma alternativa

terapêutica menos invasiva com segurança e eficácia demonstradas no tratamento da IM primária<sup>5,34</sup> e secundária<sup>5,39</sup>. Para além disso, salienta-se a sua importância como terapêutica adjuvante em pacientes que não respondem à TRC<sup>20,40</sup>, na ponte para recuperação e transplantação.

Após a sua aprovação em 2008 na Europa e em 2013 nos EUA a utilização do Mitraclip® tem estado em constante crescimento, com inúmeros centros por todo o mundo a iniciarem as suas experiências. Em Portugal, a primeira implantação ocorreu em 2013 e posteriormente seguiram-se experiências em dois outros centros. Os bons resultados obtidos, o aumento da experiência e a participação no estudo RESHAPE, colocam Portugal, juntamente com outros países europeus, na vanguarda da utilização e investigação do Mitraclip® como tratamento da IM, contribuindo para a confirmação das suas indicações e para a melhoria da sua eficácia e segurança.

Após uma década de investigação, o Mitraclip® demonstrou tratar-se de uma terapêutica capaz de reduzir o grau de IM e melhorar os sintomas e a qualidade de vida de pacientes que até hoje não dispunham de outra alternativa. O resultado dos estudos COAPT e RESHAPE, o aumento dos tempos de *follow-up*, melhorias na selecção dos pacientes e no apoio ecocardiográfico associados ao aumento constante da curva de aprendizagem vão definir o futuro deste que pode vir a constituir o principal tratamento da IM.

## **9 – AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Lino Gonçalves, Professor Associado com Agregação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Pólo Hospital Geral pelo apoio e orientação na realização deste trabalho.

À minha co-orientadora, Dra. Marta Madeira, Interna Complementar do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Pólo Hospital Geral pela contínua disponibilidade e orientação na realização deste trabalho.

À Dra. Helena Donato, Directora do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pelo auxílio prestado na obtenção do artigos utilizados.

À minha família, à minha namorada e aos meus amigos pelo apoio prestado ao longo de todo o período de realização deste projecto.

## 10 – REFERÊNCIAS

1. Cacela D, Fiarresga A, Branco L, *et al.* Terapêutica percutânea da insuficiência mitral: experiência inicial com o dispositivo MitraClip. *Rev Port Cardiol.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2015.04.004>.
2. 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(19):2451-2496.
3. Feldman T, Young A. Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2057-2068.
4. A. John Camm, Thomas F. Lüscher PWS. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2009:790-803.
5. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, *et al.* Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the Mitraclip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1052-1061.
6. Vakil K, Roukoz H, Sarraf M, Krishnan B, Reisman M, Levy WC, *et al.* Safety and efficacy of the MitraClip® system for severe mitral regurgitation: A Systematic

- Review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;00:129-136.
7. Minha S, Torguson R, Waksman R. Overview of the 2013 food and drug administration circulatory system devices panel meeting on the mitraclip delivery system. *Circulation.* 2013;128(8):864-868.
  8. U.S. Food and Drug Administration. Recently-Approved Devices. MitraClip Clip Delivery System-P100009[document on the internet] Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm375149.htm>.
  9. Abbott Vascular. MitraClip Transcatheter Mitral Valve Repair. [document on the internet] Available from: <http://www.abbottvascular.com/int/products/structural-heart/mitraclip.html>.
  10. Rassaf T, Balzer J, Zeus T, Rammos C, Shayganfar S, Hall S, *et al.* Safety and efficacy of deep sedation as compared to general anaesthesia in percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(4):38-42.
  11. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, *et al.* 4-Year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):317-328.
  12. Paranskaya L, Kische S, Bozdag-Turan I, Nienaber C, Ince H. Mitral valve with three orifices after percutaneous repair with the MitraClip system: The triple-orifice technique. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(10):847-849.
  13. Kische S, Nienaber C, Ince H. Use of four MitraClip devices in a patient with ischemic cardiomyopathy and mitral regurgitation: “Zipping by Clipping.” *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(6):1007-1013.
  14. Singh GD, Smith TW, Rogers JH. Multi-MitraClip therapy for severe degenerative mitral regurgitation: “Anchor” technique for extremely flail segments. *Catheter*

- Cardiovasc Interv.* 2015;00:0-7.
15. Schaefer U, Frerker C, Kreidel F. Simultaneous double clipping delivery guide strategy for treatment of severe coaptation failure in functional mitral regurgitation. *Heart Lung Circ.* 2015;24(1):98-102.
  16. Jones BM, Tuzcu EM, Kapadia SR. Pushing with the pigtail: A novel approach to placing the MitraClip in a patient with a severely restricted posterior mitral leaflet. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(5):906-908.
  17. Koifman E, Fefer P, Hay I, Feinberg, Maor E, Guetta V. MitraClip implantation for high risk patients with severe mitral regurgitation: the Sheba experience. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(2):91-95.
  18. Citro R, Baldi C, Mastrogiovanni G, Silverio A, Bossone E, Giudice P, *et al.* Partial clip detachment and posterior mitral leaflet perforation after mitraclip implantation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):113-116.
  19. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, *et al.* Percutaneous mitral repair with the MitraClip system. Safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):686-694.
  20. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, *et al.* Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2283-2289.
  21. Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, Rohatgi S, Weiss SJ, Stewart WJ, *et al.* Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(10):1131-1140.

22. Galrinho A. Comment on “Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(5):319-321.
23. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, *et al.* Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: Results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):172-181.
24. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi M, Fail PS, *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011; 364(15):2187-2198.
25. Cockburn J, Fragkou P, Hildick-Smith D. Development of mitral stenosis after single mitralclip insertion for severe mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(2):297-302.
26. Armoiry X, Brochet É, Lefevre T, Guerin P, Dumonteil N, Himbert D, *et al.* Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: A multicentre national registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(5):287-294.
27. Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Romero M, Gimeno de Carlos F, Alonso-Briales JH, Li C-H, *et al.* Experiencia inicial del tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral con dispositivo MitraClip® en España. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(12):1007-1012.
28. Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, *et al.* Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(4):728-735.
29. Schueler R, Öztürk C, Wedekind JA, Werner N, Stöckigt F, Mellert F, *et al.* Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with

- the MitraClip system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):450-459.
30. Saitoh T, Izumo M, Furugen A, Tanaka J, Miyata-Fukuoka Y, Gurudevan S *et al.* Echocardiographic evaluation of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve clip insertion. *Am J Cardiol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.035>.
  31. Smith T, McGinty P, Bommer W, Low RI, Lim S, Fail P, *et al.* Prevalence and echocardiographic features of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve repair with the mitralclip system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(4):678-685.
  32. Taramasso M, Latib A, Denti P, Candreva A, Buzzatti N, Giannini F, *et al.* Acute kidney injury following MitraClip implantation in high risk patients: Incidence, predictive factors and prognostic value. *Int J Cardiol.* 2013;169(2):24-25.
  33. Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):319-326.
  34. Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schaefer U, *et al.* Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the mitralclip® device in the ACCESS-Europe phase I trial. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2013;44(4):280-288.
  35. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):381-387.
  36. Vandendriessche T, Kotrc M, Tijskens M, Bartunek J, Delesie M, Paelinck BP, *et al.* Percutaneous mitral valve repair in high-risk patients: Initial experience with the mitralclip® system in Belgium. *Acta Cardiol.* 2014;69(3):265-270.
  37. De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, Denti P, La Canna G, Buzzati N, *et al.*

- Mitraclip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015. doi:10.1093/ejcts/ezv043.
38. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, *et al*. Mitra Clip therapy in daily clinical practice: Initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1050-1055.
  39. Antunes MJ. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: is the solution here? *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2015; doi:10.1093/ejcts/ezv078.
  40. Seifert M, Schau T, Schoepp M, Arya A, Neuss M, Butter C. MitraClip in CRT non-responders with severe mitral regurgitation. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):79-85.
  41. Iorio A, Di Nora C, Abate E, Pinamonti B, Rakar S, Vitrella G, *et al*. MitraClip after heart transplantation: A case report. *Int J Cardiol*. 2015;196:143-144.
  42. Garatti A, Castelvechio S, Bandera F, Medda M, Menicanti L. Mitraclip procedure as a bridge therapy in a patient with heart failure listed for heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(5):1796-1799.
  43. Staudacher DL, Bode C, Wengenmayer T. Severe mitral regurgitation requiring ECMO therapy treated by interventional valve reconstruction using the MitraClip. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;175:170-175.
  44. Couture P, Cloutier-Gill L-A, Ducharme A, Bonan R, Asgar AW. MitraClip intervention as rescue therapy in cardiogenic shock: one-year follow-up. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1108.e15-1108.e16.
  45. Rudolph V, Huntgeburth M, Bardeleben RS Von, Boekstegers P, Lubos E, Schillinger W, *et al*. Clinical outcome of critically ill , not fully recompensated , patients undergoing MitraClip therapy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1223-1229.



46. Bahlmann E, Frerker C, Kreidel F, Thielsen T, Ghanem A, van der Schalk H, *et al.* MitraClip implantation after acute ischemic papillary muscle rupture in a patient with prolonged cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):41-2.
47. Bilge M, Alemdar R, Ali S, Yaşar A. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system in a patient with subacute severe mitral regurgitation caused by papillary muscle. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;(4):2-3.
48. Oliveira EI De. Introdução em Portugal da reparação percutânea da insuficiência mitral. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(9):525-527.
49. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, *et al.* One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the grasp registry). *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1482-1487.
50. Neuss M, Schau T, Schoepp M, Seifert M, Hölschermann F, Meyhöfer J, *et al.* Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):786-795.
51. Estévez-Loureiro R, Settergren M, Pighi M, Winter R, D'Allara G, Jacobsen P, *et al.* Effect of advanced chronic kidney disease in clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with MitraClip system. *Int J Cardiol.* 2015;198:75-80.
52. Boerlage-van Dijk K, Wiegerinck EM, Araki M, Meregalli PG, Bindraban NR, Koch KT, *et al.* Predictors of outcome in patients undergoing MitraClip implantation: an aid to improve patient selection. *Int J Cardiol.* 2015;189:238-243.
53. Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Imme S, *et al.* Association of tricuspid regurgitation with clinical and echocardiographic outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System: 30-day and 12-month

- follow-up from the GRASP Registry. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1246-1255.
54. Ledwoch J, Bertog S, Wunderlich N, Doss M, Fichtlscherer S, Teufel T, *et al*. Predictors for prolonged hospital stay after transcatheter mitral valve repair with the MitraClip®. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(4):599-605.
55. Boerlage-Van Dijk K, Yamawaki M, Wiegerinck EMA, Meregalli PG, Bindraban NR, Piek JJ, *et al*. Mitral valve anatomy predicts outcome of MitraClip implantation. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):724-726.
56. Taramasso M, Denti P, Latib A, Guidotti A, Buzzatti N, Pozzoli A, *et al*. Clinical and anatomical predictors of MitraClip therapy failure for functional mitral regurgitation: single central clip strategy in asymmetric tethering. *Int J Cardiol*. 2015;186(800):286-288.
57. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, *et al*. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1):74-82.
58. Gripari P, Maffessanti F, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Ghulam Ali S, *et al*. Patients selection for MitraClip: Time to move to transthoracic echocardiographic screening? *Int J Cardiol*. 2014;176(2):491-494.
59. ClinicalTrials.gov. The RESHAPE-HF1-FU Study[document on the internet] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444286?term=RESHAPE&rank=5>.
60. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance and guidelines.

- Percutaneous mitral valve annuloplasty[document on the internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg352>.
61. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22).
  62. Evalve Inc. *Mitraclip*® Clip Delivery System: Instructions for Use[document on the internet]. Available from: [http://www.abbottvascular.com/docs/ifu/structural\\_heart/eIFU\\_MitraClip.pdf](http://www.abbottvascular.com/docs/ifu/structural_heart/eIFU_MitraClip.pdf).
  63. ClinicalTrials.gov. Feasibility Study of a Percutaneous Mitral Valve Repair System (EVEREST I)[document on the internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00209339>.
  64. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, *et al.* Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2134-2140.
  65. Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, *et al.* The EVEREST II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J.* 2010;160(1):23-29.
  66. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study of a Percutaneous Mitral Valve Repair System (EVERESTIIIRCT)[document on the internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00209274>.
  67. ClinicalTrials.gov. COAPT Clinical Trial[document on the internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626079>.