

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

PEDRO FELIPE GOMES NICZ

Análise comparativa entre o tratamento transcater (valve-in-valve por vias transeptal e transapical) e reabordagem cirúrgica convencional para disfunção de bioprótese valvar em posição mitral

São Paulo

2024

PEDRO FELIPE GOMES NICZ

Análise comparativa entre o tratamento transcater (valve-in-valve por vias transeptal e transapical) e reabordagem cirúrgica convencional para disfunção de bioprótese valvar em posição mitral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito
Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi

São Paulo

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nicz, Pedro Felipe Gomes
Análise comparativa entre o tratamento
transcateter (valve-in-valve por vias transeptal e
transapical) e reabordagem cirúrgica convencional
para disfunção de bioprótese valvar em posição mitral
/ Pedro Felipe Gomes Nicz. -- São Paulo, 2024.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Fábio Sândoli de Brito Júnior.
Coorientador: Flávio Tarasoutchi.

Descritores: 1.Valva mitral 2.Bioprótese
3.Próteses valvulares cardíacas 4.Implante de prótese
de valva cardíaca 5.Cateterismo cardíaco
6.Procedimentos cirúrgicos cardíacos

USP/FM/DBD-008/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: NICZ, Pedro Felipe Gomes

Título: Análise comparativa entre o tratamento transcater (*valve-in-valve* por vias transeptal e transapical) e reabordagem cirúrgica convencional para disfunção de bioprótese valvar em posição mitral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

À minha amada esposa Natália, que com seu bom senso, compreensão e amor me deu a tranquilidade necessária para essa jornada.

Aos meus estimados filhos Pedro e Catarina, que me mostram todos os dias o sentido da vida.

Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

Essa tese é fruto de um sonho, que nasceu da jornada de muitos que me antecederam e me influenciaram a trilhar esse caminho. Gostaria de agradecer a todos que estiveram comigo até aqui, vocês foram essenciais para tornar esse sonho uma realidade.

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador **Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Jr.**, profissional brilhante que tenho a honra de ter como mentor. Por muito tempo na minha formação escutei sobre sua maestria técnica e, ao ser chamado para compor a sua equipe, tive-o como exemplo de competência e cordialidade na assistência médica. Frequentemente, era surpreendido com a amplitude de seu conhecimento e sua capacidade de tomada de decisão.

Nesse projeto tive a honra de ter como co-orientador o **Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi**, exemplo de cardiologista, que além do vasto conhecimento teórico possui a rara capacidade de conduzir a assistência ao paciente de forma primorosa.

Agradeço ao **Dr. Roney Orismar Sampaio** e ao **Dr. Henrique Barbosa Ribeiro** que tiveram papel central no caminho do tratamento *Valve-in-Valve* no InCor / HCFMUSP, assim como ao **Maurício Felippi de Sá Marchi** e **Fernando Chiodini**, que foram incansáveis na coleta dos dados e a todos os amigos da UNVAL que sempre estiveram dispostos a contribuir.

Ao serviço de Hemodinâmica do InCor / HCFMUSP, em especial ao diretor **Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid**, que me acolheu na unidade e, por meio de sua capacidade de gestão e sua refinada educação e cordialidade, é um exemplo de como olhar além do horizonte.

Esse trabalho também é fruto de uma rede de contribuição nacional e por isso gostaria de agradecer imensamente aos **representantes dos centros participantes**, os quais foram incomodados com os inúmeros pedidos de atualização dos casos; sem eles esse trabalho não seria possível. Agradeço também a **todas as equipes assistenciais do InCor** pela luta diária por um atendimento de qualidade.

Quero agradecer, carinhosamente, aos **pacientes e seus familiares**, objetivo único da assistência médica. Pessoas que no alto da sua angústia e sofrimento confiaram no tratamento que lhes foi proposto pela equipe médica.

Gostaria também de agradecer à **Márcia Olandoski**, pela primorosa análise estatística; **Bruna Olandoski Erbano** por todo apoio estatístico e moral; **Nice**, que com todo seu carinho deixou esse documento na forma ideal; **Elô e Amanda** pela

ajuda a qualquer hora. Os limites desse trabalho em nada diminuem a valorosa contribuição que recebi.

Durante esse projeto foi essencial a contribuição, no dia a dia da nossa equipe, dos meus amigos **Ricardo Cavalcante e Silva e Pedro Henrique Magalhães Cra-veiro de Melo**, que me acolheram e me deram suporte técnico e pessoal para me desenvolver na especialidade. Agradeço também ao amigo **Antônio Fernando Diniz Freire**, que veio compor a equipe conosco. Juntos construímos um time de amigos que sabia encarar as adversidades, cardíacas e “extra-cardíacas”, como poucos.

Com saudade, agradeço aos meus amigos que conviveram diariamente comigo e com os quais construí uma relação familiar no famoso Ap. 12: **Adriano Camargo Gomes e Guilherme Echeverria Nasser** e ao **Rafael Plens Teixeira e sua querida família, Camila, Helena e Bira**, pela amizade e suporte paulistano ao me mudar para Curitiba-PR.

Agradeço aos meus amigos e companheiros de equipe: **Wilton Francisco Gomes**, pela confiança no meu trabalho e por acreditar que juntos podemos formar um grande time e a **Deborah Christina Nercolini** por compartilhar comigo sua experiência de sala e sua cultura. Agradeço ao **Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa** e a todo time **INC Curitiba** pela receptividade.

Por fim, gostaria de ressaltar o papel essencial da minha família nessa trajetória. Agradeço, com muito amor, meus **avós Guina, Américo, Jacy e Antônio Carlos**, por me entregar a base: integridade, honestidade e serenidade. Agradeço aos meus pais por serem exemplos de competência profissional e dedicação familiar. À minha mãe **Edith Evanira**, que com seu olhar profundo e carinhoso, sempre esteve ao meu lado, acolhendo minhas angústias e vibrando com cada conquista. Ao meu pai **Luiz Fernando**, que com sua peculiar racionalidade, sempre me apoiou e incentivou em cada etapa, com o cuidado de me dar autonomia para as tomadas de decisão. Aos meus irmãos **Fernanda e Rodrigo Otávio** pelo carinho e parceria de sempre e aos meus queridos **Leda e Vilmar**, por estarem conosco, incondicionalmente, nos momentos em que mais precisamos. Amo muito vocês!

A todos minha mais sincera gratidão.

“Digo: o real não está na saída nem na chegada:
ele se dispõe para a gente é no meio da travessia”

João Guimarães Rosa, Grande Sertão: veredas.

RESUMO

Nicz PFG. Análise comparativa entre o tratamento transcater (valve-in-valve por vias transeptal e transapical) e reabordagem cirúrgica convencional para disfunção de bioprótese valvar em posição mitral [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A degeneração de bioprótese mitral é uma condição clínica comum. A substituição cirúrgica da válvula mitral (Retroca mitral) está associada a uma alta morbidade e mortalidade. O implante de uma bioprótese valvar transcater *valve-in-valve* (TMVIV), utilizando acesso transapical ou transeptal, surgiu como uma alternativa para pacientes de alto risco cirúrgico, mas os dados comparativos ainda são escassos. Objetivos: Nosso objetivo foi avaliar e comparar os resultados da Retroca mitral, com o tratamento TMVIV-transapical e o TMVIV-transeptal. Métodos e Resultados: Trata-se de um registro que incluiu, entre janeiro de 2014 a maio de 2023, 415 pacientes consecutivos submetidos à Retroca mitral, ao tratamento TMVIV-transapical ou TMVIV-transeptal devido à disfunção de bioprótese mitral (Retroca mitral = 239, TMVIV-transapical = 84, TMVIV-transeptal = 92 pacientes; 69% etiologia reumática). Pacientes do grupo Retroca mitral apresentavam uma menor média de idade ($51,7 \pm 12,3$; $64,3 \pm 10,5$, $73,7 \pm 10,9$, anos; para Retroca mitral, TMVIV-transapical e TMVIV-transeptal respectivamente; $p < 0,001$) e mediana do escore de risco cirúrgico STS (2,9 [1,7 – 5,1], 6,6 [3,9 – 10,5], 6,5 [4,2 – 10,0], respectivamente; $p < 0,001$). A mortalidade por todas as causas em 30 dias foi significativamente maior nos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical (14,2%, 15,5%, 4,3%; respectivamente, $p = 0,030$) assim como a taxa de sucesso do procedimento utilizando o critério MVARC foi significativamente menor nesses grupos (64,9%, 52,5%, 88%, respectivamente; $p < 0,001$). A taxa de mortalidade em 1 ano foi menor no grupo TMVIV-transeptal, sem significância estatística (Log-rank $p = 0,222$). O acesso transeptal, assim como uma maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo, menor pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a ausência de doença arterial coronariana foram fatores protetores para mortalidade em 30 dias. No seguimento de 1 ano, os fatores preditores de maior sobrevida foram semelhantes, exceto pela substituição da PSAP por insuficiência tricúspide (todos com $p < 0,05$). Conclusões: Em pacientes de alto risco cirúrgico, portadores de disfunção de bioprótese mitral com etiologia predominantemente reumática, o TMVIV-transeptal apresentou os melhores resultados em curto prazo,

incluindo mortalidade por todas as causas e sucesso do procedimento, apesar das características de maior risco neste grupo. No seguimento de médio prazo, não houve diferença significativa entre os grupos.

Palavras-chave: Valva mitral. Bioprótese. Próteses valvulares cardíacas. Implante de prótese de valva cardíaca. Cateterismo cardíaco. Procedimentos cirúrgicos cardíacos

ABSTRACT

Nicz PFG. Comparative analysis between transcatheter treatment (transseptal and transapical valve-in-valve) and Redo Surgical Replacement for degenerated mitral bioprotheses [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Background: Bioprosthetic mitral valve degeneration is common, and redo surgical mitral valve replacement (Redo-SMVR) is associated with a high morbidity and mortality. Valve-in-valve transcatheter mitral valve replacement (TMVR) emerged as an alternative for high-risk patients, with lack of comparative data. **Objectives:** We aimed to evaluate the outcomes of Redo-SMVR vs. TMVR, using either transapical (TA) or transseptal (TS) approach. **Methods and Results:** A total of 415 patients were included between January 2014 to May 2023 (Redo-SMVR=239; TA-TMVR=84; TS-TMVR=92; 69% rheumatic etiology). Patients in the Redo-SMVR group had a lower age (51.7 ± 12.3 , 64.3 ± 10.5 , 73.7 ± 10.9 , respectively for Redo, TA and TS; $p<0.001$) and median STS score (2.9 [$1.7 - 5.1$], 6.6 [$3.9-10.5$], 6.5 [$4.2-10.0$]; $p<0.001$). 30-day mortality was significantly higher for both Redo-SMVR and TA-TMVR vs. TS-TMVR (14.2%, 15.5%, 4.3%; $p=0.030$) and procedure success was lower (52.5%, 64.9%, 88%; $p<0.001$). 1-year mortality rate was lower in the TS-TMVR group, without significant differences among the groups (Log-rank $p=0.222$). The transseptal approach, along with higher preprocedural left ventricular ejection fraction, lower right ventricular systolic pressure (RVSP), and the absence of coronary artery disease, were protective factors in terms of 30-day mortality. At 1-year follow-up, the predictors of survival remained consistent, with significant tricuspid regurgitation replacing RVSP (all with $p<0.05$). **Conclusions:** In high-risk patients with dysfunctional mitral bioprosthesis and most with rheumatic etiology, TS-TMVR was associated with better short-term outcomes, including all-cause mortality and procedural success, despite higher risk characteristics. In the mid-term follow-up there was no significant differences across the groups.

Keywords: Mitral valve. Bioprosthesis. Heart valve prosthesis. Heart valve prosthesis implantation. Cardiac catheterization. Cardiac surgical procedures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho do estudo.....	47
Figura 2 – Número de procedimentos por grupos ao longo dos anos.....	50
Figura 3 – Análise de sobrevida de acordo com o grupo de tratamento.....	70
Figura 4 – Análise de sobrevida dividida em dois segmentos: do procedimento até 30 dias e de 30 a 365 dias, de acordo com o grupo de tratamento.....	71
Figura 5 – Análise de sobrevida em 1 ano de acordo com o gradiente médio mitral pós-procedimento.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais clínicas e ecocardiográficas	60
Tabela 2 – Características basais clínicas e ecocardiográficas de acordo com a etiologia primária do acometimento mitral (reumático vs não-reumático)	62
Tabela 3 – Dados do procedimento	64
Tabela 4 – Resultados clínicos imediatos e em 30 dias	67
Tabela 5 – Preditores de mortalidade em 30 dias	69
Tabela 6 – Preditores de mortalidade em 1 ano	72
Tabela 7 – Análise de sensibilidade considerando apenas pacientes portadores de doença reumática para mortalidade em 30 dias e 1 ano	72
Tabela 8 – Achados ecocardiográficos	75

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ACO	Anticoagulação oral
AE	Átrio Esquerdo
AOE	Área do orifício efetivo
AVC	Acidente vascular cerebral
BIA	Balão intra-aórtico
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEC	Circulação Extracorpórea
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Comunicação interatrial
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EAO	Estenose Aórtica
EMi	Estenose Mitral
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMi	Insuficiência Mitral
InCor	Instituto do Coração
ITri	Insuficiência Tricúspide
MAC	Calcificação do anel mitral
MP	Marcapasso
MVARC	<i>Mitral Valve Academic Research Consortium</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
Ref	Referência
RIBAC-NT	Registro Brasileiro para Avaliação dos Resultados do Implante por Cateter de Bioprótese Aórtica e Novas tecnologias para Tratamento Transcateter de Doenças Valvares Cardíacas
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBHCI	Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

TAVI	Implante transcater de valva aórtica
TMVIV	<i>Valve-in-Valve</i> transcater
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	Unidade de terapia intensiva
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VIMAC	<i>Valve-in-MAC</i>
VIRing	<i>Valve-in-ring</i>
VIV	<i>Valve-in-valve</i>
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	7
RESUMO	13
ABSTRACT	17
LISTA DE FIGURAS	19
LISTA DE TABELAS	21
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS	23
1. INTRODUÇÃO	33
2. OBJETIVOS	39
2.1 Objetivo primário	39
2.2 Objetivos secundários	39
3. DESFECHOS	43
3.1 Desfecho primário	43
3.2 Desfechos secundários	43
4. MÉTODOS.....	47
4.1 Desenho do estudo	47
4.1.1 Grupo tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral)	48
4.1.2 Grupo transcater via transapical (TMVIV-transapical).....	48
4.1.3 Grupo transcater via transapical (TMVIV-via transeptal).....	48
4.2 População	48
4.2.1 Critérios de inclusão	48
4.2.2 Critérios de exclusão	48
4.3 Seleção de Casos	49
4.4 Definições	50
4.4.1 Taxa de sucesso técnico – MVARC.....	50
4.4.2 Taxa de sucesso do dispositivo em 30 dias – MVARC	51
4.4.3 Taxa de sucesso do procedimento em 30 dias – MVARC.....	51
4.5 Dispositivos e Procedimentos	52
4.6 Origem dos dados utilizados	53
4.7 Riscos e segurança dos pacientes.....	54

4.8	Considerações Éticas	54
4.9	Análise estatística	54
5.	RESULTADOS	59
5.1	Características Basais	59
5.2	Dados do procedimento	63
5.3	Resultados Imediatos e em 30 dias	65
5.4	Seguimento Tardio	70
6.	DISCUSSÃO	81
6.1	Limitações	85
7.	CONCLUSÕES	89
	APÊNDICE	92
	ANEXOS	105
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral é a valvopatia mais comum em países desenvolvidos e o tratamento cirúrgico, realizado através da troca valvar mitral ou do reparo cirúrgico, é o tratamento de escolha para grande parte dos acometimentos primários da valva mitral. (1, 2) Entretanto, a degeneração da prótese e a consequente disfunção limitam o resultado dessa terapia no longo prazo. Estudos mostram que a mediana de tempo até a primeira retroca valvar mitral é em torno de 8 anos e que até 35% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da valva mitral necessitam de nova intervenção por degeneração estrutural da bioprótese em um seguimento de 10 anos, sendo ainda mais frequente em jovens. (1, 3-5)

A retroca valvar cirúrgica, quando comparada com a primeira cirurgia valvar, se associa a maior morbidade e mortalidade, observando-se um aumento progressivo da mortalidade com o aumento do número de intervenções: 5% na primeira cirurgia, 8% na segunda cirurgia, 18,8% na terceira cirurgia e 42% na quarta cirurgia de troca valvar mitral. (6) Fatores como idade mais avançada, presença de comorbidades e fragilidade aumentam significativamente o risco cirúrgico. (7-9)

É interessante destacar que na população brasileira, assim como em outros países em desenvolvimento, há uma maior prevalência da doença reumática como etiologia da disfunção valvar mitral. O que resulta em uma primeira intervenção mitral em idade mais jovem e, provavelmente, em um maior número de reoperações mitrais sequenciais nessa população. (10)

Nesse sentido, o implante de bioprótese valvar transcater para o tratamento de degeneração de bioprótese cirúrgica em posição mitral (*valve-in-valve* mitral), constitui-se em uma alternativa de tratamento para essa população. Para essa intervenção inovadora, utilizam-se, mais frequentemente, biopróteses transcater balão-expansíveis, adaptadas da posição aórtica para a posição mitral, com o arcabouço da prótese cirúrgica servindo de sustentação para a prótese transcater. (11-16) A angiotomografia é o método de imagem de escolha para o planejamento do procedimento, permitindo avaliar as características da prótese cirúrgica, escolher o tamanho da prótese transcater, definir a anatomia da via de acesso e antecipar/prevenir possíveis complicações. (17) Como vias de acesso, pode-se empregar a transatrial, a transapical e a transeptal, sendo que, dessas, a via transeptal constitui-se na única realizada de forma totalmente percutânea, sem a necessidade de abordagem cirúrgica.

A via transapical foi a mais utilizada no início do desenvolvimento desse tipo de tratamento devido ao acesso direto à valva mitral através do ápice do ventrículo esquerdo. O inconveniente desse tipo de acesso é a necessidade de toracotomia e a manipulação cirúrgica do pericárdio e do músculo cardíaco, que podem resultar em complicações como sangramento, lesão miocárdica e infecções de ferida operatória, entre outras. (16, 18)

O procedimento por via transeptal é realizado através de uma punção venosa femoral seguida de uma punção transeptal guiada por ecocardiograma e de dilatação do septo interatrial para a passagem da prótese para o átrio esquerdo. A comunicação interatrial (CIA) residual em geral é pequena e sem repercussão hemodinâmica, mas, raramente, pode ser necessário ocluir a CIA com próteses dedicadas.

Independentemente do tipo de acesso, devido a íntima relação da valva mitral com a via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), após o implante de biopróteses transcater em posição mitral, uma das complicações mais temidas é a obstrução da VSVE. Essa é uma condição clínica que tem uma grande variedade de apresentações, podendo variar desde discretos gradientes sem repercussão significativa até quadros clínicos graves, que podem cursar com choque obstrutivo e óbito.

Entre os vários parâmetros utilizados para identificar pacientes de risco para essa complicação, dois deles se destacam: área estimada da nova VSVE (nova-VSVE) e a distância entre o anulo mitral e o septo interventricular (AM-SIV), ambos avaliados por angiotomografia. (17, 19, 20)

Nos últimos anos vários trabalhos publicados demonstraram a segurança e efetividade do tratamento transcater *valve-in-valve* da disfunção de bioprótese mitral cirúrgica. Alguns desses trabalhos apresentaram dados da experiência global, independentemente do tipo de acesso, enquanto outros estudos demonstraram a experiência com apenas um tipo de acesso: transapical ou transeptal. (14-16, 21, 22)

Até o momento, em pacientes portadores de disfunção de bioprótese mitral, os dados comparativos entre o tratamento cirúrgico convencional – retroca valvar mitral (Retroca mitral) e o tratamento transcater VIV mitral (TMVIV), são limitados. (23-26) O desenvolvimento de estudos que comparem esses dois tipos de intervenção é essencial para melhorar o corpo de evidências sobre o assunto e consequentemente oferecermos o melhor tratamento para esse complexo grupo de pacientes. Além disso, apesar do grande número de estudos reunindo uma quantidade significativa de pacientes tratados com os dispositivos transcater, os dados comparativos entre os tipos de acesso transcater ainda são escassos na literatura médica. (27)

No presente estudo, pretendemos analisar comparativamente os resultados da cirurgia convencional de retroca valvar mitral, do implante TMVIV-transapical e do implante TMVIV-transeptal realizados em centros brasileiros.

Entendemos que conhecer o perfil demográfico regional e os resultados de cada tratamento, evolução clínica e desfechos na realidade assistencial nacional é de fundamental importância para um planejamento terapêutico consciente, que leve em consideração as peculiaridades epidemiológicas de cada população e as características assistenciais de cada sistema de saúde.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar de forma comparativa os resultados do tratamento de pacientes portadores de disfunção de bioprótese mitral submetidos ao tratamento cirúrgico tradicional – (Retroca mitral) versus o tratamento transcater por via transapical (TMVIV-transapical) e o tratamento transcater por via transeptal (TMVIV-transeptal) através da taxa de mortalidade por todas as causas em 30 dias.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar os desfechos compostos, conforme padronizado na literatura internacional através do documento publicado pelo grupo – *Mitral Valve Academic Research Consortium* (MVARC): “sucesso técnico imediato”, “sucesso do dispositivo em 30 dias” e “taxa de sucesso do procedimento em 30 dias”. (28-31).

Avaliar os resultados do procedimento em relação a eficácia e segurança, avaliando de forma separada cada componente dos desfechos compostos citados acima.

Avaliar a evolução clínica, laboratorial e ecocardiográfica imediatamente após o procedimento, em 30 dias e no seguimento tardio em cada grupo.

Documentar e analisar de forma comparativa os dados técnicos relacionados ao procedimento, como: tipo de prótese cirúrgica implantada, tempo de circulação extracorpórea, tempo de clampeamento, taxa de pré-dilatação e pós-dilatação, incidência de procedimentos associados e tamanho da prótese transcater implantada.

Registrar e analisar a frequência de dados clínicos individuais com relevância populacional, como: a distribuição da etiologia da doença mitral primária, tipo e tamanho de prótese implantada, o tempo da cirurgia até a disfunção mitral e número de intervenções mitrais prévias com esternotomias.

Desfechos

3. DESFECHOS

3.1 Desfecho primário

O desfecho primário desse estudo será a taxa de mortalidade por todas as causas em 30 dias.

3.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários encontram-se listados abaixo:

- a) Taxa de sucesso técnico imediato – MVARC;
- b) Taxa de sucesso do dispositivo em 30 dias – MVARC;
- c) Taxa de sucesso do procedimento em 30 dias – MVARC;
- d) Taxa de ocorrência de cada componente do desfecho primário – taxa de sucesso do procedimento em 30 dias – MVARC;
- e) Sobrevida durante o seguimento tardio;
- f) Desfechos clínicos:
 - tempo de internação após a intervenção;
 - tempo de internação em terapia intensiva após a intervenção;
- g) Evolução de variáveis ecocardiográficas imediatamente após o procedimento, em 30 dias e durante o seguimento tardio:
 - fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE);
 - gradiente transvalvar mitral – médio e máximo;
 - quantificação da regurgitação mitral (critério MVARC);
 - pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP);
- h) Quantificação de dados relacionados ao procedimento:
 - tipo da prótese cirúrgica implantada;
 - tempo de circulação extracorpórea;
 - tempo de clampeamento;
 - tipo e tamanho da prótese implantada;
 - pré-dilatação e pós-dilatação;
 - incidência de procedimentos associados;
- i) Dados clínicos-epidemiológicos relevantes:
 - etiologia primária da disfunção mitral;
 - tempo do implante à disfunção da bioprótese e o mecanismo;

- tipo e tamanho da prótese cirúrgica implantada;
- número de intervenções mitrais prévias, com ou sem esternotomias.

Métodos

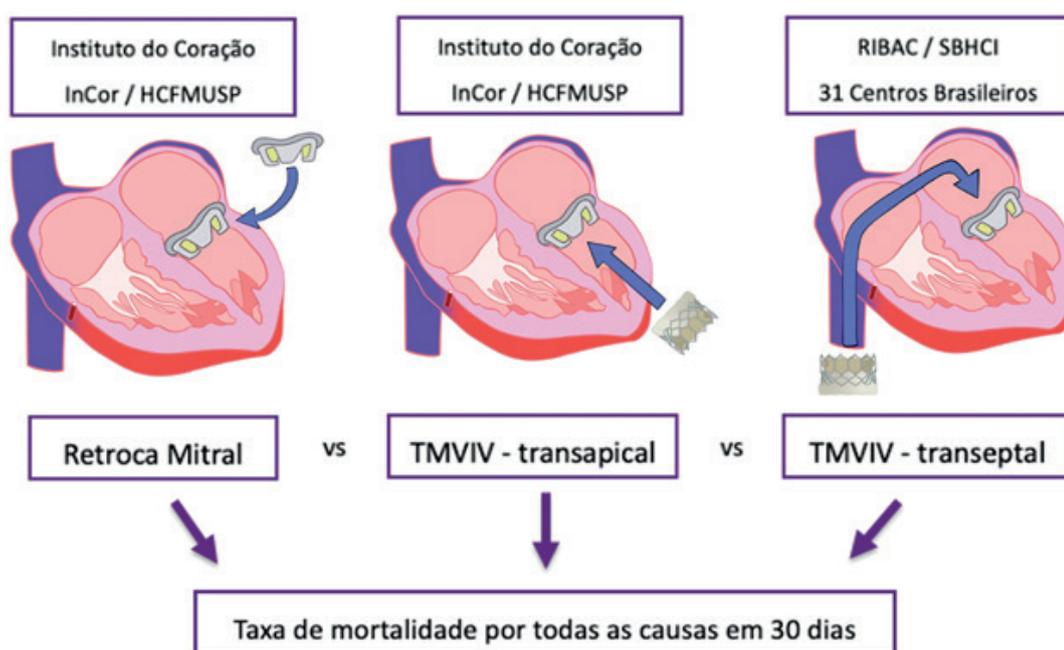
4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo e prospectivo desenhado para comparar os tipos de tratamento atualmente disponíveis para pacientes portadores de disfunção de bioprótese mitral: tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral), tratamento transcater por via transatrial (TMVIV-transapical) e o tratamento transcater por via transeptal (TMVIV-transeptal). (32, 33)

Realizado através da análise de dados de prontuário de pacientes portadores de disfunção de bioprótese mitral submetidos ao tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral) ou ao tratamento transcater por via transapical (TMVIV-transapical) no Instituto do Coração – InCor/HCFMUSP e do banco de dados de pacientes submetidos ao tratamento transcater de disfunção de bioprótese cirúrgica em posição mitral por via transeptal (TMVIV-transeptal) e incluídos no seguinte registro, já em andamento: Registro Brasileiro para Avaliação dos Resultados do Implante por Cateter de Bioprótese Aórtica e Novas tecnologias para Tratamento Transcater de Doenças Valvares Cardíacas – RIBAC-NT / SBHCI – Projeto de Pesquisa: CAAE 07801519.3.0000.5485, número do parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) 3.185.018. (ANEXO A) (Figura 1)

Figura 1 – Desenho do estudo



Fonte: desenhado para o presente trabalho.

4.1.1 Grupo tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral)

Foram incluídos nesse grupo os pacientes consecutivos submetidos ao tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral) no Instituto do Coração – InCor/HCFMUSP.

4.1.2 Grupo transcater via transapical (TMVIV-transapical)

Foram incluídos nesse grupo todos os pacientes consecutivos submetidos ao tratamento transcater *valve-in-valve*, por via transapical (TMVIV-transapical) no Instituto do Coração – InCor/HCFMUSP.

4.1.3 Grupo transcater via transapical (TMVIV-via transeptal)

Foram incluídos nesse grupo todos os pacientes consecutivos submetidos ao tratamento transcater *valve-in-valve* por via transeptal exclusiva (TMVIV – via transeptal), incluídos no RIBAC-NT / SBHCI e com dados de seguimento disponíveis para análise.

4.2 População

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, portadores de disfunção de bioprótese cirúrgica em posição mitral, sintomáticos, com indicação de intervenção valvar conforme avaliação pela equipe clínica assistente.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo as seguintes condições citadas abaixo:

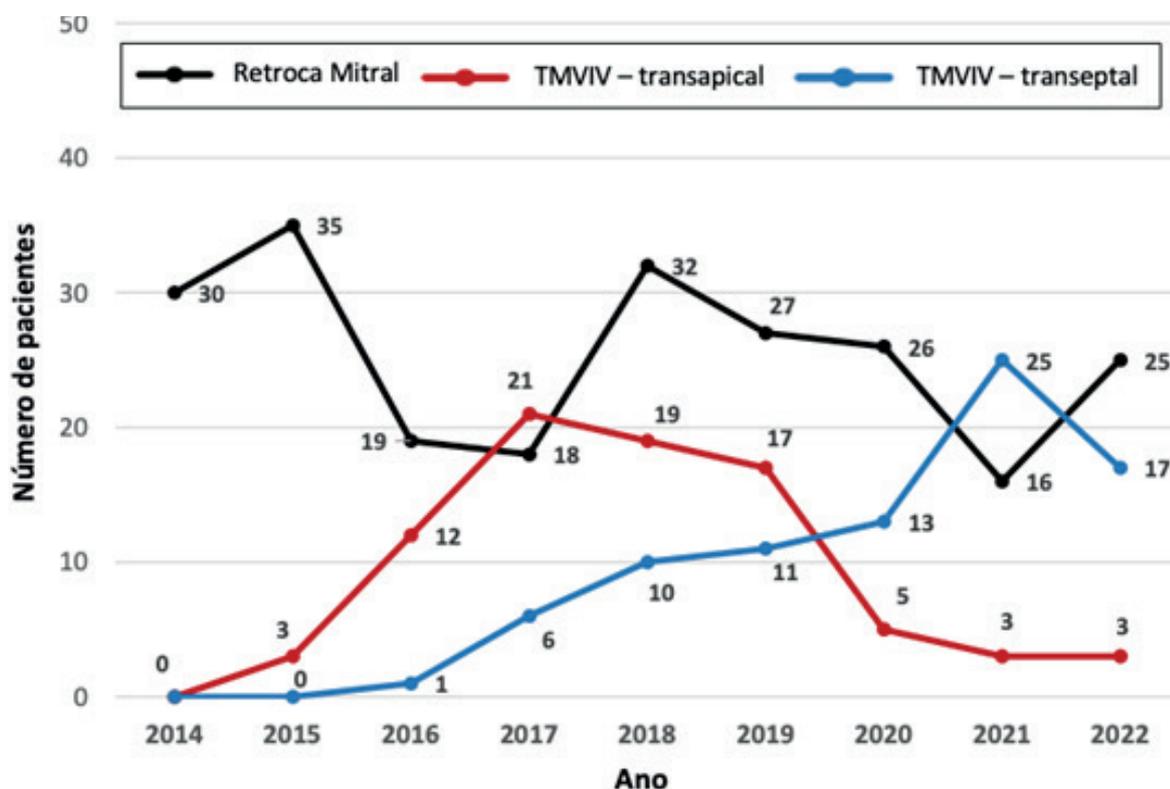
- a) Pacientes que realizaram no mesmo ato do tratamento da disfunção de bioprótese valvar mitral outros tratamentos cardíacos associados, tais como: tratamento de doença arterial coronariana (DAC), cardiomiopatia hipertrófica ou de valvopatias associadas (aórtica ou pulmonar) exceto pela correção da disfunção valvar tricúspide associada à disfunção mitral;

- b) Pacientes submetidos ao tratamento da disfunção de bioprótese mitral que apresentaram como etiologia da disfunção quaisquer condições que contraindicassem o tratamento transcater, tais como: presença de trombo no átrio esquerdo, suspeita de trombose de prótese ou endocardite infecciosa.
- c) Pacientes submetidos a outros tratamentos transcater da válvula mitral, como tais como: implante transcater em anéis mitrais calcificados (*Valve-in-MAC*), em anéis de valvoplastia cirúrgica (*Valve-in-Ring*), reparo mitral transcater borda a borda (por exemplo: MitraClip®), valvoplastia mitral com cateter-balão ou que alternativamente foram tratados com implante *valve-in-valve* através de outra via de acesso além das analisadas no estudo, por exemplo o acesso transatrial.
- d) Pacientes submetidos aos tratamentos propostos no InCor/HCFMUSP ou em centros participantes do RIBAC-NT / SBHCI que não apresentam dados suficientes para as análises propostas em registros de prontuário ou em banco de dados.

4.3 Seleção de Casos

Um total de 415 pacientes consecutivos, portadores de disfunção de bioprótese mitral, foram incluídos entre janeiro de 2014 e junho de 2023. Entre eles 239 (57,6%) submetidos ao tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral), 84 (20,2%) ao tratamento transcater por via transapical (TMVIV-transapical) e 92 pacientes (22,2%) tratados com o implante transcater por via transeptal.

Procedimentos transcater foram realizados apenas a partir de maio de 2015, quando o primeiro implante transapical foi realizado no Instituto do Coração – Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). O primeiro transeptal, incluído no RIBAC-NT / SBHCI, foi realizado em junho de 2016. Ao longo dos últimos cinco anos o número de procedimentos de Retroca mitral oscilou, enquanto os tratamentos TMVIV-transapicais diminuíram e os TMVIV-transeptais aumentaram. (Figura 2)

Figura 2 – Número de procedimentos por grupos ao longo dos anos.

Fonte: Dados do presente estudo.

4.4 Definições

4.4.1 Taxa de sucesso técnico – MVARC

Desfecho composto avaliado na saída do paciente da sala de procedimento. Os componentes desse desfecho são:

- a) Ausência de morte no procedimento;
- b) Acesso, posicionamento e retirada do dispositivo de entrega com sucesso;
- c) Implante com posição adequada do primeiro dispositivo utilizado;
- d) Ausência de necessidade de cirurgia de emergência ou reintervenção relacionada ao dispositivo ou ao acesso para o procedimento. (28-31)

4.4.2 Taxa de sucesso do dispositivo em 30 dias – MVARC

Desfecho composto avaliado aos 30 dias. Os componentes desse desfecho são:

- a) Ausência de morte ou AVE;
- b) Implante e posicionamento adequado do dispositivo;
- c) Ausência de cirurgia ou procedimentos intervencionistas não planejados relacionados ao dispositivo ou à via de acesso;
- d) Segurança e desempenho continuamente pretendidos do dispositivo, incluindo:
 - ausência de evidência de disfunção estrutural ou funcional;
 - ausência de falhas técnicas e complicações relacionadas ao dispositivo;
 - redução da insuficiência mitral para níveis ideais ou aceitáveis (definição MVARC) sem estenose mitral significativa, e sem regurgitação paravalvar maior que discreta (1+) (e sem hemólise associada). (28-31)

4.4.3 Taxa de sucesso do procedimento em 30 dias – MVARC

Desfecho composto avaliado aos 30 dias. Os componentes deste desfecho são:

- a) Taxa de sucesso do dispositivo – MVARC;
- b) Ausência de eventos adversos maiores relacionados ao procedimento ou ao dispositivo, incluindo:
 - morte;
 - AVE;
 - sangramento de risco à vida (escala MVARC);
 - complicações vasculares maiores;
 - complicações cardíacas estruturais;
 - insuficiência renal estágio 2 ou 3 (incluindo nova necessidade de diálise);
 - infarto do miocárdio ou isquemia miocárdica necessitando de angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica;
 - comprometimento hemodinâmico que necessite de vasopressores ou dispositivos de assistência ventricular;

- qualquer disfunção relacionada a válvula que necessitem nova intervenção ou cirurgia (migração, trombose, etc.). (28-31)

De acordo com estudos prévios sobre o assunto, apesar do critério MVARC original definir estenose mitral significativa como um gradiente transvalvar mitral pós-procedimento maior ou igual a 5 mmHg ou uma área do orifício efetivo menor que 1,5 cm², um gradiente transvalvar mitral pós-procedimento maior ou igual a 5 mmHg foi relativamente comum após a troca ou reparo valvar mitral. (34) Yoon et al., em estudos iniciais sobre o tema, e outros autores em publicações subsequentes utilizaram critérios modificados para definir estenose mitral significativa, de acordo com as diretrizes da Sociedade Norte-Americana de Ecocardiografia, definidos como: gradiente transvalvar mitral maior ou igual a 10 mmHg e/ou uma área do orifício efetivo menor que 1,0 cm². (16, 27, 35, 36) No presente estudo, utilizou-se os critérios modificados, em linha com as publicações citadas acima.

4.5 Dispositivos e Procedimentos

Todos os procedimentos transcater foram realizados utilizando próteses expansíveis por balão, que foram implantadas por meio de acesso transapical ou transeptal, conforme as técnicas atualmente em uso. (37, 38) As próteses Inovare (Braile Biomédica, São José do Rio Preto, SP, BRA) foram implantadas usando a abordagem transapical e as próteses da família Sapien (Edwards Lifescience, Irvine, CA, EUA) em procedimentos realizados por via transeptal.

Ambas as próteses apresentam uma estrutura metálica de cromo-cobalto, a prótese Inovare apresenta seis tamanhos diferentes, variando de 20 a 30 mm, enquanto as próteses Sapien apresentam quatro tamanhos, entre 20 e 29 mm. (39) As próteses transcater foram classificadas em três grupos, de acordo com o tamanho nominal: pequeno (< 25 mm), médio (25 ≤ x < 28 mm) e grande (≥ 28 mm), conforme descrito em estudos prévios. A escolha do tamanho da prótese a ser implantada depende da dimensão da prótese disfuncionante, descrita pelo fabricante, e das dimensões da prótese na avaliação tomográfica pré-procedimento. A escolha da via de acesso foi baseada em aspectos anatômicos e funcionais de cada paciente assim como a experiência e disponibilidade do procedimento em cada centro, de acordo com a decisão do time de cardiologia (*Heart Team*) local. A escolha do tamanho da prótese a ser implantada depende da dimensão da prótese disfuncionante, descrita pelo fabricante, e das dimensões da prótese na avaliação tomográfica pré-procedimento.

Procedimentos cirúrgicos foram realizados através de esternotomia mediana, utilizando acesso transatrial tradicional sob anestesia geral e circulação extracorpórea. O tipo de válvula foi determinado antes do procedimento, e o tamanho da válvula foi determinado durante o procedimento por meio de medidores valvares padronizados. Técnicas cirúrgicas e cuidados perioperatórios foram realizados conforme a rotina assistencial. A prescrição de anticoagulantes e/ou agentes antiplaquetários após o procedimento foi realizada de acordo com as diretrizes atuais.

4.6 Origem dos dados utilizados

Os dados foram obtidos de duas origens: prontuários do Instituto do Coração – InCor/HCFMUSP e Registro Brasileiro para Avaliação dos Resultados do Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter e de Novas Tecnologias para o Tratamento Transcateter de Doenças Valvares Cardíacas – RIBAC-NT / SBHCI.

Os dados dos procedimentos realizados no InCor/HCFMUSP foram coletados e analisados através da análise de prontuários selecionados após buscas realizadas no sistema eletrônico da instituição aplicando os filtros necessários para identificar os procedimentos de interesse para o estudo.

O Registro Brasileiro para Avaliação dos Resultados do Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter e de Novas Tecnologias para o Tratamento Transcateter de Doenças Valvares Cardíacas – RIBAC-NT / SBHCI, é um registro eletrônico, não-aleatorizado, pós-comercialização coordenado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – SBHCI, com objetivo de avaliar os resultados do procedimento e a evolução intra-hospitalar e tardia de pacientes submetidos ao tratamento transcateter de doenças valvares cardíacas no Brasil, propiciando controle de qualidade. Constitui-se num banco de dados que não interfere na conduta do médico assistente e de contribuição voluntária dos sócios titulares desta Sociedade, autorizados para a realização de intervenções percutâneas, e seu recrutamento de dados retrospectivos iniciou-se, nacionalmente, em 2011, com procedimentos de *valve-in-valve* mitral incluídos a partir de 2016.

4.7 Riscos e segurança dos pacientes

Neste estudo realizou-se uma análise observacional de dados de prontuário e do banco de dados do RIBAC-NT / SBHCI. Avaliamos dados clínicos, laboratoriais, exames de imagem e relacionados ao procedimento cirúrgico ou intervenção transcater. Os dados foram manejados e analisados de forma agregada, anônima, não permitindo a identificação nominal e/ou individual dos participantes. Dessa forma os riscos estão relacionados a perda do sigilo dos dados dos pacientes e todos os esforços foram feitos para mitigá-los.

4.8 Considerações Éticas

O presente estudo foi submetido à Comissão Científica do Instituto do Coração e ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aprovado em março de 2021 com a dispensa do termo de consentimento, número do parecer substanciado do CEP 4.582.913, CAAE 42627121.7.0000.0068. (ANEXO B)

4.9 Análise estatística

Os pacientes foram categorizados em três grupos com base em seus respectivos tratamentos: Retroca mitral, TMVIV-transapical e TMVIV-transeptal. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e analisadas com o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov e apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis, conforme apropriado. As comparações de variáveis contínuas entre os grupos foram realizadas com a Análise de Variância (ANOVA) ou o teste de Kruskal-Wallis, de acordo com o padrão de distribuição.

A análise bivariada, incluindo a variável “grupo de tratamento” e outras covariáveis de interesse, foi realizada para determinar quais variáveis iniciais eram preditoras de mortalidade por todas as causas em 30 dias. (APÊNDICE A) Variáveis com valor de $p \leq 0,05$ e relevância clínica foram incluídas no modelo multivariado. Um modelo de regressão logística multivariado com método de seleção passo a passo reverso de preditores significativos, usando critérios de entrada e saída de 0,05 e 0,10,

respectivamente, foi usado para identificar preditores independentes de mortalidade por todas as causas em 30 dias.

As taxas cumulativas de óbito foram calculadas usando a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, e o teste de *log-rank* foi usado para comparação entre os grupos. A análise bivariada, incluindo a variável “grupo de tratamento” e outras covariáveis de interesse, foi usada para avaliar potenciais preditores de mortalidade em médio prazo (1 ano). (APÊNDICE B) Um modelo de risco de Cox multivariado, incluindo variáveis não associadas com valor de $p \leq 0,05$ na análise bivariada, foi realizado para detectar preditores independentes de mortalidade no acompanhamento de 1 ano.

Todos os testes de hipóteses foram bilaterais e conduzidos a um nível de significância de 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando STATA/SE v.14.1, StataCorpLP, EUA.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Características Basais

As características basais encontram-se detalhadas na Tabela 1. Os grupos são diferentes em diversas características clínicas. Os pacientes tratados com TMVIV-transeptal apresentavam uma maior média de idade que os pacientes do grupo TMVIV-transapical, seguido pelo grupo Retroca mitral (Retroca mitral $51,7 \pm 12,3$, TMVIV-transapical $64,3 \pm 10,5$, TMVIV-transeptal $73,7 \pm 10,9$ anos, $p < 0,001$) e encontravam-se mais frequentemente com sintomas em repouso (NYHA classe funcional IV 34,7%, 33,3%, 56,5%, respectivamente, $p < 0,001$).

Os grupos de pacientes tratados com a terapia transcater apresentaram uma maior prevalência de hipertensão, dislipidemia, diabetes, doença renal crônica, DAC e dispositivos de estimulação cardíaca artificial (todos com $p < 0,05$). A doença arterial periférica e a doença pulmonar foram mais prevalentes no grupo TMVIV-transeptal (0,011). O grupo TMVIV-transapical tinha uma probabilidade maior de apresentar fibrilação atrial do que o grupo Retroca mitral ($p < 0,001$) e um maior número de cirurgias cardíacas prévias em comparação com os grupos Retroca mitral e TMVIV-transeptal ($p < 0,001$). Em consequência da alta prevalência de comorbidades, o escore de risco STS foi maior em ambos os grupos transcater, quando comparado ao grupo Retroca mitral (2,9 [1,7 – 5,1], 6,6 [3,9 – 10,5], 6,5 [4,2 – 10], respectivamente, $p < 0,001$) e o Euroscore II foi maior no grupo TMVIV-transeptal, seguido pelos grupos TMVIV-transapical e o grupo Retroca mitral (4,4 [3 – 6,7], 7,4 [4,6 – 10,7], 9,3 [5,4 – 17,4], respectivamente; $p < 0,001$). O tempo médio desde o último procedimento foi superior a 11 anos em todos os grupos (Retroca $11,5 \pm 5,5$, Transapical $12,1 \pm 5,3$, Transeptal $11,5 \pm 4,9$ anos, $p = 0,645$).

Os pacientes apresentavam em média FEVE preservada ($59,9 \pm 8,8\%$, $58,7 \pm 10,2\%$, $58,6 \pm 11,8\%$, respectivamente, $p = 0,412$), diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo aumentado ($54,4 \pm 9,6$ mm, $57,6 \pm 11,6$ mm, $54,9 \pm 17,7$ mm, respectivamente, $p = 0,125$) e PSAP alta ($60,7 \pm 22,4$, $59,8 \pm 17,7$, $57,8 \pm 17,6$ mmHg, respectivamente, $p = 0,552$), todas sem diferença significativa entre os grupos. Disfunção do ventrículo direito (VD) foi mais frequente no grupo TMVIV-transapical (Retroca 28,9%, transapical 44%, transeptal 23,9%, $p = 0,009$), e a prevalência de insuficiência tricúspide significativa (moderada ou importante), foi maior nos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical (Retroca 62,6%, transapical 66,7%, transeptal 48,9%, $p = 0,033$).

O mecanismo mais frequente de disfunção foi a estenose mitral isolada (EM) em todos os grupos (45,6%, 35,7%, 46,7%, respectivamente, $p=0.191$). A média da área do orifício efetivo (AOE) mitral foi de 1,1 cm² no grupo Retroca mitral, 1,1 cm² no grupo TMVIV-transapical e 1,2 cm² no grupo TMVIV-transeptal ($p=0,254$), a média do gradiente mitral médio foi de 12,5, 11,7 e 10,8 mmHg, e a frequência de insuficiência mitral moderada ou importante foi de 53,6%, 64,3% e 53,3%, respectivamente.

Tabela 1 – Características basais clínicas e ecocardiográficas

	Retroca mitral (n=239)	TMVIV-transapical (n=84)	TMVIV-transeptal (n=92)	Valor P*
Características Clínicas				
Idade, anos	51,7 ± 12,3	64,3 ± 10,5	73,7 ± 10,9	< 0,001 abc
Sexo Feminino	167 (69,9)	61 (72,6)	55 (59,8)	0,131
Classe Funcional (NYHA)				
Classe III ou IV	211 (88,3)	75 (89,3)	86 (93,5)	0,378
Classe IV	83 (34,7)	28 (33,3)	52 (56,5)	< 0,001 ac
Procedimento de urgência	116 (48,5)	38 (45,2)	36 (40,4)	0,419
Escore STS, %	2,9 (1,7 – 5,1)	6,6 (3,9 – 10,5)	6,5 (4,2 – 10,0)	< 0,001 ab
Escore EuroSCORE II, %	4,4 (3 – 6,7)	7,4 (4,6 – 10,7)	9,3 (5,4 – 17,4)	< 0,001 ab
Hipertensão	96 (40,2)	49 (58,3)	51 (55,4)	0,003 ab
Dislipidemia	56 (23,4)	35 (41,7)	48 (52,2)	< 0,001 ab
Diabetes mellitus	25 (10,5)	17 (20,2)	23 (25,0)	0,002 ab
Creatinina (mg/dL)	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,5	< 0,001 a
Doença renal crônica (TFG<60)	75 (31,4)	56 (66,7)	60 (65,2)	< 0,001 ab
Terapia de substituição renal	2 (0,8)	1 (1,2)	3 (3,3)	0,248
Doença arterial periférica	6 (2,5)	1 (1,2)	8 (8,7)	0,011 ac
Doença cerebrovascular	36 (15,1)	18 (21,4)	15 (16,3)	0,401
Doença pulmonar	16 (6,7)	6 (7,1)	14 (15,2)	0,041 b
Doença arterial coronária	19 (7,9)	15 (17,9)	35 (38)	< 0,001 abc
Infarto do miocárdio prévio	4 (1,7)	3 (3,6)	8 (8,7)	< 0,001 b
ICP prévia	3 (1,3)	4 (4,8)	12 (13,0)	< 0,001 b
CRM prévia	3 (1,3)	6 (7,1)	21 (22,8)	< 0,001 abc
Dispositivo de estimulação cardíaca artificial	11 (4,6)	11 (13,1)	16 (17,4)	< 0,001 ab
Fibrilação atrial	135 (56,5)	68 (81,0)	62 (67,4)	< 0,001 a
Etiologia				< 0,001 abc
Reumática	192 (83,8)	59 (77,6)	36 (46,8)	
Prolapso Mitral	28 (12,2)	8 (10,5)	29 (37,7)	

Outros	9 (3,9)	9 (11,8)	12 (15,6)	
Número de cirurgias cardíacas prévias	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	< 0,001 ^{ac}
Tempo desde o último tratamento mitral, anos	11,5 ± 5,5	12,1 ± 5,3	11,5 ± 4,9	0,645
Achados ecocardiográficos				
FEVE (%)	59,9 ± 8,8	58,7 ± 10,2	58,6 ± 11,8	0,412
Gradiente médio da valva mitral	12,4 ± 5,4	11,7 ± 5,2	10,5 ± 4,9	0,015 ^b
Insuficiência mitral ≥ moderada	128 (53,6)	54 (64,3)	49 (53,3)	0,204
Insuficiência tricúspide ≥ moderada	149 (62,3)	56 (66,7)	45 (48,9)	0,033 ^{ac}
Disfunção de ventrículo direito	69 (28,9)	37 (44,0)	22 (23,9)	0,009 ^{ac}
PSAP (mmHg)	60,7 ± 22,4	59,8 ± 17,7	57,8 ± 17,6	0,552
Mecanismo de disfunção				
Estenose	109 (45,6)	30 (35,7)	43 (46,7)	0,191
Regurgitação	63 (26,4)	20 (23,8)	26 (28,3)	
Combinado	67 (28,0)	34 (40,5)	23 (25,0)	

Os valores são n (%), média ± desvio padrão ou mediana [IIQ].

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

*Teste qui-quadrado (variáveis categóricas); ANOVA unidirecional ou teste não paramétrico de Kruskal- Wallis; p<0,05

^a P < 0,05 para Retroca mitral vs. TMVIV-transapical.

^b P < 0,05 para Retroca mitral vs. TMVIV-transeptal.

^c P < 0,05 para TMVIV-transapical vs. TMVIV-transeptal.

NYHA = *New York Heart Association*; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP= intervenção coronária percutânea; TFG = filtração glomerular; STS = *Society of Thoracic Surgeons*; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar.

A doença reumática foi a etiologia mais comum de acometimento primário mitral em todos os grupos, porém foi ainda mais frequente nos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical (Retroca 83,2%, Transapical 77,6%, Transeptal 46,8%, p<0,001). Conforme demonstrado na Tabela 2, os pacientes portadores de doença reumática apresentavam menor idade e menor prevalência de comorbidades, como: dislipidemia, diabetes, doença arterial periférica, DAC e dispositivos de estimulação cardíaca artificial (todos com p<0,05). A mediana do número de cirurgias prévias foi maior nes-

se grupo de pacientes ($p < 0,001$), assim como a presença de insuficiência tricúspide moderada ou importante ($p = 0,028$) e disfunção ventricular direita ($p = 0,022$).

Tabela 2 – Características basais clínicas e ecocardiográficas de acordo com a etiologia primária do acometimento mitral (reumático vs não-reumático).

	Não – Reumático (n=95)	Reumático (n=287)	Valor P*
Características Clínicas			
Idade, anos	67,0 ± 15,5	56,5 ± 13,6	<0,001
Sexo Feminino	46 (48,4)	220 (76,7)	<0,001
Classe Funcional (NYHA)			
Classe III ou IV	86 (90,5)	256 (89,2)	0,902
Classe IV	51 (53,7)	104 (36,2)	0,004
Procedimento de urgência	40 (42,1)	136 (47,6)	0,406
Escore STS, %	5,3 [2,6 - 8,1]	3,9 [2,1 - 6,6]	0,016
Escore EuroSCORE II	7,4 [4,4 - 12,8]	5 [3,5 - 8,5]	<0,001
Hipertensão	50 (52,6)	128 (44,6)	0,193
Dislipidemia	47 (49,5)	79 (27,5)	<0,001
Diabetes mellitus	20 (21,1)	36 (12,5)	0,046
Creatinina (mg/dL)	1,23 ± 0,49	1,12 ± 0,47	0,043
Doença renal crônica (TFG<60)	51 (53,7)	121 (42,2)	0,057
Terapia de substituição renal	1 (1,1)	4 (1,4)	1
Doença arterial periférica	8 (8,4)	4 (1,4)	0,002
Doença cerebrovascular	13 (13,7)	49 (17,1)	0,522
Doença pulmonar	8 (8,4)	26 (9,1)	1
Doença arterial coronária	33 (34,7)	29 (10,1)	0,001
Infarto do miocárdio prévio	10 (10,5)	5 (1,7)	<0,001
ICP prévia	11 (11,6)	6 (2,1)	<0,001
CRM previa	20 (21,1)	9 (3,1)	<0,001
Dispositivo de estimulação cardíaca artificial	16 (16,8)	18 (6,3)	0,003
Fibrilação atrial	55 (57,9)	188 (65,5)	0,218
Número de cirurgias cardíacas prévias	1 [1 – 1]	2 [1 – 2]	<0,001
Tempo desde o último tratamento mitral, anos	10,8 ± 4,9	11,8 ± 5,4	0,096
Achados ecocardiográficos			
FEVE (%)	58,7 ± 10,5	59,5 ± 9,6	0,511
Gradiente médio da valva mitral	11,2 ± 5,4	12,2 ± 5,3	0,076
Insuficiência mitral ≥ moderada	53 (55,8)	154 (54,2)	0,813
Insuficiência tricúspide ≥ moderada	47 (50,5)	183 (63,8)	0,028

Disfunção de ventrículo direito	21 (22,1)	100 (34,8)	0,022
PSAP (mmHg)	57,0 ± 16,5	60,3 ± 21,7	0,073
Mecanismo de disfunção			0,232
Estenose	40 (42,6)	129 (45,6)	
Regurgitação	30 (31,9)	66 (23,3)	
Combinado	24 (25,5)	88 (31,1)	

Os valores são n (%), média ± desvio padrão ou mediana [IIQ].

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

*Teste qui-quadrado (variáveis categóricas); ANOVA unidirecional ou teste não paramétrico de Kruskal- Wallis; p<0,05

Abreviaturas como na Tabela 1.

5.2 Dados do procedimento

Os dados dos procedimentos encontram-se na tabela 3. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados através de esternotomia mediana e próteses biológicas foram utilizadas em 180 pacientes (75,3%). A média de tempo de circulação extracorpórea foi de 106,9 ± 27,3 minutos e do tempo de clampeamento foi 84 ± 22,7 minutos. Foram realizadas intervenções na valva tricúspide em 15 pacientes (6,3%) e fechamento do apêndice atrial esquerdo em 9 paciente (3,8%), de acordo com o planejamento executado pelas equipes cirúrgicas.

Os pacientes do grupo transapical foram tratados com biopróteses Inovare® e os pacientes do grupo transeptal foram tratados com três versões da prótese Sapien Sapien XT em 7 pacientes (7,6%), Sapien 3 em 84 (91,3%) e Sapien 3 Ultra em 1 paciente (1,1%).

Durante o tratamento transcaterter houve numericamente mais pré e pós-dilatação no grupo de tratamento transeptal, sem significância estatística (pré-dilatação: Transapical 4,8%, Transeptal 10,9%, p=0,168; pós-dilatação: Transapical 20,2%, Transeptal 33,7, p=0,062). O tamanho das biopróteses transcaterter implantadas foi classificado como grande em mais da metade dos pacientes: 54 (58,7%) no grupo transeptal e 56 (66,7%) no grupo transapical (p<0,001). Em um paciente do grupo transeptal foi necessário realizar o procedimento com alça arteriovenosa.

No grupo TMVIV-transeptal foi realizado fechamento de *leak* paravalvar mitral em sete pacientes (7,6%) e um dos procedimentos foi realizado com proteção cerebral com dispositivo Sentinel (Boston Scientific Corporation, Malborough, MA, EUA).

Tabela 3 – Dados do procedimento

	Retroca mitral (n=239)	TMVIV- transapical (n=84)	TMVIV- transeptal (n=92)	Valor P*
Retroca mitral				
Abordagem				
Esternotomia Mediana	239 (100)	-	-	-
Tipo de prótese				-
Bioprótese	180 (75,3)	-	-	
Prótese mecânica	59 (24,7)	-	-	
Tempo de CEC, min	106,9 ± 27,3	-	-	-
Tempo de clampeamento, min	84,0 ± 22,7	-	-	-
TMVIV				
Prótese implantada				-
Inovare	-	84 (100)	-	
Sapien XT	-	-	7 (7,6)	
Sapien 3	-	-	84 (91,3)	
Sapien 3 Ultra	-	-	1 (1,1)	
<i>Apical rail</i>	-	-	0 (0)	
Alça venoso-arterial	-	-	1 (1,1)	-
Pré-dilatação	-	4 (4,8)	10 (10,9)	0,168
Pós-dilatação	-	17 (20,2)	31 (33,7)	0,062
Tamanho do dispositivo implantado				< 0,001 ^{ab}
Pequeno (< 25 mm)	0 (0)	6 (7,1)	6 (6,5)	
Médio (25 ≤ x < 28 mm)	101 (42,4)	22 (26,2)	32 (34,8)	
Grande (≥ 28 mm)	137 (57,6)	56 (66,7)	54 (58,7)	
Procedimentos concomitantes planejados	24 (10,0)	0 (0)	8 (9,2)	0,018^{ac}
Proteção Embólica Cerebral	-	-	1 (1,1)	
Fechamento <i>Leak</i> Paravalvar	-	-	7 (7,6)	
Intervenção Tricúspide	15 (6,3)	-	-	
Fechamento de AEE	9 (3,8)	-	-	

Os valores são n (%), média ± desvio padrão ou mediana [IQR].

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

*Teste qui-quadrado, p<0,05

CEC = circulação extracorpórea; AAE = apêndice atrial esquerdo; outras abreviaturas como na Tabela 1.

5.3 Resultados Imediatos e em 30 dias

A análise dos resultados imediatos e durante o seguimento de 30 dias encontra-se na Tabela 4. A incidência de complicações durante os procedimentos foi baixa em todos os grupos, ocasionando uma alta taxa de sucesso técnico pelo critério MVARC, similar entre os grupos (Retroca 98,7%, Transapical 96,4%, Transeptal 96,7%, $p=0,327$). No grupo TMVIV-transapical houve um caso de embolização atrial do dispositivo implantado e um caso de mau posicionamento da prótese que gerou insuficiência mitral importante com necessidade de implante de uma segunda prótese. No grupo TMVIV-transeptal ocorreu perfuração do ventrículo esquerdo (VE) em dois casos resultando em tamponamento cardíaco e conversão para cirurgia.

A circulação extracorpórea foi utilizada em todos os procedimentos Retroca mitral. Foi necessária a instalação de balão intra-aórtico (BIA) em 5,4% do grupo Retroca mitral, 6% do grupo TMVIV-transapical e 1,1% dos pacientes do grupo TMVIV-transeptal. Procedimentos não planejados também foram raros, dentre eles, um paciente do grupo Retroca mitral foi submetido à cirurgia de revascularização miocárdica, três pacientes (3,3%) do grupo TMVIV-transeptal tiveram a CIA residual tratada de forma percutânea por hipoxemia significativa ao término do procedimento, e um paciente foi submetido à alcoolização septal devido à obstrução grave da VSVE.

A avaliação ecocardiográfica intra-hospitalar pós-procedimento detectou uma maior média do gradiente transmitral médio e uma menor AOE mitral no grupo TMVIV-transapical. Gradiente transmitral médio maior ou igual a 10 mmHg foi encontrado em 25% dos casos no grupo TMVIV-transapical, 2,2% no grupo TMVIV-transeptal e 1,7% no grupo Retroca mitral. Insuficiência mitral moderada ou importante ocorreu em 3 pacientes, sendo um no grupo Retroca mitral e dois no grupo TMVIV-transapical.

Em relação aos desfechos de 30 dias, a taxa de sangramento grave – igual ou mais grave que sangramento maior pelo critério MVARC – foi mais frequente no grupo Retroca mitral, seguido pelo grupo TMVIV-transapical e o grupo TMVIV-transeptal. Complicações vasculares maiores ocorreram em 2,5%, 3,6% e 3,3% nos grupos Retroca mitral, TMVIV-transapical e TMVIV-transeptal, respectivamente. Acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, assim como a necessidade de implante de marca-passo definitivo foram incomuns em todos os grupos. A ocorrência de nova fibrilação atrial foi mais comum no grupo Retroca mitral (0,003). A incidência de lesão renal aguda (LRA) estágio 2 e 3 e infecção pós-procedimento foram mais altas nos grupos

Retroca mitral e TMVIV-transapical em comparação com o grupo TMVIV-transeptal (LRA $p=0,002$; infecção pós-procedimento $p<0,001$).

A taxa de mortalidade em 30 dias foi menor no grupo TMVIV-transeptal quando comparada aos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical (Retroca mitral 14,2%, TMVIV-transapical 15,5% e TMVIV-transeptal 4,3%, $p=0,030$, Retroca mitral vs TMVIV-transapical $p=0,857$, Retroca mitral vs TMVIV-transeptal $p=0,012$, TMVIV-transapical vs TMVIV-transeptal $p=0,019$). Quando avaliamos a taxa de mortalidade intra-hospitalar, encontramos dados semelhantes aos apresentados acima, com uma menor mortalidade no grupo de tratamento transeptal quando comparado aos demais grupos (Retroca mitral 17,2%, TMVIV-transapical 14,3% e TMVIV-transeptal 4,3%, $p=0,010$, Retroca mitral vs TMVIV-transapical $p=0,610$, Retroca mitral vs TMVIV-transeptal $p=0,002$, TMVIV-transapical vs TMVIV-transeptal $p=0,033$). (APÊNDICE D)

Tanto a taxa de sucesso do dispositivo quanto a taxa de sucesso do procedimento pelo critério MVARC foram mais altos no grupo TMVIV-transeptal, seguido pelos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical (Taxa de sucesso do dispositivo: Retroca mitral 75,7% vs TMVIV-transapical 58,3% vs TMVIV-transeptal 90,2%, $p<0,001$; Retroca mitral vs TMVIV-transapical $p=0,003$, Retroca mitral vs TMVIV-transeptal $p=0,003$, TMVIV-transapical vs TMVIV-transeptal $p<0,001$; Taxa de sucesso do procedimento: Retroca mitral 64,9% vs 52,4% vs 88%, $p<0,001$; Retroca mitral vs TMVIV-transapical $p=0,051$, Retroca mitral vs TMVIV-transeptal $p<0,001$, TMVIV-transapical vs TMVIV-transeptal $p<0,001$).

Os dados ecocardiográficos no seguimento de até 30 dias demonstraram uma AOE mitral média de $2,1 \pm 0,6 \text{ cm}^2$ no grupo Retroca mitral, $1,6 \pm 0,5 \text{ cm}^2$ no grupo TMVIV-transapical e $1,9 \pm 0,5 \text{ cm}^2$ no TMVIV-transeptal ($p=0,009$); a média do gradiente mitral médio de $5,3 \pm 1,8 \text{ mmHg}$, $7,4 \pm 3,4 \text{ mmHg}$ e $5,5 \pm 1,8 \text{ mmHg}$, respectivamente, com $p<0,001$. O gradiente médio maior ou igual a 10 mmHg manteve-se mais frequente no grupo TMVIV-transapical (Retroca 2,4%, Transapical 25,4% e Transeptal 1,1%, $p<0,001$), e a insuficiência mitral moderada ou importante foi observada em 3 pacientes, 1 no grupo Retroca mitral e 2 no grupo TMVIV-transapical. A média da PSAP foi numericamente menor em todos os grupos quando comparada ao valor basal (Retroca mitral $45,6 \pm 16,1$, TMVIV-transapical $52,8 \pm 13,7$, TMVIV-transeptal $46,4 \pm 12,7 \text{ mmHg}$), a insuficiência tricúspide moderada ou importante foi mais frequente no grupo TMVIV-transapical (Retroca mitral 40,2%, TMVIV-transapical 67,6%, TMVIV-transeptal 41,4%, $p<0,001$) e a disfunção do VD foi mais comum no grupo TM-

VIV-transeptal (Retroca mitral 7%, TMVIV-transapical 1,4%, TMVIV-transeptal 13,8%, $p=0,012$). (Tabela 8)

Embora diferenças significativas na terapia antitrombótica prescrita na ocasião da alta hospitalar entre os três grupos tenham sido demonstradas, a anticoagulação oral isolada ou em combinação com agentes antiplaquetários foi o esquema antitrombótico predominante, independentemente do grupo de tratamento. No grupo Retroca mitral, 21,2% dos pacientes não receberam qualquer terapia antitrombótica e apenas um paciente foi tratado com uma combinação de anticoagulação oral e antiagregação plaquetária. A anticoagulação oral foi prescrita para 68% dos pacientes no grupo TMVIV-transapical, a taxa de anticoagulação mais baixa entre os grupos. Por fim, apenas três pacientes do grupo TMVIV-transeptal não receberam anticoagulação oral. A trombose da prótese foi rara durante o seguimento de 30 dias, com apenas duas ocorrências: uma no grupo transeptal e outra no grupo transapical. (Tabela 4)

Tabela 4 – Resultados clínicos imediatos em 30 dias

	Retroca mitral (n=239)	TMVIV- transapical (n=84)	TMVIV- transeptal (n=92)	Valor P*
Resultados do procedimento				
Conversão para toracotomia	-	1 (1,2)	2 (2,2)	1
Embolização do dispositivo	-	1 (1,2)	0 (0)	1
Necessidade de implante de segundo dispositivo	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	-
Perfuração do VE	-	-	2 (2,2)	
Tamponamento cardíaco	2 (0,8)	1 (1,2)	2 (2,2)	-
Obstrução de VSVE	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	-
Suporte hemodinâmico				
Nenhum	0 (0)	77 (91,7)	90 (97,8)	
BIA	0 (0)	5 (6)	0 (0)	
CEC	226 (94,6)	2 (2,4)	1 (1,1)	
BIA e CEC	13 (5,4)	0 (0)	1 (1,1)	-
Procedimentos não planejados				
Fechamento <i>Leak</i> Parvalvar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Fechamento de CIA	1 (0,4)	0 (0)	3 (3,3)	-
Alcoolização septal	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	-
CRM	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	-
Sucesso técnico – MVARC	236 (98,7)	81 (96,4)	89 (96,7)	0,327
Mortalidade intra-hospitalar	41 (17,2)	12 (14,3)	4 (4,3)	0,010^{ac}
Resultados de 30 dias			92)	

Mortalidade	34 (14,2)	13 (15,5)	4 (4,3)	0,030 ^{ac}
Complicações vasculares				-
menores	6 (2,5)	3 (3,6)	3 (3,3)	
Maiores	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	
Complicações hemorrágicas				<0,001 ^{abc}
Maior ou Extensa	109 (45,6)	10 (11,9)	1 (1,1)	
Risco a vida ou Fatal	3 (1,3)	1 (1,2)	4 (4,3)	
AVC maior	4 (1,7)	0 (0)	1 (1,1)	-
Arritmia				
MP definitivo	6 (2,5)	1 (1,2)	0 (0)	-
Nova fibrilação atrial	29 (12,1)	3 (3,6)	2 (2,2)	0,003 ^{ab}
LRA (Estágio 2 ou 3)	43 (18)	10 (11,9)	3 (3,3)	0,002 ^{ac}
Infarto do miocárdio	3 (1,3)	3 (3,6)	1 (1,1)	-
Infecção	70 (29,3)	22 (26,2)	6 (6,5)	<0,001 ^{ac}
Trombose	0 (0)	1 (1,2)	1 (1,1)	-
Total de dias de UTI	5 (3 - 10)	5 (3 - 10,5)	2 (1 - 3)	<0,001 ^{ac}
Tempo de hospitalização (pós-intervenção)	12 (8 - 21)	9 (6 - 17)	4 (3 - 7)	<0,001 ^{ac}
Re-internação	11 (5,4)	5 (7)	4 (4,7)	0,806
Sucesso do dispositivo – MVARC	181 (75,7)	49 (58,3)	83 (90,2)	<0,001 ^{abc}
Sucesso do procedimento - MVARC	155 (64,9)	44 (52,4)	81 (88)	<0,001 ^{ac}
Achados ecocardiográficos pós-procedimento				Valor P
FEVE, %	56,8 ± 10,0	55,9 ± 11,8	56,3 ± 10,9	0,787
Gradiente mitral médio, mmHg	5,3 ± 1,9	7,5 ± 3,3	5,0 ± 2,0	<0,001 ^{ac}
Gradiente mitral médio ≥ 10 mmHg	4 (1,7)	21 (25)	2 (2,2)	<0,001 ^{ac}
Área do orifício efetivo mitral, cm ²	2 (1,8 - 2,3)	1,4 (1,2 - 1,8)	2,0 (1,7 - 2,4)	0,002 ^{ab}
Estenose Mitral ^d	4 (1,7)	22 (26,2)	2 (2,2)	<0,001 ^{ac}
Insuficiência Mitral ≥ moderada	1 (0,4)	2 (2,4)	0 (0)	-
Medicação na alta				Valor P
Ausente	42 (21,2)	8 (11,1)	1 (1,1)	
Somente AAs ou Clopidogrel	8 (4,0)	15 (20,8)	2 (2,3)	
Somente ACO	146 (73,7)	42 (58,3)	72 (81,8)	
ACO + aspirina e/ou clopidogrel	2 (1)	7 (9,7)	13 (14,8)	<0,001 ^{abc}

Os valores são n (%), média ± desvio padrão ou mediana [IQR].

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

*Teste qui-quadrado (variáveis categóricas); ANOVA unidirecional ou teste não paramétrico

de Kruskal- Wallis; $p < 0,05$

^a $P < 0,05$ para Retroca mitral vs. TMVIV-transapical.

^b $P < 0,05$ para Retroca mitral vs. TMVIV-transeptal.

^c $P < 0,05$ para TMVIV-transapical vs. TMVIV-transeptal.

^d Definido como gradiente médio ≥ 10 mmHg e área valvar mitral $\leq 1,0$ cm²

^e Trezentos e cinquenta e oito pacientes sobreviveram durante toda a internação.

VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo; BIA = balão intra-aórtico; CIA = comunicação interatrial; MP = Marcapasso; UTI = unidade de terapia intensiva; ia; ACO = anticoagulação oral; LRA = Lesão renal aguda; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 3.

Conforme demonstrado na Tabela 5, ao realizar a análise multivariada o tratamento TMVIV-transeptal, FEVE pré-procedimento, PSAP e ausência de DAC foram variáveis independentemente associadas a uma menor mortalidade no seguimento de 30 dias. Análise de sensibilidade incluindo apenas pacientes portadores de doença reumática, demonstrou as mesmas variáveis como preditores de mortalidade precoce.

Tabela 5 – Preditores de mortalidade em 30 dias

Variável	Modelo Uni / Bivariado OR (IC95%)	p*	Modelo Multivariado OR (IC95%)	p*
Transapical vs Retroca (ref.)	1,10 (0,55 - 2,21)	0,780 ^a	0,81 (0,37 – 1,76)	0,572
Transeptal vs Retroca (ref.)	0,27 (0,09 - 0,80)	0,017 ^a	0,12 (0,03 - 0,39)	<0,001
Classe funcional IV	2,07 (1,14 – 3,79)	0,018 ^b	1,73 (0,89 – 3,35)	0,106
Doença arterial coronariana	3,58 (1,68 - 7,63)	<0,001 ^b	4,10 (1,80 - 9,34)	<0,001
FEVE (%) - pré-procedimento ^c	0,96 (0,93 - 0,98)	0,001 ^b	0,95 (0,92 - 0,98)	0,002
PSAP (mmHg) - pré-procedimento ^c	1,02 (1,00 - 1,03)	0,047 ^b	1,02 (1,00 - 1,03)	0,019

*Modelo de Regressão Logística multivariado (stepwise backward) e teste de Wald, $p < 0,05$

^a Análise Univariada, ^b Análise Bivariada, ^c A cada unidade a mais

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

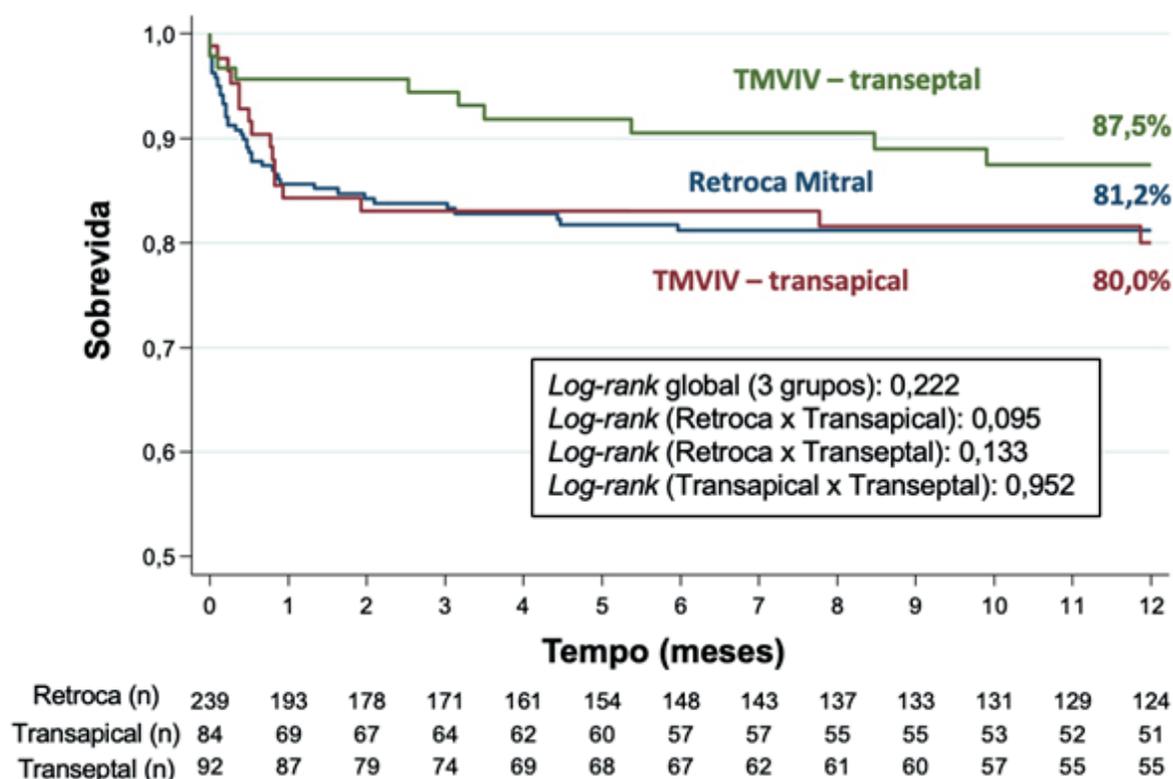
Variáveis inseridas inicialmente: Grupo, idade, classe funcional (NYHA) pré-procedimento, procedimento de urgência, escore STS, doença renal crônica (TFG <60), doença arterial coronariana, etiologia, FEVE pré-procedimento (%), insuficiência tricúspide \geq moderada, disfunção de ventrículo direito, PSAP pré-procedimento (mmHg) e escore de propensão.

Ref = referência. Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3 e 4.

5.4 Seguimento Tardio

Ao longo de uma mediana de seguimento de 489 dias (IIQ 86 – 1073,5 dias), houve um total de 85 óbitos, desses 46 pacientes no grupo Retroca mitral, 19 no grupo TMVIV-transapical e 20 no grupo TMVIV-transeptal. A mortalidade no seguimento de um ano foi menor no grupo TMVIV-transeptal porém sem significância estatística (Retroca 19,8%, Transapical 20,0%, Transeptal 12,5%, *log-rank* 0,222). (Figura 3).

Figura 3 – Análise de sobrevida de acordo com o grupo de tratamento.

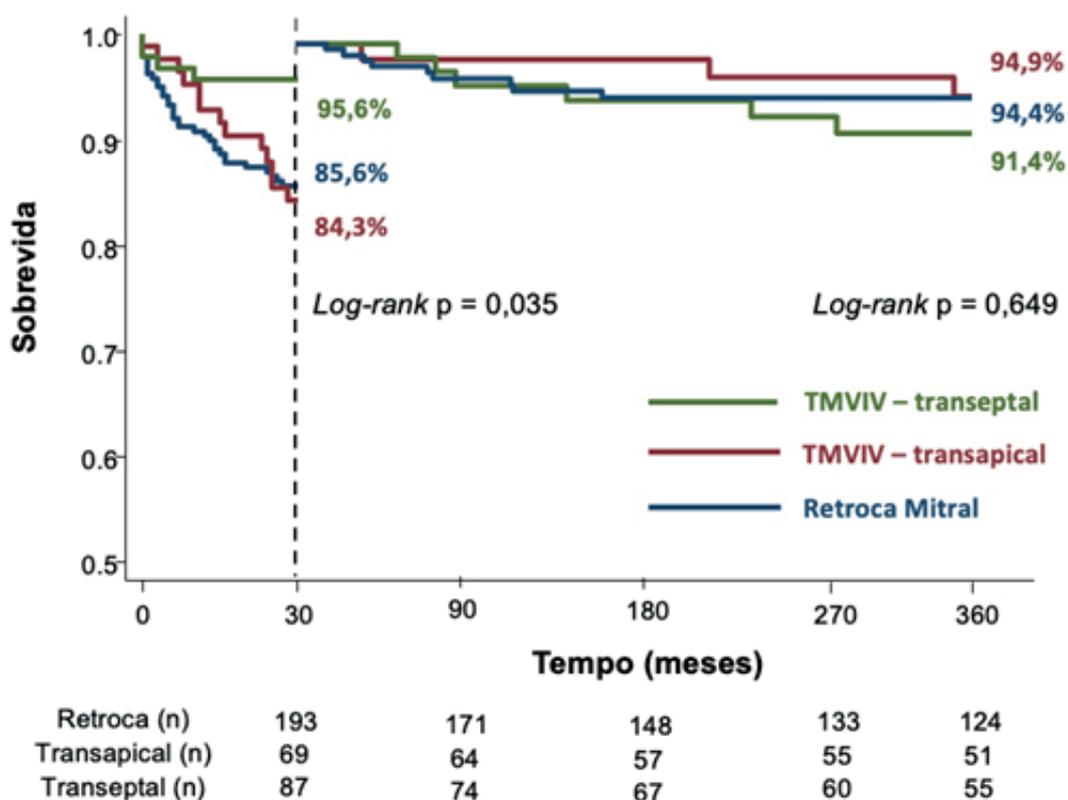


Fonte: Dados do presente estudo.

Curvas de sobrevida em 1 ano por grupos: Retroca mitral (linha azul), TMVIV-transeptal (linha verde), e TMVIV-transapical (linha vermelha).

Ao analisarmos a curva de sobrevida de forma separada, antes e após os primeiros 30 dias, detectamos uma maior sobrevida no grupo TMVIV-transeptal durante o primeiro mês (Retroca 85,6% vs Transapical 84,3% vs Transeptal 95,6%; *Log-rank* 0,035). Após os primeiros 30 dias não houve diferença significativa de sobrevida entre os grupos (sobrevida entre 30 e 360 dias – Retroca 94,4%, Transapical 94,9%, Transeptal 91,4%, *log-rank* 0,649). (Figura 4)

Figura 4 – Análise de sobrevida dividida em dois segmentos: do procedimento até 30 dias e de 30 a 365 dias, de acordo com o grupo de tratamento.



Fonte: Dados do presente estudo.

Curva de sobrevida antes e após 30 dias de seguimento (0–30 dias e 30–360 dias) mostraram uma redução na mortalidade precoce (0–30 dias) no grupo TMVIV-transeptal, mas não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação à sobrevida tardia (30–360 dias).

A Tabela 6 mostra a análise multivariada para a mortalidade ao longo do seguimento de um ano. Nesta análise, o tratamento TMVIV-transeptal assim como a FEVE pré-procedimento, a ausência de DAC e a ausência de insuficiência tricúspide significativa estiveram independentemente relacionadas a uma maior sobrevida em um ano de seguimento. Na análise de sensibilidade envolvendo apenas os pacientes portadores de doença reumática, as variáveis preditoras de melhor sobrevida em um ano foram as mesmas descritas para a população geral do estudo. (Tabela 7)

Tabela 6 – Preditores de mortalidade em 1 ano.

Variável	Modelo Uni / Bivariado (HR IC 95%)	p*	Modelo Multivariado HR (IC 95%)	p*
Transapical vs Retroca (ref.)	1,01 (0,57 - 1,80)	0,965 ^a	0,80 (0,45 - 1,44)	0,455
Transeptal vs Retroca (ref.)	0,56 (0,28 - 1,11)	0,098 ^a	0,38 (0,18 - 0,80)	0,011
FEVE (%) - pré-procedimento ^c	0,96 (0,95 - 0,98)	<0,001 ^b	0,96 (0,94 - 0,98)	<0,001
ITri ≥ moderada pré-procedimento	2,09 (1,20 - 3,62)	0,009 ^b	2,36 (1,35 - 4,12)	0,004
Doença arterial coronariana	2,36 (1,30 - 4,26)	0,005 ^b	2,36 (1,35 - 4,12)	0,004

*Modelo de Regressão de Cox e teste de Wald, $p < 0,05$. Para o ajuste do modelo foram incluídos os termos de interação entre grupo e STS e entre grupo e MVARC procedure success (não houve significância para as interações)

^a Análise Univariada ^b Análise Bivariada ^c A cada unidade a mais

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

ITri = insuficiência tricúspide. Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3 e 4.

Tabela 7 – Análise de sensibilidade considerando apenas pacientes portadores de doença reumática para mortalidade em 30 dias e 1 ano.

Variável	Classificações comparadas	p	OR/HR (IC 95%)
Mortalidade em 30 dias^a			OR (IC 95%)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,148	0,44 (0,15 - 1,33)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,014	0,07 (0,01 - 0,58)
Classe funcional IV	Sim x não (ref)	0,056	2,26 (0,98 - 5,23)
Doença arterial coronariana	Sim x não (ref)	<0,001	7,71 (2,53 - 23,5)
FEVE (%) – pré-procedimento	A cada unidade a mais	0,001	0,94 (0,90 - 0,97)
PSAP (mmHg) – pré-procedimento	A cada unidade a mais	0,016	1,02 (1,00 - 1,04)
Mortalidade em 1 ano^b			HR (IC95%)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,162	0,59 (0,26 - 1,26)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,041	0,28 (0,08 - 0,95)
FEVE (%) – pré-procedimento	A cada unidade a mais	0,005	0,96 (0,94 - 0,99)
ITri ≥ moderada pré-procedimento	Sim x não (ref)	0,013	2,65 (1,23 - 5,71)
Doença arterial coronariana	Sim x não (ref)	0,001	3,64 (1,68 - 7,92)

^a Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$ (modelo enter incluindo as mesmas variáveis do modelo apresentado na tabela com todos os casos).

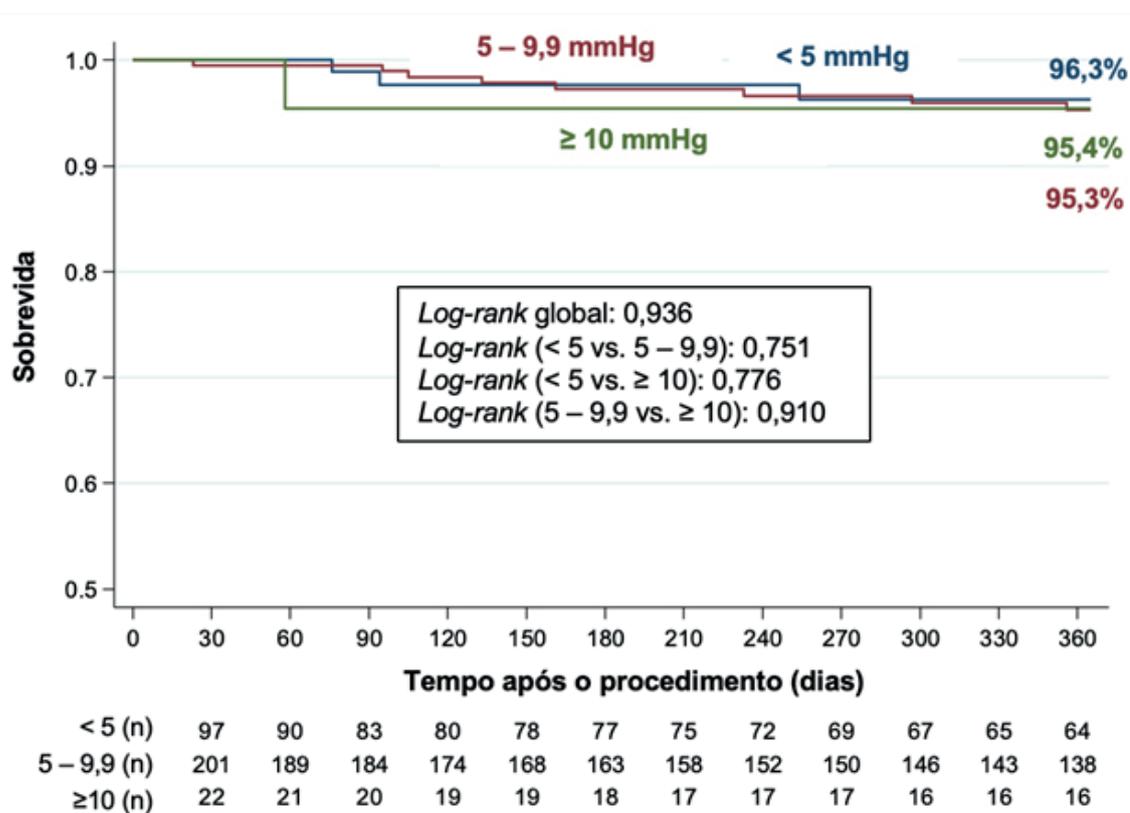
^b Modelo de Regressão de Cox e teste de Wald, $p < 0,05$. Para o ajuste do modelo foram incluídos os termos de interação entre grupo e STS e entre grupo e MVARC procedure success (não houve significância para as interações)

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3 e 4.

A análise de sobrevida dos pacientes que receberam alta hospitalar, de acordo com os gradientes médios através da prótese mitral pós-procedimento, divididos em três grupos (<5, 5 – 9,9 e ≥10 mmHg), não detectou diferença significativa entre os grupos em um ano de seguimento. Considerando a potencial relevância dessa variável, análises adicionais foram realizadas utilizando os dados de forma contínua ou categorizados em dois grupos utilizando diferentes pontos de corte, mas nenhuma diferença significativa foi encontrada conforme demonstrado na Figura 5.

Figura 5. Análise de sobrevida em 1 ano de acordo com o gradiente médio mitral pós-procedimento.



Ecocardiograma pós-procedimento	N	Mortalidade em 1 ano		p*	HR* (IC 95%)
		Não (n=321)	Sim (n=12)		
Gradiente médio mitral	333	5,8 ± 2,3	6,4 ± 2,9	0,394	1,09 (0,90 – 1,33)
Gradiente médio mitral					
<5 (ref)	101	98 (97%)	3 (3%)		
5 – 9,9	208	200 (96,2%)	8 (3,8%)	0,750	1,24 (0,33 – 4,68)
≥ 10	24	23 (95,8%)	1 (4,2%)	0,772	1,40 (0,15 – 1,4)
Gradiente médio mitral					
<5 (ref)	101	98 (97%)	3 (3%)		
≥ 5	232	223 (96,1%)	9 (3,9%)	0,732	1,26 (0,34 – 4,64)
Gradiente médio mitral					
<10 (ref)	309	298 (96,4%)	11 (3,6%)		
≥ 10	24	23 (95,8%)	1 (4,2%)	0,862	1,20 (0,16 – 9,29)

*Modelo de Regressão de Cox univariado e teste de Wald, p<0,05

Os dados ecocardiográficos tardios estavam disponíveis para 132 pacientes, 60 no grupo Retroca mitral, 35 no grupo TMVIV-transapical e 37 no grupo TMVIV-transeptal. A mediana de tempo do procedimento até o ecocardiograma tardio foi maior no grupo Retroca mitral, seguido pelo grupo TMVIV-transapical e TMVIV-transeptal (Retroca mitral 778 (537-1173), TMVIV-transapical 719 (469-929), TMVIV-transeptal (374-615) dias, p<0,001). Não houve diferença significativa entre os grupos em termos de AOE mitral e de gradiente mitral médio. O número de pacientes com insuficiência mitral moderada ou importante foi maior no grupo TMVIV-transapical em relação aos demais (Retroca mitral 2,6%, TMVIV-transapical 11,8%, TMVIV-transeptal 2,4%, p=0,004). A média da PSAP foi semelhante entre os grupos (Retroca mitral 40,0 ± 18,7, TMVIV-transapical 46,9 ± 14,5, TMVIV-transeptal 46,5 ± 15,7, p=0,096) e a disfunção do VD foi mais frequente no grupo TMVIV-transapical (Retroca mitral 22,4%, TMVIV-transapical 31,4%, TMVIV-transeptal 11,1%, p=0,039), assim como a presença de insuficiência tricúspide moderada ou importante (Retroca mitral 43,8%, TMVIV-transapical 73,5%, TMVIV-transeptal 36,4%, p<0,001). (Tabela 8)

Durante o seguimento tardio, foram detectadas quatro trombozes de próteses de prótese, três delas no grupo TMVIV-transeptal e uma no grupo TMVIV-transapical. O esquema antitrombótico prescrito para os pacientes acima foi antiagregação plaquetária isolada em um dos casos, anticoagulantes diretos associados à terapia antiplaquetária única em dois pacientes e varfarina isolada em um caso.

Tabela 8 – Achados ecocardiográficos

Ecocardiograma pré-procedimento	Retroca mitral (n=239)	TMVIV-transapical (n=84)	TMVIV-transeptal (n=92)	Valor P*
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	54,4 ± 9,6	57,6 ± 11,6	54,9 ± 17,7	0,125
FEVE, %	59,9 ± 8,8	58,7 ± 10,2	58,6 ± 11,8	0,412
DDVE, mm	51,6 ± 8,8	50,9 ± 8,4	51,2 ± 8,3	0,821
DSVE, mm	34,5 ± 7,0	34,8 ± 8,1	35,6 ± 9,1	0,578
Índice de massa VE, g/m ²	97,6 ± 27,9	108,1 ± 37,0	108,6 ± 31,4	0,006 ^{ab}
Septo, mm	9,1 ± 1,3	9,6 ± 1,9	9,8 ± 1,7	< 0,001 ^{ab}
Parede posterior, mm	8,9 ± 1,2	9,3 ± 1,6	9,3 ± 1,7	0,023 ^{ab}
Válvula mitral				
Área do orifício efetivo mitral, cm ²	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,6	0,254
Gradiente mitral médio, mmHg	12,5 ± 5,4	11,7 ± 5,2	10,8 ± 4,7	0,031 ^b
Insuficiência mitral				0,037
Nenhuma / Traços	53 (22,2)	22 (26,2)	20 (21,7)	
Discreta	58 (24,3)	8 (9,5)	23 (25,0)	
Moderada	19 (7,9)	11 (13,1)	3 (3,3)	
Importante	109 (45,6)	43 (51,2)	46 (50,0)	
Insuficiência Mitral ≥ moderada	128 (53,6)	54 (64,3)	49 (53,3)	0,204
Insuficiência Tricúspide				0,010
Nenhum / Traços	35 (14,6)	9 (10,7)	16 (17,4)	
Discreta	55 (23,0)	19 (22,6)	31 (33,7)	
Moderada	66 (27,6)	14 (16,7)	24 (26,1)	
Importante	83 (34,7)	42 (50,0)	21 (22,8)	
Insuficiência Tricúspide ≥ moderada	149 (62,3)	56 (66,7)	45 (48,9)	0,033 ^{bc}
PSAP (mmHg)	70,7 ± 22,4	59,8 ± 17,7	57,8 ± 17,6	0,552
Disfunção do VD	69 (28,9)	37 (44,0)	22 (23,9)	0,009 ^{ac}
Ecocardiograma (até 30 dias)				
	Retroca mitral (n=205)	TMVIV-transapical (n=71)	TMVIV-transeptal (n=88)	Valor P*
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	52,9 ± 9,6	56,3 ± 9,2	51,2 ± 8,5	0,008 ^{ac}
FEVE, %	58,2 ± 8,9	57,3 ± 10,7	56,5 ± 10,5	0,362
DDVE, mm	49,4 ± 6,5	49,8 ± 8,1	50,4 ± 7,4	0,629
DSVE, mm	33,9 ± 6,6	34,2 ± 8,7	34,8 ± 7,9	0,669
Índice de massa VE, g/m ²	94,1 ± 23,9	104,1 ± 36	101,3 ± 30,9	0,039
Septo, mm	9,3 ± 1,2	9,5 ± 1,5	9,6 ± 1,8	0,216
Parede posterior, mm	9,1 ± 1,1	9,3 ± 1,2	9,3 ± 1,5	0,763
Válvula mitral				
Área do orifício efetivo mitral, cm ²	2,1 ± 0,6	1,6 ± 0,5	1,9 ± 0,5	0,009 ^{ab}

Gradiente mitral médio, mmHg	5,3 ± 1,8	7,4 ± 3,4	5,5 ± 1,8	<0,001 ^{ac}
Gradiente mitral médio ≥ 10 mmHg	5 (2,4)	18 (25,4)	1 (1,1)	<0,001 ^{ac}
Insuficiência mitral				0,040
Nenhuma / Traços	153 (76,1)	59 (83,1)	59 (67,0)	
Discreta	47 (23,4)	10 (14,1)	29 (33,0)	
Moderada	1 (0,5)	2 (2,8)	0 (0)	
Insuficiência Mitral ≥ moderada	1 (0,5)	2 (2,8)	0 (0)	-
Insuficiência Tricúspide				0,003
Nenhum / Traços	37 (18,6)	12 (16,9)	16 (18,4)	
Discreta	82 (41,2)	11 (15,5)	35 (40,2)	
Moderada	39 (19,6)	25 (35,2)	17 (19,5)	
Importante	41 (20,6)	23 (32,4)	19 (21,8)	
Insuficiência Tricúspide ≥ moderada	80 (40,2)	48 (67,6)	36 (41,4)	<0,001 ^{ac}
PSAP (mmHg)	45,6 ± 16,1	52,8 ± 13,7	46,4 ± 12,7	0,006 ^{ac}
Disfunção do VD	14 (7,0)	1 (1,4)	12 (13,8)	0,012 ^{ac}
Ecocardiograma tardio (≥ 1 ano)	Retroca mitral (n=60)	TMVIV-transapical (n=35)	TMVIV-transeptal (n=37)	Valor P*
Tempo pós-procedimento (dias)	778 (537-1173)	719 (469 - 929)	398 (374 - 615)	< 0,001 ^{ab}
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	51,8 ± 9,5	55,9 ± 13,5	50,7 ± 7,8	0,088
FEVE, %	58,0 ± 11,6	56,4 ± 10,5	58,0 ± 12,7	0,724
DDVE, mm	51,4 ± 7,2	50,5 ± 7,5	50,3 ± 8,3	0,756
DSVE, mm	35,4 ± 7,8	35,2 ± 7,8	34,8 ± 9,7	0,926
Índice de massa VE, g/m ²	98,3 ± 23,4	107,8 ± 39,3	106,5 ± 42,7	0,396
Septo, mm	9,5 ± 1,1	9,7 ± 1,9	9,5 ± 1,7	0,792
Parede posterior, mm	9,3 ± 1,1	9,4 ± 1,6	9,3 ± 1,6	0,930
Válvula mitral	-	-	-	
Área do orifício efetivo mitral, cm ²	2,0 ± 0,9	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,159
Gradiente mitral médio, mmHg	5,9 ± 3,4	6,9 ± 2,7	6,3 ± 2,8	0,249
Gradiente mitral médio ≥ 10 mmHg	5 (2,6)	8 (11,8)	2 (2,4)	0,004 ^{ac}
Insuficiência mitral				
Nenhuma / Traços	27 (42,2)	29 (56,9)	31 (68,9)	
Discreta	31 (48,4)	15 (29,4)	13 (28,9)	
Moderada	5 (7,8)	4 (7,8)	0 (0)	
Importante	1 (1,6)	3 (5,9)	1 (2,2)	-
Insuficiência Mitral ≥ moderada	6 (9,4)	7 (14,3)	1 (2,3)	0,126
Insuficiência Tricúspide				<0,001
Nenhum / Traços	16 (25,0)	3 (5,9)	5 (11,4)	
Discreta	20 (31,3)	11 (21,6)	23 (52,3)	
Moderada	18 (28,1)	18 (35,3)	9 (20,5)	

Importante	10 (15,6)	19 (37,3)	7 (15,9)	
Insuficiência Tricúspide ≥ moderada	28 (43,8)	36 (73,5)	16 (36,4)	<0,001 ^{ac}
PSAP (mmHg)	40,0±18,7	46,9±14,5	46,5±15,7	0,096
Disfunção do VD	15 (22,4)	16 (31,4)	5 (11,1)	0,039 ^c

Os valores são n (%), média ± desvio padrão ou mediana [IQR].

Os valores de p em **negrito** são estatisticamente significativos.

*Teste qui-quadrado (variáveis categóricas); ANOVA unidirecional ou teste não paramétrico de Kruskal- Wallis ; p<0,05

^a P < 0,05 para Retroca mitral vs. TMVIV-transapical

^b P < 0,05 para Retroca mitral vs. TMVIV-transeptal

^c P < 0,05 para TMVIV-transapical vs. TMVIV-transeptal

^d Definido como gradiente médio ≥ 10 mmHg e área valvar mitral ≤ 1,0 cm²

DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE = Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; LVMI = Índice de massa do ventrículo esquerdo; VD = Ventrículo direito; outras abreviaturas conforme Tabelas 1, 3 e 4.

Discussão

6. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são os seguintes: (i) o grupo TMVIV-transeptal apresentou menor taxa de mortalidade em 30 dias do que os grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical, assim como maior taxa de sucesso do procedimento – MVARC, apesar de apresentar maior média de idade e maior prevalência de comorbidades; (ii) o tratamento TMVIV-transeptal, FEVE elevada e PSAP baixa pré-procedimento e ausência de DAC foram preditores independentes de menor mortalidade em 30 dias. (iii) no seguimento de um ano a mortalidade foi menor no grupo TMVIV-transeptal, porém sem significância estatística; já os preditores independentemente associados a uma menor mortalidade nesse período foram o tratamento TMVIV-transeptal, FEVE elevada pré-procedimento, ausência de DAC e ausência de insuficiência tricúspide significativa; (iv) pacientes portadores de doença reumática apresentaram preditores de mortalidade em curto e médio prazo semelhantes aos observados na população total do estudo.

A cirurgia de Retroca mitral segue como o tratamento preferencial para pacientes portadores de disfunção de bioprótese mitral. No entanto, o risco de uma retroca valvar mitral é elevado, e esse risco aumenta a cada cirurgia adicional, conforme demonstrado por estudos anteriores. (6) Dessa forma, o tratamento transcater utilizando os acessos transapical e transeptal, surgiu como uma alternativa em pacientes que apresentam elevado risco cirúrgico e estudos prévios demonstraram a segurança e eficácia desse tratamento. (22, 40) O presente estudo amplia ainda mais esses resultados com um número maior de pacientes e eventos, além de uma comparação direta entre as abordagens atualmente disponíveis, incluindo o comparativo cirúrgico (Retroca mitral vs. TMVIV-transapical vs. TMVIV-transeptal).

É importante ressaltar que o tratamento transcater por via transeptal demonstrou uma redução significativa nas complicações perioperatórias graves, incluindo uma redução de três vezes na mortalidade em 30 dias. Destaca-se também que apesar de um perfil de risco consistentemente mais elevado, incluindo uma média de idade mais avançada, maior prevalência de sintomas em repouso (NYHA IV) e comorbidades, determinando um escore STS duas vezes maior do que o do grupo Retroca mitral, o tratamento TMVIV-transeptal apresentou os melhores resultados a curto prazo incluindo uma maior taxa de sucesso do procedimento – MVARC. Na análise multivariada, o tratamento por via transeptal foi um independentemente associado a uma menor mortalidade em 30 dias, variáveis clínicas e ecocardiográficas como a

presença de DAC, FEVE e PSAP pré-procedimento também estiveram independentemente associadas à mortalidade em 30 dias.

Como descrito em estudos anteriores, a mortalidade por todas as causas em 30 dias variou de 3,4 a 17,2% em pacientes submetidos à Retroca mitral, de 4,5 a 11,9% na abordagem TMVIV-transapical e de 3,3 a 11,1% na abordagem por via transeptal. (22, 24, 40-43) Apesar de demonstrar uma menor incidência de mortalidade intra-hospitalar com a estratégia transcateter em uma das análises (3,2% vs 6,8%, $p < 0,001$), as revisões sistemáticas e meta-análises recentemente publicadas não demonstraram diferença significativa entre o tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral) e o tratamento transcateter em termos de mortalidade por todas as causas aos 30 dias. (43, 44) Além dos dados já citados de desfechos a curto prazo, o grupo de pacientes tratados através da técnica transcateter por via transeptal apresentou o menor tempo médio de permanência hospitalar e na unidade de terapia intensiva após o procedimento, reduzindo em mais da metade ambos os tempos.

As complicações relacionadas às intervenções foram infrequentes, apesar de incluir toda a experiência inicial com procedimentos *valve-in-valve* mitral transcateter, ocorrendo em menos de 2,5% dos pacientes. A baixa incidência de complicações ocasionou uma alta taxa de sucesso técnico MVARC - medida ao término do procedimento, consistente com estudos anteriores. (16, 22, 24) Em relação aos desfechos clínicos durante a internação e durante os primeiros 30 dias, o cenário foi diferente, e as complicações intra-hospitalares, tais como: complicações hemorrágicas, fibrilação atrial e lesão renal aguda, foram mais frequentes no grupo Retroca mitral do que nos dois grupos transcateter. Complicações hemorrágicas, fibrilação atrial e lesão renal aguda, foram mais frequentes no grupo Retroca mitral do que nos dois grupos transcateter. Complicações hemorrágicas graves foram comuns no grupo Retroca mitral (45,6%), porém semelhante à incidência descrita por Kamioka et al. (45,8%) e menores do que as descritas por Zogg et al. (61,9%). (23, 41) A infecção periprocedimento ocorreu com mais frequência nos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical do que no grupo transseptal, achado que coincide com os dados publicados por Zahid et al. e possivelmente relacionado à toracotomia realizada nesses pacientes. (45) A ocorrência de nova fibrilação atrial foi mais frequente no grupo Retroca mitral, assim como a incidência de lesão renal aguda, estágios 2 ou 3 pela definição do MVARC.

As diferenças nas características basais entre os grupos são comumente observadas em registros que comparam o tratamento cirúrgico à abordagem transcateter. (23, 24, 41, 45, 46) A maior prevalência de doença reumática neste estudo pode ser

um fator adicional que contribuiu para uma média de idade mais baixa, especialmente nos grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical. De acordo com o nosso conhecimento, essa é a maior coorte de pacientes reumáticos submetidos ao tratamento transcater até o momento. Nesse estudo, a doença reumática não esteve relacionada a uma maior mortalidade em 30 dias e em 1 ano de seguimento, e esse grupo de pacientes apresentou os mesmos preditores de mortalidade em 30 dias que a população total do estudo.

Em um ano de seguimento, a mortalidade foi numericamente menor no grupo TMVIV-transeptal, porém não houve diferença significativa entre os tipos de tratamento, em conformidade com os dados publicados em meta-análises recentes com taxas de mortalidade em entre 12,5 e 20%. (43, 44) A análise multivariada para a mortalidade em um ano, definiu a estratégia de tratamento por acesso transeptal como fator protetor, assim como na mesma análise para mortalidade em 30 dias. Semelhantemente, variáveis como a presença de DAC, FEVE reduzida pré-procedimento e presença de insuficiência tricúspide significativa foram preditores independentes de mortalidade em um ano de seguimento. Adicionalmente, em pacientes reumáticos, os preditores independentemente associados à mortalidade em um ano foram os mesmos encontrados nas análises realizadas com a população total do estudo.

Esses achados destacam a importância de um perfil de alto risco cirúrgico demonstrado pela presença de DAC, FEVE reduzida pré-procedimento, e alterações relacionadas ao VD, como a presença de insuficiência tricúspide significativa ou aumento da PSAP, como preditores de maior mortalidade tanto no seguimento de curto prazo quanto de médio prazo. Considerando os melhores desfechos clínicos com a abordagem transeptal em comparação ao tratamento por via transapical e à Retroca mitral, pode-se argumentar que estratégia de tratamento TMVIV-transeptal deve ser preferencialmente selecionada em pacientes com bioprótese mitral disfuncionante e alto risco cirúrgico.

Conforme descrito em estudos anteriores, os pacientes incluídos nesse estudo apresentavam uma média da FEVE maior ou igual a 50%, assim como uma média da PSAP elevada, e uma alta prevalência de insuficiência tricúspide classificada como moderada ou importante. Uma vantagem potencial do tratamento cirúrgico convencional (Retroca mitral) sobre as estratégias transcater é a possibilidade de tratar a insuficiência tricúspide durante o mesmo procedimento. No presente estudo, porém, apenas 6,3% dos pacientes do grupo Retroca mitral foram submetidos a uma intervenção tricúspide durante a intervenção cirúrgica, apesar de 62,3% dos pacientes do

grupo Retroca mitral apresentarem insuficiência tricúspide moderada ou importante. A baixa taxa de tratamento da disfunção tricúspide poder ter ocultado algum benefício potencial no médio prazo da estratégia cirúrgica convencional (Retroca mitral) sobre a estratégia transcater, porém o achado desse estudo encontra-se alinhado com os dados publicados previamente por Szlapka et al. (5,7%) e Kamioka et al. (13,6%). (23, 47)

O gradiente médio transmitral pós-procedimento foi semelhante a estudos anteriores, com um gradiente médio superior a 5 mmHg tanto no grupo Retroca mitral quanto nos grupos de tratamento *valve-in-valve*. Em 2021, Simonato et al. demonstraram que não houve diferença na sobrevivência em quatro anos de seguimento ao comparar dois grupos de pacientes usando um ponto de corte de 10 mmHg. (48) De forma análoga, apesar do menor tamanho da amostra em nosso estudo, também não observamos nenhuma diferença ao usar dois pontos de corte diferentes (5 mmHg e 10 mmHg) ou ao dividir a população em três grupos, conforme mostrado na Figura 5.

Em nosso estudo, o gradiente médio do grupo transapical foi maior do que nos grupos retroca e no grupo transeptal, e a média da área do orifício efetivo foi menor nos grupos transcater. Nota-se que no grupo TMVIV-transapical, 25% dos pacientes apresentaram gradiente médio mitral igual ou maior que 10 mmHg, em comparação com 1,7% dos pacientes no grupo Retroca mitral e 2,2% no grupo TMVIV-transeptal. Uma das possíveis razões para essa diferença é que, nesta série, incluímos toda a experiência inicial com os procedimentos transcater e a técnica de implante transcater *valve-in-valve* tem evoluído ao longo dos anos. Atualmente há um melhor entendimento sobre os fatores que contribuem para um gradiente elevado ao término do procedimento, que podem desencadear alterações no planejamento e ações durante o procedimento com o objetivo de obter o melhor resultado ao término da intervenção. (38, 49-51) A abordagem transapical foi iniciada mais cedo nesta série, o que poderia ter levado a uma menor taxa de pré-dilatação e pós-dilatação, entre outras escolhas durante o procedimento que podem ter colaborado para determinar nesse desempenho.

É importante notar que os grupos de tratamento transcater foram tratados com diferentes próteses, e mais dados são necessários para determinar se esse perfil hemodinâmico encontrado nos pacientes do implante transapical está relacionado à técnica de implante, às características próprias da prótese transcater Inovare ou a um conjunto de fatores que incluem ambos os citados acima. O ecocardiograma tardio não demonstrou diferença significativa entre o gradiente médio e a área do ori-

fício efetivo entre os grupos, porém o grupo de pacientes tratados por via transapical apresentou maior prevalência de gradiente mitral médio maior ou igual a 10 mmHg, disfunção do VD e insuficiência tricúspide moderada ou importante.

6.1 Limitações

Este estudo apresenta uma limitação inerente por se tratar de um estudo observacional, com eventos adversos não adjudicados por um centro independente, com a possibilidade de subnotificação de eventos. Os dados para os grupos Retroca mitral e TMVIV-transapical foram coletados de um único centro de referência no tratamento de pacientes portadores de doenças cardiovasculares, enquanto os pacientes do grupo TMVIV-transeptal, foram incluídos de múltiplos serviços de especializados em cardiologia do Brasil. Por se tratar de um estudo não randomizado, os achados desse estudo estão sujeitos a um potencial viés de seleção e fatores de confusão.

A estratégia terapêutica para cada paciente foi baseada na decisão da equipe de cardiologia (*Heart team*) local, o que pode determinar algum viés de seleção. Nossos resultados não podem ser extrapolados para cenários que não foram contemplados, como procedimentos combinados, endocardite ativa e pacientes que apresentam trombo localizado no átrio esquerdo. Essas condições foram definidas como critérios de exclusão com o intuito de tornar nossas comparações, as mais homogêneas possíveis.

Os achados ecocardiográficos também não foram avaliados por um laboratório independente. Além disso, conforme discutido acima, incluímos pacientes desde a experiência inicial de implantes transcaterter *valve-in-valve*, e melhorias técnicas ocorreram durante esses anos; assim, os resultados dos pacientes tratados nesta fase podem não refletir os desfechos contemporâneos. Os grupos transcaterter receberam duas marcas diferentes de próteses expansíveis por balão, enquanto os pacientes do grupo Retroca mitral receberam próteses mecânicas ou biológicas, fato que pode determinar diferentes achados pós-operatórios conforme a frequência de utilização desses dispositivos nos diversos estudos.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

O implante transcater *valve-in-valve* mitral por via transeptal (TMVIV-transeptal) foi associado a resultados clínicos mais favoráveis a curto prazo, incluindo mortalidade em 30 dias e taxa de sucesso do procedimento – MVARC, em comparação com a abordagem cirúrgica convencional – Retroca mitral e a abordagem transcater por via transapical (TMVIV-transapical), apesar das características de maior risco presente nos pacientes do grupo transeptal.

A análise de sobrevida em um ano demonstrou menor mortalidade no grupo tratado por via transeptal porém não houve diferença significativa entre os grupos avaliados. Na análise multivariada, a estratégia de tratamento TMVIV-transeptal junto com a FEVE preservada pré-procedimento, a ausência de DAC e de insuficiência tricúspide significativa estiveram independentemente associados a uma menor mortalidade em um ano de seguimento.

De acordo com os dados apresentados, o tratamento TMVIV-transeptal pode ser considerado como a estratégia mais segura para o tratamento de pacientes de alto risco portadores de disfunção de bioprótese em posição mitral, incluindo aqueles com FEVE reduzida, idade avançada, entre outros fatores.

Pacientes portadores de doença reumática, que representam a maioria dos pacientes na presente análise, compartilham os mesmos achados descritos para a população global do estudo e a etiologia primária da disfunção mitral não esteve relacionada aos desfechos clínicos.

Estudos randomizados e dados de acompanhamento a longo prazo ainda são necessários para determinar a melhor estratégia de tratamento nos diversos cenários clínicos relacionados a essa condição desafiadora.

Apêndice

APÊNDICE

APÊNDICE A – Análise bivariada (modelos “crudes”) para mortalidade por todas as causas em 30 dias, incluindo a variável Grupo de tratamento e variáveis de características basais.

Variáveis	Classificações comparadas	p*	OR (IC95%)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,441	0,74 (0,35 - 1,59)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,001	0,13 (0,04 - 0,45)
Idade, anos	A cada unidade a mais	0,015	1,03 (1,01 - 1,06)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,795	1,1, (0,55 - 2,2,)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,020	0,28 (0,1, - 0,82)
Gênero	Fem x masc (ref)	0,429	1,31 (0,67 - 2,57)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,755	1,12 (0,56 - 2,25)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,008	0,23 (0,08 - 0,68)
Classe funcional IV pré-intervenção	Sim x não (ref)	0,018	2,07 (1,14 - 3,79)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,697	1,15 (0,57 - 2,34)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,029	0,30 (0,10 - 0,89)
Procedimento de urgência	Não x sim (ref)	<0,001	0,32 (0,17 - 0,60)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,127	0,54 (0,24 - 1,19)
	Transeptal x Retroca (ref)	<0,001	0,07 (0,02 - 0,29)
Escore STS	A cada unidade a mais	<0,001	1,18 (1,11 - 1,26)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,914	1,04 (0,52 - 2,10)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,014	0,26 (0,09 - 0,76)
Hipertensão	Sim x não (ref)	0,278	1,39 (0,76 - 2,54)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,941	1,03 (0,51 - 2,08)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,011	0,24 (0,08 - 0,72)
Dislipidemia	Sim x não (ref)	0,237	1,47 (0,78 - 2,76)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,896	1,05 (0,52 - 2,11)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,012	0,25 (0,09 - 0,74)
Diabetes <i>mellitus</i>	Sim x não (ref)	0,222	1,62 (0,75 - 3,51)

Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,426	0,74 (0,36 - 1,55)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,002	0,18 (0,06 - 0,55)
Doença renal crônica	Sim x não (ref)	<0,001	3,18 (1,66 - 6,11)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,789	1,10 (0,55 - 2,20)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,019	0,28 (0,10 - 0,81)
Doença arterial periférica	Sim x não (ref)	0,741	0,70 (0,09 - 5,65)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,813	1,09 (0,54 - 2,18)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,017	0,27 (0,09 - 0,79)
Doença cerebrovascular	Sim x não (ref)	0,560	1,25 (0,59 - 2,66)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,784	1,10 (0,55 - 2,21)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,015	0,27 (0,09 - 0,77)
Doença pulmonar	Sim x não (ref)	0,498	1,42 (0,51 - 3,93)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,853	0,93 (0,46 - 1,92)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,002	0,16 (0,05 - 0,51)
Doença arterial coronariana	Sim x não (ref)	<0,001	3,58 (1,68 - 7,63)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,966	1,02 (0,50 - 2,06)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,010	0,24 (0,08 - 0,71)
Dispositivo de estimulação cardíaca artificial	Sim x não (ref)	0,090	2,23 (0,88 - 5,62)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,969	0,99 (0,49 - 2,00)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,013	0,26 (0,09 - 0,76)
Fibrilação atrial	Sim x não (ref)	0,145	1,65 (0,84 - 3,21)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,641	0,83 (0,37 - 1,84)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,067	0,35 (0,12 - 1,08)
Etiologia da doença mitral	Prolapso x reumática (ref)	0,619	0,78 (0,28 - 2,12)
	Outra x reumática (ref)	0,533	1,44 (0,46 - 4,56)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,708	0,86 (0,39 - 1,90)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,068	0,35 (0,12 - 1,08)
Etiologia da doença mitral (dois grupos)	Reumático x não-reumático (ref)	0,950	1,03 (0,46 - 2,30)

Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,961	1,02 (0,50 - 2,09)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,017	0,27 (0,09 - 0,80)
Nº cirurgias cardíacas prévias	A cada unidade a mais	0,350	1,16 (0,85 - 1,59)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,822	1,08 (0,54 - 2,17)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,019	0,28 (0,10 - 0,81)
Tempo desde último procedimento mitral, anos	A cada unidade a mais	0,214	1,04 (0,98 - 1,09)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,937	1,03 (0,51 - 2,09)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,009	0,23 (0,08 - 0,69)
FEVE pré-intervenção, %	A cada unidade a mais	0,001	0,96 (0,93 - 0,98)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,742	1,13 (0,56 - 2,26)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,027	0,30 (0,10 - 0,87)
Gradiente médio mitral pré-intervenção	A cada unidade a mais	0,803	1,01 (0,95 - 1,06)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,871	1,06 (0,53 - 2,13)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,017	0,27 (0,09 - 0,79)
Insuficiência mitral pré-intervenção	Moderada/importante x discreta/ausente (ref)	0,442	1,27 (0,69 - 2,33)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,868	1,06 (0,53 - 2,14)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,032	0,31 (0,11 - 0,90)
Insuficiência tricúspide pré-intervenção	Moderada/importante x discreta/ausente (ref)	0,006	2,79 (1,35 - 5,77)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,921	0,97 (0,48 - 1,96)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,021	0,28 (0,10 - 0,82)
Disfunção de VD pré-intervenção	Sim x não (ref)	0,006	2,32 (1,27 - 4,26)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,961	1,02 (0,49 - 2,11)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,020	0,28 (0,10 - 0,82)
PSAP pré-intervenção, mmHg	A cada unidade a mais	0,047	1,02 (1,00 - 1,03)

Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,808	1,09 (0,54 - 2,2)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,014	0,26 (0,09 - 0,77)
Mecanismo da disfunção mitral	Insuficiência x Estenose (ref)	0,230	1,54 (0,76 - 3,11)
	Combinada x Estenose (ref)	0,970	0,99 (0,47 - 2,06)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,022	0,34 (0,13 - 0,85)
	Transeptal x Retroca (ref)	<0,001	0,08 (0,02 - 0,30)
Escore de propensão	A cada 0,1 unidade a mais	<0,001	0,76 (0,66 - 0,87)

*Modelo de Regressão Logística bivariado e teste de Wald, $p < 0,05$

Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3, 4 e 8.

APÊNDICE B – Análise bivariada (modelos “crudes”) para sobrevida em 1 ano de seguimento, incluindo a variável Grupo de tratamento e variáveis clínicas.

Variáveis	Classificações comparadas	p*	HR (IC95%)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,965	1,01 (0,57 - 1,80)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,098	0,56 (0,28 - 1,11)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,154	0,64 (0,35 - 1,18)
	Transeptal x Retroca (ref)	<0,001	0,24 (0,11 - 0,54)
Idade, anos	A cada unidade a mais	<0,001	1,04 (1,02 - 1,06)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,082	0,58 (0,32 - 1,07)
	Transeptal x Retroca (ref)	<0,001	0,24 (0,11 - 0,52)
Escore STS	A cada unidade a mais	<0,001	1,12 (1,08 - 1,16)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,937	0,98 (0,54 - 1,77)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,097	0,56 (0,28 - 1,11)
Nº cirurgias cardíacas prévias	A cada unidade a mais	0,628	1,07 (0,82 - 1,38)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,999	1,00 (0,56 - 1,78)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,114	0,57 (0,29 - 1,14)
Tempo desde último procedimento mitral, anos	A cada unidade a mais	0,132	1,03 (0,99 - 1,08)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,899	0,96 (0,54 - 1,71)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,046	0,49 (0,25 - 0,99)
FEVE pré-intervenção, %	A cada unidade a mais	<0,001	0,96 (0,95 - 0,98)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,817	1,07 (0,6 - 1,91)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,180	0,62 (0,31 - 1,25)
Gradiente médio mitral pré-intervenção, mmHg	A cada unidade a mais	0,861	1,00 (0,95 - 1,04)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,937	0,98 (0,54 - 1,78)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,122	0,58 (0,29 - 1,16)
PSAP pré-intervenção, mmHg	A cada unidade a mais	0,131	1,01 (1,00 - 1,02)

Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,927	1,03 (0,57 - 1,87)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,131	0,57 (0,28 - 1,18)
Tempo de Internação Hospitalar pós-procedimento, dias	A cada unidade a mais	0,098	1,01 (1,00 - 1,02)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,672	0,86 (0,43 - 1,72)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,110	0,51 (0,22 - 1,16)
FEVE em 30 dias, %	A cada unidade a mais	<0,001	0,93 (0,91 - 0,95)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,744	0,85 (0,33 - 2,21)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,673	0,82 (0,32 - 2,11)
PSAP em 30 dias, mmHg	A cada unidade a mais	0,014	1,03 (1,01 - 1,05)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,996	1,00 (0,56 - 1,78)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,125	0,58 (0,29 - 1,16)
Gênero	Fem x masc (ref)	0,138	1,53 (0,87 - 2,68)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,978	1,01 (0,57 - 1,79)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,038	0,48 (0,24 - 0,96)
Classe funcional pré-intervenção	IV x I/II/III (ref)	0,004	2,00 (1,24 - 3,23)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,955	1,02 (0,57 - 1,81)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,157	0,61 (0,31 - 1,21)
Procedimento de urgência	Não x sim (ref)	0,004	0,49 (0,30 - 0,79)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,881	0,96 (0,54 - 1,71)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,075	0,53 (0,27 - 1,07)
Hipertensão	Sim x não (ref)	0,202	1,37 (0,85 - 2,21)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,865	0,95 (0,53 - 1,70)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,060	0,51 (0,25 - 1,03)
Dislipidemia	Sim x não (ref)	0,218	1,37 (0,83 - 2,27)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,856	0,95 (0,53 - 1,69)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,053	0,50 (0,25 - 1,01)
Diabetes <i>mellitus</i>	Sim x não (ref)	0,035	1,85 (1,05 - 3,27)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,251	0,71 (0,39 - 1,28)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,009	0,39 (0,19 - 0,79)
Doença renal crônica	Sim x não (ref)	<0,001	2,86 (1,70 - 4,82)

Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,947	1,02 (0,57 - 1,81)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,087	0,55 (0,27 - 1,09)
Doença arterial periférica	Sim x não (ref)	0,576	1,40 (0,43 - 4,52)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,980	1,01 (0,57 - 1,79)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,097	0,56 (0,28 - 1,11)
Doença cerebrovascular	Sim x não (ref)	0,788	1,09 (0,58 - 2,03)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,985	1,01 (0,57 - 1,79)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,074	0,53 (0,27 - 1,06)
Doença pulmonar crônica	Sim x não (ref)	0,216	1,60 (0,76 - 3,37)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,671	0,88 (0,49 - 1,58)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,015	0,40 (0,19 - 0,84)
Doença arterial coronariana	Sim x não (ref)	0,005	2,36 (1,30 - 4,26)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,410	2,75 (0,25 - 30,5)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,776	1,50 (0,09 - 24,3)
Disfunção de VD após 1 ano	Sim x não (ref)	0,965	1,05 (0,11 - 10,5)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,732	0,90 (0,50 - 1,62)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,071	0,53 (0,27 - 1,06)
Fibrilação Atrial pré-intervenção	Sim x não (ref)	0,079	1,62 (0,95 - 2,78)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,411	0,75 (0,38 - 1,48)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,186	0,60 (0,28 - 1,28)
Etiologia da doença mitral	Prolapso x reumática (ref)	0,832	0,92 (0,42 - 2,00)
	Outra x reumática (ref)	0,161	1,81 (0,79 - 4,15)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,501	0,79 (0,41 - 1,55)
	Transapical x Retroca (ref)	0,191	0,60 (0,28 - 1,29)
Etiologia da doença mitral (dois grupos)	Reumático x não-reumático (ref)	0,579	0,84 (0,45 - 1,56)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,977	0,99 (0,56 - 1,76)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,095	0,56 (0,28 - 1,11)
Insuficiência mitral pré-intervenção	Moderada/importante x discreta/ausente (ref)	0,801	1,06 (0,66 - 1,71)

Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,907	0,97 (0,54 - 1,72)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,161	0,61 (0,31 - 1,22)
Insuficiência Tricúspide ≥ moderada, pré-intervenção	Moderada/importante x discreta/ausente (ref)	0,009	2,09 (1,20 - 3,62)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,781	0,92 (0,52 - 1,65)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,114	0,57 (0,29 - 1,14)
Disfunção de VD pré-intervenção	Sim x não (ref)	0,018	1,79 (1,11 - 2,90)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,443	1,25 (0,70 - 2,24)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,905	0,96 (0,46 - 1,97)
Injúria renal aguda (estágio 2 ou 3)	Sim x não (ref)	<0,001	6,79 (4,10 - 11,3)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,846	1,06 (0,60 - 1,88)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,329	0,70 (0,35 - 1,43)
Sepse intra-hospitalar	Sim x não (ref)	0,001	2,24 (1,37 - 3,67)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,042	0,55 (0,31 - 0,98)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,903	1,05 (0,52 - 2,11)
Sucesso do dispositivo – MVARC	Sim x não (ref)	<0,001	0,05 (0,03 - 0,10)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,241	0,71 (0,40 - 1,26)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,310	1,44 (0,71 - 2,93)
Sucesso do procedimento – MVARC	Sim x não (ref)	<0,001	0,04 (0,02 - 0,09)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,597	0,68 (0,17 - 2,82)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,423	1,53 (0,54 - 4,29)
Gradiente médio mitral ≥10 mmHg em 30 dias	Sim x não (ref)	0,331	2,24 (0,44 - 11,3)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,663	0,74 (0,20 - 2,81)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,444	1,50 (0,53 - 4,21)
Insuficiência Tricúspide ≥ moderada em 30 dias	Sim x não (ref)	0,334	1,60 (0,62 - 4,12)
Grupo	Transapical x Retroca (ref)	0,794	1,09 (0,56 - 2,15)
	Transeptal x Retroca (ref)	0,199	0,58 (0,25 - 1,33)
Disfunção de VD em 30 dias	Sim x não (ref)	0,614	0,69 (0,17 - 2,89)

*Modelo de Regressão de Cox e teste de Wald, p<0,05

Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3, 4 e 8.

APÊNDICE C – Comparações dos grupos dois a dois em relação às variáveis quantitativas (p-valor).

Variável	Grupos comparados – Valores de p*		
	Retroca x Transapical	Retroca x Transeptal	Transapical x Transeptal
Idade, anos	<0,001	<0,001	<0,001
Creatinina, mg/dL	<0,001	0,131	0,149
Nº de cirurgias cardíacas prévias Cirurgias Cardíacas Previas	<0,001	0,970	<0,001
Escore STS, %	<0,001	<0,001	0,453
Septo pré-intervenção, mm	0,034	0,001	0,655
Parede posterior pré-intervenção, mm	0,065	0,079	0,996
Índice massa do VE pré-intervenção, g/m ²	0,028	0,032	0,993
Gradiente médio mitral pré-intervenção, mmHg	0,500	0,026	0,444
Total de dias de UTI, dias **	0,733	<0,001	<0,001
Tempo de hospitalização (pós-intervenção), dias **	0,042	<0,001	<0,001
Área da válvula mitral intra-hospitalar, cm ²	0,014	0,961	0,152
Gradiente médio mitral intra-hospitalar, mmHg	<0,001	0,509	<0,001
Diâmetro átrio esquerdo em 30 dias, mm	0,049	0,373	0,006
Índice de massa do VE em 30 dias, g/m ²	0,054	0,212	0,858
Área da valva mitral em 30 dias, cm ²	0,006	0,150	0,115
Gradiente médio mitral em 30 dias, mmHg	<0,001	0,861	<0,001
PSAP em 30 dias, mmHg	0,005	0,930	0,033
Tempo pós-procedimento (Ecocardiograma)**	0,041	<0,001	0,005

*Teste post hoc de Tukey, p<0.05

**Dados submetidos a uma transformação logarítmica

Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3, 4 e 8.

APÊNDICE D – Comparações dos grupos dois a dois em relação às variáveis categóricas (p-valor).

Variável	Grupos comparados – Valores de p*		
	Retroca x Transapical	Retroca x Transeptal	Transapical x Transeptal
Classe funcional IV pré	0,894	<0,001	0,002
Hipertensão	0,005	0,014	0,761
Dislipidemia	0,002	<0,001	0,176
Diabetes <i>mellitus</i>	0,036	0,001	0,477
Doença renal crônica	<0,001	<0,001	0,874
Doença arterial periférica	0,681	0,027	0,036
Doença pulmonar crônica	1	0,020	0,102
Doença arterial coronariana	0,021	<0,001	0,004
Infarto do miocárdio prévio	0,382	0,005	0,217
ICP Previa	0,078	<0,001	0,068
CRM Previa	0,011	<0,001	0,006
Dispositivo de estimulação cardíaca artificial	0,012	<0,001	0,531
Fibrilação atrial	<0,001	0,080	0,058
Insuficiência tricúspide ≥ moderada pré-intervenção	0,512	0,034	0,022
Disfunção de VD pré-intervenção	0,015	0,411	0,006
Etiologia da doença mitral	0,040	<0,001	<0,001
Tamanho do dispositivo implantado	<0,001	<0,001	0,466
Procedimento concomitante (planejado)	0,002	1	0,007
Óbito intra-hospitalar	0,610	0,002	0,033
Óbito em 30 dias	0,857	0,012	0,019
Complicações hemorrágicas, categorias	<0,001	<0,001	0,015
Necessidade de MP definitivo	0,083	0,008	0,477
Nova fibrilação atrial	0,032	0,005	0,671
Lesão renal aguda (estágio 2 ou 3)	0,232	<0,001	0,041
Sepse intra-hospitalar	0,674	<0,001	<0,001
Sucesso do dispositivo – MVARC	0,003	0,003	<0,001
Sucesso do procedimento – MVARC	0,051	<0,001	<0,001
Gradiente médio mitral ≥ 10 mmHg em 30 dias	<0,001	0,679	<0,001

Estenose mitral intra-hospitalar	<0,001	1,000	<0,001
Estenose mitral em 30 dias	<0,001	0,679	<0,001
Medicações na alta	<0,001	<0,001	<0,001
Insuficiência mitral pré-intervenção (classificação)	0,026	0,477	0,009
Insuficiência tricúspide pré-intervenção (classificação)	0,059	0,098	0,003
Disfunção de VD pré-intervenção	0,015	0,411	0,006
Gradiente médio mitral \geq 10 mmHg em 30 dias	<0,001	0,679	<0,001
Insuficiência mitral em 30 dias (classificação)	0,137	0,190	0,008
Insuficiência tricúspide em 30 dias (classificação)	<0,001	0,996	0,004
Insuficiência tricúspide após 1 ano (classificação)	0,005	0,111	0,005
Disfunção de VD em 30 dias	0,126	0,074	0,007
Disfunção de VD após 1 ano	0,297	0,141	0,025
Insuficiência tricúspide \geq moderada em 30 dias	<0,001	0,896	0,001
Gradiente médio mitral \geq 10 mmHg intra-hospitalar	<0,001	1	<0,001
Gradiente médio mitral \geq 10 mmHg após 1 ano	0,006	1,000	0,044

*Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

Abreviaturas como nas Tabelas 1, 3, 4 e 8.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa: CAAE - 07801519.3.0000.5485.

HOSPITAL LEFORTE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implante Percutâneo Transeptal de Bioprótese Mitral em Disfunção de Prótese Valvar Cirúrgica - Experiência Inicial no Brasil

Pesquisador: PEDRO FELIPE GOMES NICZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 07801519.3.0000.5485

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.185.018

Apresentação do Projeto:

A substituição cirúrgica da valva mitral e o reparo cirúrgico são o tratamento de escolha para grande parte dos acometimentos primários da valva mitral, entretanto, a degeneração da prótese e a consequente disfunção limitam a durabilidade da terapia a longo prazo. Até 35% dos pacientes, submetidos ao tratamento cirúrgico da valva mitral necessitam de nova intervenção após uma mediana de 8 anos, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar variando entre 8 e 12% e tempo médio de hospitalização de 17 dias (1-5). Nesse contexto, muitos dos pacientes que cursam com disfunção de prótese mitral e indicação de intervenção cirúrgica, especialmente aqueles portadores de múltiplas comorbidades e manipulações cirúrgicas prévias, têm a cirurgia contraindicada devido ao alto risco associado ao procedimento. Nessas situações, a intervenção transcatereter apresenta-se como uma alternativa ao tratamento cirúrgico. Para a intervenção transcatereter, a via transapical tem as vantagens do acesso direto a valva mitral pelo ápice cardíaco e de apresentar menor morbidade que a cirurgia convencional. Entretanto, associa-se a elevadas taxas de complicações hemorrágicas, necessidade de drenagem torácica pela abertura da pleura e, consequentemente, tempo prolongado de hospitalização.

Endereço: Rua Barão de Iguape, 209, 3º andar.

Bairro: Liberdade

CEP: 01.507-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3345-2265

E-mail: cep@leforte.com.br

HOSPITAL LEFORTE



Continuação do Parecer: 3.185.018

Com o objetivo de reduzir o risco do procedimento e o tempo de hospitalização, desenvolveu-se a técnica de implante transcater de bioprótese mitral valve-in-valve por via transeptal (TMVIV - via transeptal). Relatos iniciais e séries de casos demonstraram a viabilidade da técnica e a segurança do procedimento (6-11), com bons resultados clínicos no seguimento de médio prazo.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do estudo é relatar a experiência inicial brasileira de implante transcater de bioprótese mitral valve-in-valve por via transeptal (TMVIV-via transeptal) para o tratamento de disfunção de bioprótese cirúrgica mitral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Neste estudo faremos uma análise observacional retrospectiva dos dados do RIBAC NT/SBHCI relacionados ao implante TMVIV-via transeptal em pacientes portadores de disfunção de bioprótese cirúrgica mitral realizados a partir de 2016, ano de realização do primeiro procedimento no país. Os dados serão manejados e analisados de forma agregada, anônima, não permitindo a identificação nominal e/ou individual dos participantes. Não são observados riscos adicionais aos pacientes.

Benefícios:

Conhecer o perfil demográfico dos pacientes e os resultados do implante assim como a evolução clínica e a mortalidade de pacientes portadores de disfunção de bioprótese cirúrgica mitral submetidos ao implante TMVIV-via transeptal no Brasil é de fundamental importância para considerarmos a realidade local em discussões sobre o tema, além de somar-se aos dados disponíveis na literatura mundial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O investigador participante se assegurará de que este programa seja conduzido completamente em conformidade com a Resolução 466/12 e com todos os guias aplicáveis de todos os regulamentos locais e nacionais.

Endereço: Rua Barão de Iguape, 209, 3º andar.

Bairro: Liberdade

UF: SP

Telefone: (11)3345-2265

Município: SAO PAULO

CEP: 01.507-000

E-mail: cep@leforte.com.br

HOSPITAL LEFORTE



Continuação do Parecer: 3.185.018

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não foi necessário o uso de TCLE por se tratar de coleta de banco de dados.

Recomendações:

Não há recomendações a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como APROVADO, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como APROVADO, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1286365.pdf	21/01/2019 21:11:55		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo_PedroNicz_jan19.pdf	21/01/2019 21:11:36	PEDRO FELIPE GOMES NICZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTMVI_SBHCI.pdf	21/01/2019 20:38:19	PEDRO FELIPE GOMES NICZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	21/01/2019 20:34:52	PEDRO FELIPE GOMES NICZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTMVI_SBHCI.doc	21/01/2019 20:24:04	PEDRO FELIPE GOMES NICZ	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinada.pdf	21/01/2019 20:23:30	PEDRO FELIPE GOMES NICZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Barão de Iguape, 209, 3º andar.

Bairro: Liberdade

CEP: 01.507-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3345-2265

E-mail: cep@leforte.com.br

HOSPITAL LEFORTE



Continuação do Parecer: 3.185.018

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Março de 2019

Assinado por:

**Marcelo José de Carvalho Cantarelli
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Barão de Iguape, 209, 3º andar.

Bairro: Liberdade

UF: SP

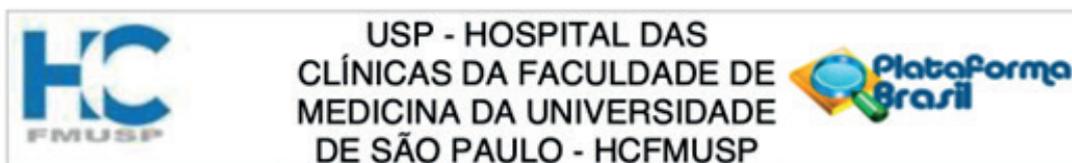
Município: SAO PAULO

CEP: 01.507-000

Telefone: (11)3345-2265

E-mail: cep@leforte.com.br

ANEXO B – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa: CAAE - 42627121.7.0000.0068.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise comparativa entre tratamento transcaterter (valve-in-valve) e reabordagem cirúrgica convencional para portadores de disfunção tardia de bioprótese valvar em posição mitral

Pesquisador: Fábio Sândoli de Brito Júnior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42627121.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.582.913

Apresentação do Projeto:

Análise comparativa entre tratamento transcaterter (valve-in-valve) e reabordagem cirúrgica convencional para portadores de disfunção tardia de bioprótese valvar em posição mitral

CAAE: 42627121.7.0000.0068

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar de forma comparativa os resultados do tratamento de pacientes portadores de disfunção de bioprótese mitral submetidos ao tratamento cirúrgico tradicional – (retroca mitral) versus o tratamento transcaterter (TMVIV) em 30 dias.

Objetivo Secundário:

Avaliar os resultados do imediato do procedimento e de sucesso do dispositivo (prótese valvar implantada) em 30 dias – critérios MVARC. Avaliar os resultados do procedimento em relação a eficácia do dispositivo e segurança do procedimento, avaliando de forma separada cada uma das complicações. Avaliar comparativamente os resultados do grupo transcaterter conforme o tipo de acesso – transapical versus transeptal, com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre as características e limitações de cada acesso. Avaliar a evolução clínica, laboratorial e

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

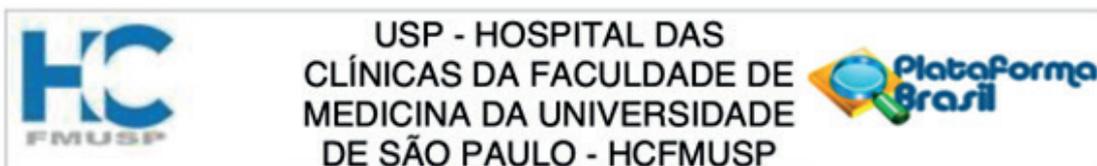
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.582.913

ecocardiográfica

imediate após o procedimento e em 30 dias em cada de cada grupo. Explorar dados tomográficos utilizados para o planejamento do procedimento (pré-intervenção) e correlacioná-los com os dados clínicos evolutivos e com a ocorrência de complicações. Assim como explorar dados tomográficos evolutivos pré e pós-intervenção. Documentar e analisar de forma comparativa os dados relacionados ao procedimento, como: tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia, volume de contraste, quantidade de radiação. Registrar e analisar a frequência de dados clínicos individuais com relevância populacional, como: a distribuição da etiologia da doença mitral primária, tipo e tamanho de prótese implantada, o tempo do implante até a disfunção mitral e número de intervenções mitrais prévias, com ou sem esternotomias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

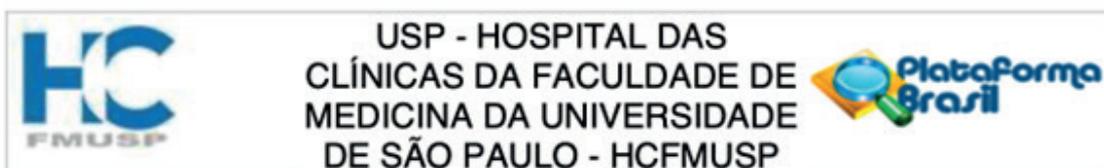
Riscos:

Neste estudo faremos uma análise observacional e retrospectiva de dados de prontuário e do banco de dados do registro RIBAC-NT/SBHCI. Avaliaremos dados clínicos, laboratoriais, exames de imagem e relacionados ao procedimento cirúrgico ou intervenção transcater. Os dados serão manejados e analisados de forma agregada, anônima, não permitindo a identificação nominal e/ou individual dos participantes. Dessa forma não são observados riscos adicionais aos pacientes.

Benefícios:

Nos últimos anos a terapia transcater para pacientes portadores de disfunção de prótese mitral se consolidou como alternativa ao tratamento cirúrgico convencional – retroca mitral. Até o momento grande quantidade de publicações demonstraram a segurança e eficácia do método, porém até o momento não há dados comparativos consistentes entre a técnica convencional e a modalidade de terapia transcater. Desse modo, atualmente a tomada de decisão terapêutica a respeito da melhor estratégia de tratamento para os pacientes portadores dessa frequente condição clínica baseia-se em registros internacionais não comparativos, um único estudo comparativo com um número restrito de caso e na experiência individual de cada médico. Pretendemos, com esse estudo, avançar na fronteira do conhecimento e darmos sequência ao entendimento científico atual sobre o assunto, colaborando com a publicação desse que, até o

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.582.913

momento, será o maior estudo comparativo entre as duas modalidades terapêuticas disponíveis para esses pacientes. Soma-se a isso a possibilidade de realizarmos análises comparativas entre os subgrupos do tratamento transcater, outra lacuna na literatura médica atual. Atualmente, quando se opta pelo tratamento transcater, a tomada de decisão é baseada novamente em registros não comparativos e na experiência de cada centro e individual, de cada profissional. Além disso, conhecer o perfil demográfico regional e os resultados de cada tratamento, evolução clínica e desfechos na realidade assistencial nacional é de fundamental importância para um planejamento terapêutico consciente, que leve em consideração as peculiaridades epidemiológicas de cada população e as características assistenciais de cada sistema de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa adequada

crinograma adequado (após liberação)

termo de custo - ok

termo de uso de dados - ok

dispensa de TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FR - ok

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	28/01/2021		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.582.913

Básicas do Projeto	ETO_1622089.pdf	08:39:14		Aceito
Outros	TMVR_cronograma.pdf	28/01/2021 08:38:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	TermoRegistroEletronico.pdf	28/01/2021 08:38:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	TermoCustoTMVR.pdf	28/01/2021 08:38:15	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTMVRvsRedo_v1_6_1_alterado_ estatistica_21_10_2020.pdf	28/01/2021 08:37:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	PG_cardio_TMVR.pdf	28/01/2021 08:37:02	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaoTCLE_TMVR.pdf	28/01/2021 08:36:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DECLARACAO_HEMO.pdf	28/01/2021 08:35:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	28/01/2021 08:34:34	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	28/01/2021 08:34:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Março de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):252-89.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11.
3. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Loardi C, Mirza A, Candolfi P, Marchand M, et al. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2014;148(5):2004-11 e1.
4. Vohra HA, Whistance RN, Roubelakis A, Burton A, Barlow CW, Tsang GM, et al. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(5):575-9.
5. Maganti M, Rao V, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE, David TE. Redo valvular surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):521-5.
6. Exposito V, Garcia-Camarero T, Bernal JM, Arnaiz E, Sarralde A, Garcia I, et al. Repeat mitral valve replacement: 30-years' experience. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(8):929-32.
7. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):943-51.
8. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation.* 2010;121(8):973-8.
9. Mejia OAV, Borgomoni GB, Zubelli JP, Dallan LRP, Pomerantzeff PMA, Oliveira MAP, et al. Validation and quality measurements for STS, EuroSCORE II and a regional risk model in Brazilian patients. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238737.
10. Sociedade Brasileira de C. [Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 Suppl 4):3-18.
11. Cerillo AG, Gasbarri T, Celi S, Murzi M, Trianni G, Ravani M, et al. Transapical transcatheter valve-in-valve implantation for failed mitral bioprostheses: gradient, symptoms, and functional status in 18 high-risk patients up to 5 years. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;102(4):1289-95.

1 De acordo com Estilo Vancouver

12. Hu J, Chen Y, Cheng S, Zhang S, Wu K, Wang W, et al. Transcatheter mitral valve implantation for degenerated mitral bioprostheses or failed surgical annuloplasty rings: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiac surgery*. 2018;33(9):508-19.
13. Urena M, Brochet E, Lecomte M, Kerneis C, Carrasco JL, Ghodbane W, et al. Clinical and haemodynamic outcomes of balloon-expandable transcatheter mitral valve implantation: a 7-year experience. *European Heart Journal*. 2018;39(28):2679-89.
14. da Costa LPN, Palma JH, Barbosa Ribeiro H, Sampaio RO, Viotto G, Medeiros Santos R, et al. Transcatheter mitral valve-in-valve implantation: reports of the first 50 cases from a Latin American Centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(2):229-35.
15. Nicz PFG, Melo P, Brito PHF, Lima EN, Silva RCE, Prudente ML, et al. Percutaneous Transseptal Bioprosthetic Implantation in Failed Prosthetic Surgical Mitral Valve - Brazilian Multicenter Experience. *Arq Bras Cardiol*. 2020.
16. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*. 2019;40(5):441-51.
17. Yoon SH, Bleiziffer S, Latib A, Eschenbach L, Ancona M, Vincent F, et al. Predictors of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction After Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(2):182-93.
18. Condado JF, Kaebnick B, Babaliaros V. Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(1):117-23.
19. Blanke P, Naoum C, Dvir D, Bapat V, Ong K, Muller D, et al. Predicting LVOT Obstruction in Transcatheter Mitral Valve Implantation: Concept of the Neo-LVOT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4):482-5.
20. Wang DD, Eng MH, Greenbaum AB, Myers E, Forbes M, Karabon P, et al. Validating a prediction modeling tool for left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction after transcatheter mitral valve replacement (TMVR). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(2):379-87.
21. Eleid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, Williams MR, Nejjari M, Attias D, et al. Early Outcomes of Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(19):1932-42.
22. Guerrero M, Pursnani A, Narang A, Salinger M, Wang DD, Eleid M, et al. Prospective Evaluation of Transseptal TMVR for Failed Surgical Bioprostheses: MITRAL Trial Valve-in-Valve Arm 1-Year Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(8):859-72.
23. Kamioka N, Babaliaros V, Morse MA, Frisoli T, Lerakis S, Iturbe JM, et al. Comparison of Clinical and Echocardiographic Outcomes After Surgical Redo Mitral Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1131-8.

24. Simonetto F, Purita PAM, Malerba M, Barbierato M, Pascotto A, Mangino D, et al. Surgical redo versus transseptal or transapical transcatheter mitral valve-in-valve implantation for failed mitral valve bioprosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(4):714-22.
25. Khan MZ, Zahid S, Khan MU, Kichloo A, Jamal S, Minhas AMK, et al. Redo Surgical Mitral Valve Replacement Versus Transcatheter Mitral Valve in Valve From the National Inpatient Sample. *Journal of the American Heart Association.* 2021;10(17):e020948.
26. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, et al. Reoperative Mitral Surgery Versus Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019854.
27. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Khan MS, Timilsina B, Luni FK, et al. Outcomes following transcatheter transseptal versus transapical mitral valve-in-valve and valve-in-ring procedures. *Journal of cardiovascular and thoracic research.* 2018;10(4):182-6.
28. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Genereux P, Vranckx P, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):308-21.
29. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):278-307.
30. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Genereux P, Vranckx P, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J.* 2015;36(29):1878-91.
31. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles: A consensus document from the mitral valve academic research consortium. *Eur Heart J.* 2015;36(29):1851-77.
32. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J.* 2003;20(1):54-60.
33. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2234-42.
34. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, Rodes-Cabau J. Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(18):2019-37.

35. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Schofer N, Eschenbach L, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Valves and Failed Annuloplasty Rings. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1121-31.
36. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):975-1014; quiz 82-4.
37. Cheung AW, Gurvitch R, Ye J, Wood D, Lichtenstein SV, Thompson C, et al. Transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantations for a failed bioprosthesis: a case series. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(3):711-5.
38. Urena M, Himbert D, Brochet E, Carrasco JL, lung B, Nataf P, et al. Transseptal Transcatheter Mitral Valve Replacement Using Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves: A Step-by-Step Approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(19):1905-19.
39. Marchi MFS, Rosa VEE, Nicz PFG, da Fonseca J, Calomeni P, Chiodini F, et al. Myocardial Injury After Transcatheter Mitral Valve Replacement Versus Surgical Reoperation. *Am J Cardiol*. 2023.
40. Zubarevich A, Szczechowicz M, Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Marx P, Lind A, et al. Mitral surgical redo versus transapical transcatheter mitral valve implantation. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256569.
41. Zogg CK, Hirji SA, Percy ED, Newell PC, Shah PB, Kaneko T. Comparison of Postdischarge Outcomes Between Valve-in-Valve Transcatheter Mitral Valve Replacement and Reoperative Surgical Mitral Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2023;201:200-10.
42. Whisenant B, Kapadia SR, Eleid MF, Kodali SK, McCabe JM, Krishnaswamy A, et al. One-Year Outcomes of Mitral Valve-in-Valve Using the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1245-52.
43. Zhou J, Li Y, Chen Z, Zhang H. Transcatheter mitral valve replacement versus redo surgery for mitral prosthesis failure: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1058576.
44. Ismayl M, Abbasi MA, Mostafa MR, Aboeata A, Vora AN, Ben-Dor I, et al. Meta-Analysis Comparing Valve-in-Valve Transcatheter Mitral Valve Replacement Versus Redo Surgical Mitral Valve Replacement in Degenerated Bioprosthetic Mitral Valve. *Am J Cardiol*. 2023;189:98-107.

45. Zahid S, Ullah W, Hashem AM, Khan MZ, Gowda S, Vishnevsky A, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical mitral valve replacement in patients with failed mitral bioprostheses. *EuroIntervention*. 2022;18(10):824-35.
46. Ueyama HA, Miyamoto Y, Watanabe A, Gotanda H, Lerakis S, Latib A, et al. Cardiac Re-operation or Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients with Failed Mitral Prostheses. *Journal of the American College of Cardiology*.0(0).
47. Szlapka M, Hausmann H, Timm J, Bauer A, Metz D, Pohling D, et al. Transcatheter mitral valve implantation versus conventional redo surgery for degenerated mitral valve prostheses and rings in a multicenter registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2022.
48. Simonato M, Whisenant B, Ribeiro HB, Webb JG, Kornowski R, Guerrero M, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement After Surgical Repair or Replacement: Comprehensive Midterm Evaluation of Valve-in-Valve and Valve-in-Ring Implantation From the VIVID Registry. *Circulation*. 2021;143(2):104-16.
49. Kamioka N, Corrigan F, Iturbe JM, Caughron H, Lerakis S, Thourani V, et al. Mitral Bioprosthetic Valve Fracture: Bailout Procedure for Undersized Bioprosthesis During Mitral Valve-in-Valve Procedure With Paravalvular Leak Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(3):e21-e2.
50. Simonato M, Whisenant BK, Unbehaun A, Kempfert J, Ribeiro HB, Kornowski R, et al. Clinical and Hemodynamic Outcomes of Balloon-Expandable Mitral Valve-in-Valve Positioning and Asymmetric Deployment: The VIVID Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(21):2615-27.
51. Fukui M, Okada A, Burns MR, Sato H, Thao KR, Wang C, et al. Deformation of transcatheter heart valves with mitral valve-in-valve. *EuroIntervention*. 2023;19(11):e937-e47.

