Reparo percutâneo de valva mitral pelo MitraClip: análise crítico-comparativa dos ensaios clínicos MITRA-FR E COAPT

Percutaneous mitral valve repair by MitraClip: critical-comparative analysis of MITRA-FR and COAPT clinical trials

Bárbara Machado Garcia¹, Beatriz Libero Abdalla², Bruna Eduarda Ribeiro Ramos³, Carolina Carvalho Tolentino⁴, Caroline Miranda Rocha⁵, Eduardo Augusto Victor Rocha⁶

Garcia BM, Abdalla BL, Ramos BER, Tolentino CC, Rocha CM, Rocha EAV. Reparo percutâneo de valva mitral pelo MitraClip: análise crítico-comparativa dos ensaios clínicos MITRA-FR E COAPT / Percutaneous mitral valve repair by MitraClip: critical-comparative analysis of MITRA-FR and COAPT clinical trials. Rev Med (São Paulo). 2022 jan-fev.;101(1):1-6.

RESUMO: Introdução: A valvuloplastia é indicada para o tratamento de regurgitação mitral grave, sendo a técnica transcateter uma opção à toracotomia. Testou-se o dispositivo MitraClip para reparo percutâneo da valva mitral em dois ensaios clínicos randomizados com resultados antagônicos: MITRA-FR e COAPT. Objetivo: Analisar as variáveis metodológicas apresentadas pelos ensaios. Método: Revisão crítico-comparativa entre MITRA-FR e COAPT. Resultados: COAPT apresentou taxa de sucesso de 98% e redução na taxa de hospitalização por IC. Já MITRA-FR não demonstrou redução na taxa de mortalidade ou da hospitalização não planejada por IC em um ano. Discussão: A seleção de participantes em COAPT mostrou-se mais criteriosa. Embora COAPT tenha utilizado maior número de clipes por operação, o desfecho primário nos dois ensaios foi semelhante. No COAPT, o acompanhamento medicamentoso foi estabelecido por um comitê, sendo relatado aumento expressivo do uso de betabloqueadores no grupo experimental. Ademais, interesses financeiros podem ter corroborado para os resultados encontrados no COAPT. Conclusão: Os resultados conflitantes de MITRA-FR e COAPT são explicados por diferenças metodológicas, mas o resultado positivo apresentado por COAPT possui maior risco de viés.

Palavras-chave: Regurgitação mitral; Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos; Ensaio clínico.

ABSTRACT: Introduction: Valvuloplasty is indicated as treatment for severe mitral regurgitation and the transcatheter technique is an option to thoracotomy. The MitraClip device for percutaneous mitral valve repair has been tested in two randomized clinical trials with conflicting results: MITRA-FR and COAPT. Objective: Analyze the methodological varieties presented by the trials. Method: Critical-comparative review between MITRA-FR and COAPT. Results: COAPT presented a 98% success rate and a reduction in hospitalization for heart failure. Contrarily, the MITRA-FR trial did not present any benefits in the reduction of the mortality rate or in the unplanned hospitalization for heart failure. Discussion: The selection of participants in COAPT was more rigorous. Although COAPT used a higher number of clips per operation, the primary outcome in both trials was similar. In COAPT, medication follow-up was established by a committee, with a significant increase in the use of beta-blockers in the experimental group being reported. Furthermore, financial interests may have corroborated the results found in COAPT. Conclusion: The conflicting results presented by MITRA-FR and COAPT are explained by methodological differences, but the positive result presented by COAPT had more risk of bias.

Keywords: Mitral regurgitation; Minimally invasive surgical procedures; Clinical trial.
INTRODUÇÃO

A regurgitação mitral (RM) é a anormalidade valvar mais frequente no mundo e corresponde ao fluxo sanguíneo retrógrado anormal para o átrio esquerdo (AE) durante a sistole, o que compromete o equilíbrio hemodinâmico do organismo.

Estima-se que a RM esteja presente em 19% das pessoas com idade média de 54 anos e em mais de 80% dos idosos com 80 anos ou mais. A RM moderada/grave manifesta-se em até 12% dos pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM) dentro de 1 mês e em 15-30% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC)².

As etiologias relacionadas à RM classificam-se em primária ou secundária. A RM primária resulta de alterações anatômicas em um ou mais componentes do aparelho mitral, sendo a cardiopatia reumática a causa mais comum no Brasil³. Já na RM secundária, os folhetos e cordas da válvula mitral geralmente são normais ou minimamente espessados, sendo comumente observada em quadros de insuficiência cardíaca (IC) esquerda, relacionada a cardiomiopatias dilatadas ou isquêmicas⁴.

O refluxo de sangue causado pela RM determina um aumento do volume no AE e um aumento da pressão, com posterior dilatação das câmaras. Além disso, pode ocorrer hipertensão venosa pulmonar, causando sobrecarga de pressão no ventrículo direito (VD) e diminuição da contratilidade do miocárdio, o que resulta em menor débito cardíaco e menor fração de ejeção, caracterizando a IC⁵.

Na avaliação de pacientes com RM, é essencial a determinação da severidade para indicação terapêutica adequada. A gravidade da regurgitação pode ser medida através de parâmetros ecocardiográficos como: Área de Orifício Regurgitante (AOR), Volume Regurgitante (RVol) e Fração Regurgitativa (FR). Também devem ser consideradas as demais comorbidades do paciente, as consequências hemodinâmicas, o estágio da doença e o acesso ao tratamento⁶.

Nos casos em que a valvuloplastia é indicada para o tratamento de RM secundária grave ou moderada, a abordagem tradicional é a toracotomia. Essa operação, embora seja capaz de melhorar os sintomas e a qualidade de vida, não melhora a taxa de sobrevivência. Por isso, o aumento da prevalência dessa condição em pacientes idosos com diversas comorbidades exigiu mudanças⁸. Diante desse cenário, desenvolveu-se técnicas transcateter para reparo percutâneo da RM, garantindo uma abordagem minimamente invasiva⁸.

O MitraClip é um dispositivo desenvolvido pelo Laboratório Abbott na Califórnia (EUA) para realização de reconstrução percutânea da valva mitral em pacientes com RM secundária grave. O cateter guia é introduzido por via venosa transfemoral e guiado através da ecocardiografia até o AE⁷.

A eficácia do MitraClip foi testada por dois ensaios clínicos randomizados: o MITRA-FR (Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation) e o COAPT (Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure).

O ensaio clínico COAPT foi realizado em 78 locais dos Estados Unidos e Canadá com 614 pacientes diagnosticados com IC e RM moderada a grave. O estudo apresentou taxas de sucesso e de ausência de complicações significativas e redução na taxa de hospitalização por IC⁸.

Já o ensaio clínico MITRA-FR foi conduzido na França e incluiu 304 pacientes com RM secundária grave, fração de ejeção do VE entre 15 e 40% e IC sintomática. O estudo não demonstrou benefícios para redução da taxa de mortalidade ou da hospitalização não planejada por IC⁹.

Em suma, os estudos publicados pelo The New England Journal of Medicine em 2018, COAPT e MITRA-FR, apresentaram resultados conflitantes. Assim, o objetivo do presente artigo é analisar as variedades metodológicas apresentadas por MITRA-FR e COAPT, para a compreensão dos resultados antagônicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão crítico-comparativa entre os ensaios clínicos MITRA-FR e COAPT. Comparou-se o modelo metodológico, os desfechos primário e secundário, o perfil dos pacientes submetidos ao procedimento e a quantidade de dispositivos implantados na operação.

Após a verificação dos resultados, avaliou-se os critérios para seleção dos participantes, a técnica utilizada para realização da operação, o acompanhamento medicamentoso e as fontes de financiamento de cada estudo.

RESULTADOS

Os critérios analisados para a comparação entre os estudos COAPT e MITRA-FR foram: os desfechos primário e secundário, a quantidade de dispositivos implantados nas operações, o perfil dos pacientes submetidos aos procedimentos e os modelos metodológicos (Tabela 1).
### Tabela 1. Comparação entre os estudos COAPT e MITRA-FR

|                     | MITRA-FR | COAPT |
|---------------------|----------|-------|
| Procedimentos realizados | 94       | 97    |
| Taxa de sucesso (%)  | 95,8     | 98    |
| Taxa de complicações (%) | 14,6   | 8,5   |

### Desfechos primários e secundários

|                     | MITRA-FR | COAPT |
|---------------------|----------|-------|
| Eficácia a curto prazo: redução para RM 2 ou < (%) | 91       | 95    |
| Eficácia a longo prazo: RM 2 ou < (1 ano pós MitraClip) (%) | 83       | 95    |
| Falha: RM moderado a grave > 3 pós MitraClip (%) | 9        | 5     |
| Mortalidade em 12 meses (grupo controle) | 22,4    | 23,2  |
| Variação do VDFVE após 1 ano (grupo controle) | +7ml    | +7ml  |
| Variação do VDFVE após 1 ano (grupo experimental) | -2ml    | -5ml  |

### Dispositivos implantados (%)

|                     | 1 clipe   | 2 clipes | 3 clipes | 4 clipes |
|---------------------|-----------|----------|----------|----------|
|                     | 46        | 45       | 9        | 0        |

### Informações sobre os pacientes

|                     | Quantidade | Média de idade | Pacientes selecionados/inscritos |
|---------------------|------------|----------------|--------------------------------|
|                     | 304        | 70             | 304/452                          |

### Morfofisiologia cardíaca

#### Classificação da IC - Classe NYHA (%)

|     | II  | III | IV  |
|-----|-----|-----|-----|
|     | 32,8| 58,5| 8,5 |

### Outras comorbidades

|           | Diabetes (%) | Hipertensão (%) | Histórico isquêmico (%) | TFG média (ml/min/1,73m²) |
|-----------|--------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|
|           | 29,3         | -               | 59,4                    | 49,6                     |

### Hospitalização por IC anterior (<1 ano)

|           | 100     |
|-----------|---------|

### Utilização de medicamentos (%)

|           | Beta bloqueadores | IECA, BRA ou ARNI | ARM | Diuréticos |
|-----------|------------------|-------------------|-----|------------|
|           | 89,5             | 84,7              | 54,8| 98,6       |

### Modelos dos estudos

|                     | Design de estudo | Duração (meses) | Randomização (experimental/controle) |
|---------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|
|                     | Prospectivo, randomizado | 40           | 132/152                             |

### TEOD

|                     | Ajuste variável pela avaliação clínica da equipe médica local. | Doses máximas estáveis determinadas e uso facultativo de terapia de ressincronização cardíaca. |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

### Definição da gravidade da RM

|                     | Diretrizes europeias | AOR EROA> 20mm² ou RV > 30 ml/batimento. | Diretrizes norte-americanas | AOR EROA > 30mm² ou RV > 45 ml/batimento. |
|---------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|                     |                      |                                         | AOR EROA > 20mm² ou RV > 30 ml/batimento. |                                         |

### Hospitalização prévia e BNP

|                     | Pelo menos uma hospitalização por IC em 12 meses g/ ou BNP> 300 pg/ml ou NT-pro BNP> 1500 pg/ml. | Pelo menos uma hospitalização por IC em 12 meses e/ ou BNP> 300 pg/ml ou NT-pro BNP> 1500 pg/ml. |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Pelo menos uma hospitalização por IC em 12 meses g/ ou BNP> 300 pg/ml ou NT-pro BNP> 1500 pg/ml. | Pelo menos uma hospitalização por IC em 12 meses e/ ou BNP> 300 pg/ml ou NT-pro BNP> 1500 pg/ml. |

### Disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar

|                     | Incluído | PSAP excluído > 70 mmHg e disfunção ventricular direita moderada ou grave. |
|---------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------|

### Comitê de elegibilidade

|                     | Avaliação da equipe cardíaca local e comitê central de elegibilidade. | Avaliação da equipe cardíaca local e comitê central de elegibilidade. |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|

### Financiamento

|                     | Ministério da Saúde e Programa Nacional de Pesquisa da França | Abbott Vascular |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|

### Critérios de exclusão

|                     | Terapia de substituição renal, insuficiência hepática grave. | Insuficiência cardíaca estágio D, DPOC com oxigênio domiciliar ou esteroides orais, sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita e disfunção ventricular direita moderada ou grave, escala de Rankin modificada ≥ 4 (incapacidade moderada a severa). |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                     |                                                             |                                                             |

### Endpoint primário

|                     | Composto de todas as causas de morte ou hospitalização não planejada por IC em 12 meses. | Hospitalizações por IC dentro de 24 meses de acompanhamento e isenção de complicações relacionadas ao dispositivo no acompanhamento de 12 meses. |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**LEGENDA:** FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; AOR: Área do Orifício Regurgitante; VSFVE: Volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo; VDFVE: Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina; BRA: Bloqueadores do Receptor da Angiotensina; ARNI: Inibidor dos Receptores da Neprilisina e Angiotensina; ARM: Antagonistas do Receptor Mineralocorticoide; NYHA: New York Heart Association; TMOD: Terapia Médica Orientada por Diretrizes; BNP: Peptídeo Natriurético tipo B; PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; AOR: Área do Orifício Regurgitante; NT-pro BNP: N-Terminal do Pró-hormônio do Peptídeo Natriurético do tipo B; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IC: Insuficiência Cardíaca; RM: Regurgitação Mitral.
DISCUSSÃO

Os estudos MITRA-FR e COAPT evidenciaram resultados antagônicos sobre a eficácia do reparo percutâneo da válvula mitral por MitraClip: MITRA-FR apresentou resultado negativo e COAPT apresentou resultado positivo.

O estudo COAPT revelou taxa de sucesso de 98%, taxa de ausência de complicações relacionadas ao dispositivo em 12 meses de 96,6% e redução na taxa de hospitalização por IC. Já o ensaio clínico MITRA-FR não demonstrou benefícios para redução da taxa de mortalidade ou da hospitalização não planejada por IC em um ano quando comparados grupos controle e experimental.

Em MITRA-FR, 83% dos pacientes apresentaram RM com grau menor ou igual a dois, após 12 meses. Já em COAPT, esse percentual foi de 95%. As taxas de complicações processuais, como falha de implante de dispositivo, choque cardiogênico e tamponamento, demonstraram-se maiores em MITRA-FR.

Diante desse cenário e de acordo com o princípio da complacência da Medicina Baseada em Evidências, uma vez comprovado um benefício, este deve ser reprodutível para uma ampla escala de pacientes, o que menos que os pacientes selecionados para o estudo possuam características muito específicas e discordantes. No caso do COAPT e do MITRA-FR, os pacientes selecionados não apresentam as mesmas características, o que justificaria os resultados divergentes e permitiria a determinação do grupo específico de pacientes que se beneficiaria com o dispositivo MitraClip. Contudo, outros vieses podem ser identificados no delineamento dos estudos.

Assim, após a comparação objetiva entre MITRA-FR e COAPT (Tabela 1), avaliou-se quatro parâmetros principais: a seleção dos participantes, a técnica utilizada para realização da operação, o acompanhamento medicamentoso e as fontes de financiamento.

A seleção dos participantes

O primeiro ponto de divergência na seleção de pacientes diz respeito à utilização de diferentes diretrizes para classificação da gravidade da RM, ainda que os ensaios tenham considerado a RM secundária severa como critério de elegibilidade. O MITRA-FR baseou-se na diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia “European guidelines for the management of heart valve diseases” (2012), que define como fatores de gravidade para RM a AOR maior ou igual a 20mmHg e o volume regurgitante maior ou igual a 30 mL. Já o COAPT baseou-se na diretriz produzida pela American Heart Association para tratamento de pacientes com valvopatia (2006/2008), que determinava a AOR como sendo maior ou igual a 30mmHg e o volume regurgitante maior ou igual a 45mL.

Além disso, o estudo COAPT apresentou uma proporção significativa entre pacientes inscritos e considerados não elegíveis. Em COAPT, a taxa de pacientes não elegíveis correspondeu a 61%, enquanto no MITRA-FR foi de 32%. Essa diferença está relacionada aos critérios de elegibilidade no estudo COAPT, de modo que os pacientes foram avaliados por um comitê central de seleção responsável pela determinação de pré-requisitos. Nesse caso, o perfil de indivíduos selecionados pelo COAPT não se assemelha ao perfil de pacientes que surgem nos consultórios com demandas relacionadas à RM secundária moderada/grave, o que sugere um viés de seleção.

A respeito dos pacientes submetidos ao procedimento, uma análise do estado basal dos participantes de COAPT e MITRA-FR indica a presença de dois grupos distintos. Os pacientes que ingressaram no ensaio clínico MITRA-FR apresentaram maior grau de prejuízo no VE quando comparados aos pacientes do COAPT.

Em MITRA-FR, 70% dos pacientes possuíam uma dimensão diastólica final do VE maior de que 65mm, enquanto no COAPT aqueles que possuíssem dimensão diastólica maior do que 70mm eram excluídos. Os pacientes do MITRA-FR, embora apresentassem uma dilatação ventricular esquerda maior do que os do COAPT, a apresentavam de forma proporcional ao restante das câmaras cardíacas.

Os pacientes de MITRA-FR possuíam uma média de 252 ml de volume diastólico final no VE e de 31 mmHg para a AOR. Por outro lado, os pacientes do COAPT exibiam uma média de 192 ml de volume diastólico final no VE e de 41 mmHg de AOR, indicando um grau de RM desproporcionalmente maior, quando comparado ao grau de alargamento da câmara do VE. Assim, os pacientes do COAPT apresentavam uma AOR cerca de 30% maior do que os pacientes de MITRA-FR e seus volumes ventriculares esquerdos eram cerca de 30% menores, indicando o grau de desproporcionalidade do VE.

O VE desproporcional indica um menor acometimento dessa câmara cardíaca, quando comparada às demais. Nesse caso, o foco do problema poderia estar na válvula e não no aparelho ventricular. Percebeu-se tal característica nos participantes selecionados para o COAPT.

A fração de ejeção ventricular esquerda também foi discrepante entre os participantes dos estudos. Enquanto essa fração variou entre 15 e 40% no MITRA-FR, no COAPT esteve entre 20 e 50%.

A técnica da operação

Com relação à técnica, o estudo COAPT utilizou um número maior de clips por operação, o que pode ser justificado pelo uso de imagens 3D. As imagens 3D facilitam a identificação de vazamentos em torno da válvula mitral, exigindo a implantação de mais clips.

Porém, a análise do número de clips a serem implantados é subjetiva, uma vez que cada paciente se encontra em um estágio diferente de IC. Dessa forma,
propor que a discrepância entre os resultados é justificada apenas pela técnica seria questionar a prática médica francesa em MITRA-FR, sugerindo que os médicos norte-americanos, em COAPT, possuíram melhor discernimento ao analisar o número de clips a serem utilizados.

Vale ressaltar que o desfecho primário nos dois ensaios foi semelhante, sendo que a RM residual após o procedimento foi menor do que 10% em ambos. Porém, em um ano de acompanhamento, 17% dos pacientes submetidos ao MITRA-FR apresentaram RM residual de moderada a grave (3+), enquanto no COAPT isso ocorreu em somente 5% dos pacientes.

O acompanhamento medicamentoso
Sobre o acompanhamento medicamentoso, é necessário destacar que os pacientes já estavam em uso de drogas para controle da IC em ambos os estudos.

Em COAPT, estabeleceu-se uma terapia médica orientada por diretrizes (TMOD), sendo necessária a avaliação da TMOD antes da intervenção⁶. Além disso, esse estudo apresentou um comitê específico para avaliação regular dos pacientes ao longo do estudo para ajuste dos medicamentos utilizados. Já em MITRA-FR, a avaliação da terapia medicamentosa foi realizada de forma isolada por cada centro de atendimento vinculado ao estudo, não havendo uma padronização específica.

No estudo COAPT, relatou-se um aumento expressivo do uso de betabloqueadores no grupo submetido ao procedimento, quando comparados ao grupo controle, devido à elevação da pressão arterial após o implante do MitraClip. Contudo, ressalta-se que em estudos abertos há uma tendência que o paciente pós-procedimento receba mais atenção do que os que não receberam, o que configura um viés de desempenho.

O financiamento
O financiamento do ensaio MITRA-FR ocorreu pelo Programa Nacional de Pesquisa e Saúde do Ministério da França, compreendendo um orçamento limitado quando comparado ao orçamento do COAPT, patrocinado pela Abbott - fabricante do sistema MitraClip.

Nesse sentido, a diferença orçamentária relaciona-se a um design de estudo mais criterioso tanto em relação à seleção dos pacientes quanto em relação ao acompanhamento terapêutico especializado, por exemplo.

Além disso, interesses financeiros relacionados ao Sistema MitraClip podem interferir na objetividade dos resultados, configurando viés de publicação e comprometendo os níveis de evidência do estudo.

CONCLUSÃO
Os resultados conflitantes apresentados pelo MITRA-FR e COAPT são explicados por diferenças metodológicas. Contudo, o resultado positivo apresentado por COAPT possui maior risco de viés do que o resultado negativo apresentado por MITRA-FR. Logo, o nível de evidência para o resultado do MITRA-FR é mais confiável e mais aplicável à população com RM secundária moderada/grave presente nos consultórios de Cardiologia.

Outros ensaios randomizados visam testar a eficácia do MitraClip para o tratamento da RM e são promissores para confirmar ou não o resultado de COAPT. O estudo Reshape-HF2, realizado em nove países da Europa, tem como data estimada de conclusão o ano de 2021.

Participação dos autores: Bárbara Machado Garcia: atuou desde a coleta de dados iniciais até a concepção dos parâmetros para análise comparativa dos ensaios utilizados e auxiliou na revisão contínua do manuscrito. Beatriz Libero Abdalla: atuou na pesquisa de artigos base e na estruturação da discussão, bem como na revisão contínua do manuscrito. Carolina Carvalho Tolentino: atuou na pesquisa de artigos base e na estruturação da discussão, bem como na revisão contínua do manuscrito. Caroline Miranda Rocha: atuou na pesquisa bibliográfica base para produção da introdução e na formatação do artigo e auxiliou a revisão contínua do manuscrito. Eduauro Augusto Victor Rocha: orientou todas as etapas de realização do artigo, incluindo o planejamento do estudo e a revisão final do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual e à estrutura. Todos os autores aprovaram a versão final e declaram ausência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS
1. Ansari MT, Ahmadzai N, Coyle K, Coyle D, Moher D. Mitral valve clip for treatment of mitral regurgitation: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2015;15(12):1-104. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561766/pdf/othas-15-1.pdf.
2. Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. Eur. Heart J. 2011;32(19):2350-7. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr101.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milokevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association
for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2022;43(7):561–632. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395.

5. Perrucci GL, Zanobini M, Gripari P, Songia P, Alshaikh B, Tremoli E, et al. Compr Physiol. 2017;7(3):799-818. doi: https://doi.org/10.1002/cphy.c160020.

6. O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, Afonso LC, Carroll JD, Elmariah S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2017;70(19):2421-49. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.019.

7. Sherif MA, Paranskaya L, Yuecel S, Kische S, Thiele O, Ancona GD, et al. MitraClip step by step; how to simplify the procedure. Neth Heart J. 2017;25(2):125-30. doi: https://doi.org/10.1007/s12471-016-0930-7.

8. Stone G, Lindenfeld J, Abraham W, Kar S. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307-18. doi: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoai1806640.

9. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent F, Lung B, Bonnet G, Piriot N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med. 2018;379(24):2297-306. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoai1805374.

10. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. Eur Heart J. 2019;20(6):620-24. doi: https://doi.org/10.1093/ehjci/jez073

11. Grayburn GA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;12(2):353-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006.

12. Atianzar K, Zhang M, Newhart Z, Gafoor S. Why did COAPT win while MITRA-FR failed? Defining the appropriate patient population for MitraClip. Interv Cardiol. 2019;14(1):45-47. doi: https://doi.org/10.15420/icr.2018.40.1.

13. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? Eur J Heart Fail. 2019;21(7):852-61. doi: https://doi.org/10.1002/ejhf.1491.

Submetido: 27.08.2021
Aceito: 16.11.2021