



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO RAFAEL MATIAS MARQUES

***Eficácia da reparação valvular percutânea na Insuficiência Mitral Funcional
Auricular***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES
MESTRE MANUEL OLIVEIRA SANTOS

MARÇO/2023



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**EFICÁCIA DA REPARAÇÃO VALVULAR PERCUTÂNEA NA
INSUFICIÊNCIA MITRAL FUNCIONAL AURICULAR**

Diogo Rafael Matias Marques¹, Diana de Campos², Manuel Oliveira Santos^{1,2}, Lino Manuel
Martins Gonçalves^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Diogo Rafael Matias Marques

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (Pólo III)

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

E-mail institucional: uc2016219974@student.uc.pt

Índice

Resumo.....	5
<i>Abstract</i>	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos.....	9
Resultados.....	11
Discussão.....	18
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	24

Índice de tabelas e figuras

Tabela 1 Avaliação Clínica e Ecocardiográfica Basal.....	12
Tabela 2 Detalhes técnicos do Procedimento	13
Tabela 3 Marcadores ecocardiográficos no Pós-intervenção.....	15
Figura 1 Variação da taxa de hospitalizações por motivos cardiovasculares.....	14
Figura 2 Variação da gravidade da Insuficiência Mitral	14
Figura 3 NT-proBNP pré/pós intervenção.....	16
Figura 4 Classe NYHA pré/pós intervenção	16

Abreviaturas

AE – Aurícula Esquerda

CV – Cardiovascular

DRC – Doença Renal Crônica

FA – Fibrilhação auricular

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

IC – Insuficiência Cardíaca

IM – Insuficiência Mitral

IM-a – Insuficiência Mitral Auricular

IM-na – Insuficiência Mitral Não Auricular

IM-p – Insuficiência Mitral Primária

IM-v – Insuficiência Mitral Funcional Ventricular

IT – Insuficiência Tricúspide

NYHA – *New York Heart Association*

RPBB - Reparação Percutânea Bordo-a-Bordo

TFGe – Taxa de Filtração Glomerular estimada

VE - Ventrículo Esquerdo

Resumo

Introdução: Atualmente, a abordagem terapêutica da Insuficiência Mitral Auricular (IM-a) não está bem estabelecida. Este estudo tem por objetivo avaliar a eficácia e segurança da Reparação Percutânea Bordo-a-Bordo (RPBB) na IM-a, tendo em consideração marcadores clínicos e ecocardiográficos, pré e pós intervenção.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo e unicêntrico de 67 doentes com IM grave, submetidos a RPBB, no qual se compararam *outcomes* de duas coortes, doentes com IM-a e Insuficiência Mitral não auricular (IM-na). A eficácia foi avaliada pela variação da taxa de hospitalização por motivos cardiovasculares (no ano pré e pós intervenção), do grau de IM, do valor de peptídeos natriuréticos e da classe sintomática da *New York Heart Association* (NYHA). A segurança foi avaliada de acordo com as complicações decorrentes do procedimento e o número de dias de internamento.

Resultados: Foram identificados 23 doentes com IM-a (34,3%) e 44 com IM-na (65,7%). O grupo da IM-a apresentou uma média de idades de $79,4 \pm 5,1$ anos e 43,5% era do género feminino. Na avaliação clínica basal, este grupo apresentou maior prevalência de hipertensão arterial (91,3% vs. 68,2%, $p=0,04$), maior volume auricular esquerdo (74 [50-102] vs. 57 [47-72] ml/m², $p=0,04$) e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo superior (55 [28-53] % vs. 43 [33-57] %, $p=0,01$). Na IM-na, a taxa de internamentos reduziu de 54,5% para 15,2% ($p=0,01$) e na IM-a de 44,4% para 16,7% ($p=0,18$). Aos 12 meses após intervenção, a taxa de IM ligeira/moderada foi de 75% na IM-a e 85,7% na IM-na. O NT-proBNP diminuiu de forma significativa para a IM-a (1450 [736-2933] vs. 1420 [859-2496] pg/mL, $p=0,02$) e a frequência acumulada NYHA I/II foi de 95% no pós intervenção. Estes resultados foram compatíveis aos da IM-na. O sucesso da implantação foi de 98,5% para a população em estudo. A mediana da duração de internamento para a IM-a foi de dois [2-5] dias e a taxa de complicações registada foi de 4,5%, por hemorragia *minor* associada ao acesso vascular.

Conclusão: A RPBB foi igualmente eficaz na IM-a e na IM-na, com um elevado perfil de segurança.

Palavras-chave: Insuficiência Mitral, Reparação percutânea bordo-a-bordo, Fibrilhação Auricular, Ecocardiografia, NT-proBNP

Abstract

Introduction: Currently, the therapeutic approach of Auricular Mitral Regurgitation (a-MR) is not well established. This study aims to evaluate the efficacy and safety of transcatheter edge-to-edge repair (TEER) in a-MR, by studying several clinical and echocardiographic markers, pre and post-intervention.

Materials and Methods: Retrospective and single-center study of 67 patients with severe MR underwent TEER, in which we compared the outcomes of an a-MR cohort to patients with non-auricular Mitral Regurgitation (na-MR). Efficacy was defined by the variation in hospitalization rate due to cardiovascular reasons, MR grade, natriuretic peptide value, and New York Heart Association (NYHA) symptomatic class. Finally, safety was evaluated according to procedure-related complications and hospitalization duration time.

Results: We identified 23 patients with a-MR (34.3%) and 44 with na-MR (65.7%). The a-MR group had an age mean of 79.4 ± 5.1 years, 43.5% being female. At baseline clinical assessment, this group had a higher prevalence of arterial hypertension (91.3% vs. 68.2%, $p=0.04$), greater left atrial volume (74 [50-102] vs. 57 [47 -72] ml/m², $p=0.04$) and a higher left ventricular ejection fraction (55 [28-53] % vs. 43 [33-57] %, $p=0.01$). In the na-MR cohort, hospitalization rate reduced from 54.5% to 15.2% ($p=0.01$), and in the a-MR group from 44.4% to 16.7% ($p=0.18$). 12 months after the intervention, the rate of mild/moderate MR was 75% in a-MR and 85.7% in na-MR. NT-proBNP decreased significantly in a-MR (1450 [736-2933] vs. 1420 [859-2496] pg/mL, $p=0.02$) and the cumulative NYHA I/II frequency was 95% after the procedure. These results were consistent with those of na-MR. This procedure had a technical success rate of 98.5%, in our study population. a-MR patients presented a median hospitalization duration time of two [2-5] days and procedure-related complications affected 4.5%, regarding minor bleeding in the vascular access.

Conclusion: TEER was equally effective in a-MR and na-MR. In addition, it proved to be a safe procedure, with a low rate of complications.

Keywords: Mitral Regurgitation, Transcatheter edge-to-edge repair, Atrial Fibrillation, Echocardiography, NT-proBNP

Introdução

O aparelho mitral corresponde a um complexo músculo-fibroso, constituído pela válvula e anel mitral, cordas tendinosas e músculos papilares, que impede o refluxo de sangue do ventrículo esquerdo (VE) para a aurícula esquerda (AE) durante a sístole ventricular. Quando a dinâmica ou arquitetura destas estruturas é afetada, desenvolve-se um processo de insuficiência mitral (IM) com clínica semelhante à insuficiência cardíaca (IC)¹.

Classicamente, a IM pode ser dividida em duas etiologias: primária (IM-p) ou secundária (IM-s). A IM-p (ou orgânica) resulta de patologia da própria válvula, enquanto na IM-s (ou funcional) o refluxo mitral provém de alterações na geometria do aparelho mitral ou do VE². Esta diferenciação tem uma grande relevância clínica, sendo que o racional da abordagem ao doente, tratamento e prognóstico são distintos entre ambas³.

A IM funcional auricular (IM-a) é uma forma secundária de IM, caracterizada por dilatação auricular com função sistólica ventricular mantida, na ausência de doença primária dos folhetos da válvula mitral. Contrariamente, na IM funcional ventricular (IM-v), as alterações anatómicas estão relacionadas com patologia/dilatação ventricular⁴. Nos últimos anos, tem-se atribuído maior relevância à IM-a, sendo publicados diversos estudos que têm como objetivo comum aprofundar o conhecimento acerca desta patologia⁵.

A IM é a valvulopatia mais frequente a nível mundial⁶ e uma importante causa de morbimortalidade cardiovascular (CV), estimando-se uma prevalência de aproximadamente 24 milhões de doentes a nível global^{7,8}. Apesar da subvalorização desta patologia, estudos recentes demonstraram que a IM-a corresponde a 27% de todas as causas de IM e a 41% do volume de doentes com IM-s⁶.

A IM-a apresenta uma fisiopatologia única, embora não totalmente esclarecida. Os achados mais frequentemente documentados são a dilatação, redução da contratilidade e aplanamento do anel mitral, a insuficiente remodelagem dos folhetos (que impede a aposição desta estrutura) e o aumento do volume auricular (originando forças de tração no bordo proximal do folheto posterior ou *"tethering"*). Porém, falta ainda esclarecer a relação de causa-efeito entre estes mecanismos⁹.

A Fibrilhação Auricular (FA) é considerada uma importante comorbilidade nestes doentes, já que a dilatação auricular que esta disritmia potencia pode estar na origem da IM-a¹⁰. Todavia, a sua presença de forma isolada não é uma condição suficiente para o desenvolvimento desta insuficiência valvular¹¹. É ainda descrito que o controlo de ritmo nestes doentes resulta numa melhoria da IM e numa conseqüente diminuição da remodelagem auricular^{12,13}.

A terapêutica da IM-a ainda não figura nas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, demonstrando a pouca evidência que existe neste campo. Na sua generalidade, a terapêutica dirigida à IC, constitui a primeira abordagem para doentes com IM-s². Contudo, muitos permanecem sintomáticos apesar da otimização terapêutica, sendo necessário recorrer a intervenções invasivas para o controlo da doença.

A escolha entre as diferentes abordagens cirúrgicas na IM-a carece ainda de solidez científica, não tendo sido estabelecida qual a melhor intervenção para estes doentes e o seu subsequente impacto na morbimortalidade¹⁴. Posto isto, é de salientar que esta população, sendo maioritariamente composta por indivíduos de idade avançada⁶ e com diversas comorbilidades, não apresenta frequentemente condições para uma abordagem cirúrgica.

A reparação percutânea bordo-a-bordo (RPBB) com um sistema de clip (*MitraClip*[®] ou *PASCAL*[®]) é uma intervenção minimamente invasiva que mimetiza a cirurgia de Alfieri. Esta técnica demonstrou uma baixa taxa de complicações e uma importante capacidade de reduzir a gravidade da IM, condicionando uma melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida destes doentes¹⁵. A RPBB torna-se assim numa alternativa segura e promissora para doentes com elevado risco cirúrgico.

O estudo EVEREST II foi um ensaio clínico que comprovou a segurança do *MitraClip*[®] em doentes com IM-p relativamente à intervenção cirúrgica, demonstrando, no entanto, uma eficácia inferior. Ainda assim, a implantação de *MitraClip*[®] apresentou uma elevada taxa de sucesso¹⁶. Já o COAPT *trial* demonstrou a eficácia e segurança da RPBB para os doentes com IM-v, ao evidenciar uma importante redução da morbimortalidade, melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida¹⁷. O seguimento aos 5 anos do COAPT *trial* reforçou estes resultados¹⁸. O MITRA-FR não corroborou os dados do COAPT *trial*, já que os doentes submetidos a RPBB demonstraram os mesmos *outcomes* que o grupo de doentes com terapêutica médica otimizada¹⁹. Esta divergência de resultados poderá ser justificada por importantes diferenças nos grupos selecionados para estudo, nomeadamente no que toca à gravidade da dilatação/disfunção ventricular²⁰. Estes estudos comprovam a eficácia e segurança da RPBB na IM-p e IM-v, contudo, a mesma relação não se encontra estabelecida para a IM-a.

Assim, o objetivo deste estudo consiste na avaliação da eficácia e segurança da RPBB em doentes com IM-a, recorrendo a avaliações clínicas e ecocardiográficas, no pré e pós-intervenção, comparando os seus resultados com os de uma coorte de doentes com IM não auricular (IM-na).

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Este é um estudo retrospectivo e observacional, regido pelos princípios legais e éticos da Declaração de Helsínquia. A sua realização obteve parecer positivo pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra em fevereiro de 2023 (OBS.SF.176-2022).

População em estudo

O nosso estudo abrange o total de doentes intervencionados de forma percutânea para reparação mitral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (hospital terciário de referência para cerca de 2 milhões de pessoas da região centro de Portugal e centro de referência nacional em intervenção estrutural), entre os anos de 2018 e 2022.

Foram recolhidos dados clínicos de 67 doentes com IM grave (de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia²) submetidos a RPBB após discussão multidisciplinar (*Heart Team*).

O grupo clínico em estudo foi composto por doentes diagnosticados com IM-a. Para estabelecer o diagnóstico desta valvulopatia, foram utilizados os seguintes marcadores ecocardiográficos: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) preservada (>50%), dilatação auricular (diâmetro ≥ 55 mm e/ou volume ≥ 60 mL/m²) e ausência de patologia orgânica valvular.

Já o grupo de controlo correspondeu à IM-na, que integrou os doentes com IM-p e IM-v de acordo com os critérios pré-estabelecidos para avaliação ecocardiográfica valvular da Associação Europeia de Ecocardiografia²¹.

Colheita de dados

As variáveis sociodemográficas, antecedentes patológicos, medicação habitual, internamentos por eventos cardiovasculares e parâmetros laboratoriais relevantes foram retrospectivamente recolhidos através da consulta dos processos clínicos eletrónicos.

Os marcadores ecocardiográficos avaliados foram obtidos com recurso à base de dados CardioBase[®]. Foi estabelecido o perfil ecocardiográfico à data da intervenção, no pós-intervenção imediato e aos 3 e 12 meses de seguimento, através de ecocardiografias transtorácicas e transesofágicas, realizadas de acordo com as indicações da Associação Europeia de Ecocardiografia²¹.

Para avaliar a eficácia recorreremos aos seguintes parâmetros: variação da taxa de hospitalização por motivos CV de um ano pré a um ano após a RPBB (*endpoint* primário); evolução do grau de IM; valor sérico de NT-proBNP e variação da classe *New York Heart Association* (NYHA) (*endpoints* secundários isolados).

A eficácia da implantação e as complicações do procedimento tiveram em consideração os critérios definidos pela *Mitral Valve Academic Research Consortium*²². A segurança foi avaliada tendo em conta o número médio de dias de internamento e complicações decorrentes da RPBB. A estratificação sintomática dos participantes foi feita com recurso à classificação NYHA. A Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) foi calculada a partir da equação da *Modification of Diet in Renal Disease*, dependendo dos valores de creatinina, idade, peso e raça dos doentes.

Procedeu-se por fim a uma análise exploratória das diferenças de resultados entre os clips de 3º e 4º geração (*Mitraclip*®).

Análise estatística

A avaliação estatística foi efetuada com recurso ao *IBM's Statistical Package for Social Sciences 29.0* software. As variáveis quantitativas estão expressas sobre a forma de média \pm desvio padrão ou mediana [P₂₅ - P₇₅], consoante a normalidade da distribuição. Estas foram comparadas com recurso aos testes *T-Student*, *Wilcoxon* e *Man-Whitney*. A normalidade foi avaliada recorrendo aos testes de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis nominais estão expressas sob a forma de frequência, às quais se aplicou o teste Qui-quadrado e Teste Exato de *Fisher*. As variáveis ordinais foram comparadas utilizando o teste de *Mann-Whitney* e *Wilcoxon*. A variação da taxa de hospitalizações foi testada com recurso ao teste emparelhado de *McNemar*. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram identificados 23 doentes com IM-a (34,3%) e 44 com IM-na (65,7%). Não houve diferenças significativas para a idade e género entre os dois grupos (tabela 1). A IM-a apresentou maior prevalência de Hipertensão Arterial e uma maior prescrição de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina/Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II ($p<0,05$). O grupo IM-na tinha uma maior prevalência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e Doença Renal Crónica (DRC), bem como uma maior utilização de Sacubitril/Valsartan ($p<0,05$).

Os doentes com IM-a apresentaram um maior volume indexado da AE (74 [50-102] vs. 57 [47-72] ml/m², $p=0,04$) e uma FEVE superior (55 [28-53] % vs. 43 [33-57] %, $p=0,01$). Já a IM-na apresentou um maior diâmetro telediastólico/sistólico do VE (63,5 ± 11,0/47,3 ± 16,0 vs. 57,4 ± 6,4/35,3 ± 9,4 mm, $p<0,05$). O comprimento do Folheto Posterior é também numericamente superior neste grupo (12,0 ± 3,0 vs. 11,0 ± 1,6 mm, $p=0,05$).

A Insuficiência Tricuspide (IT) moderada/severa é comum na população em estudo estando representada em cerca de dois terços dos doentes: 18 doentes com IM-a (78,3%) e 29 com IM-na (65,9%). A tabela 1 resume as restantes variáveis ecocardiográficas estudadas.

As características da intervenção valvular percutânea estão representadas na tabela 2. A correção da IM foi realizada com recurso ao sistema *Mitraclip*[®] (Abbott Vascular, Santa Clara, CA) em 22 doentes (95,7%) com IM-a e em 39 doentes (88,6%) com IM-na. O dispositivo *PASCAL*[®] (Edwards Lifesciences, USA) foi utilizado num doente (4,3%) com IM-a e cinco doentes com IM-na (11,4%). Verificou-se ainda um maior uso do clip XTR (*Mitraclip*[®]) na IM-na (34,1% vs. 13,0%, $p=0,04$). O número médio de clips implantados foi de 1,5 ± 0,5 por intervenção.

O sucesso de implantação foi de 98,5%. O tempo mediano de internamento foi de dois [2-5] dias para a IM-a e de três [2-5] dias para a IM-na. Não se verificou nenhuma morte associada ao procedimento e nenhum doente foi referenciado de urgência para cirurgia cardíaca. A taxa de complicações foi de 6,6%, relacionada com eventos hemorrágicos, descompensação de IC e FA de novo (tabela 2). Houve necessidade de reintervenção percutânea mitral em três doentes com IM-na no espaço de um ano após a RPBB inicial, e dois doentes foram intervencionados à válvula tricúspide.

Tabela 1 | Avaliação Clínica e Ecocardiográfica Basal

	Total	IM-a	IM-na	p
Nº	67 (100)	23 (34,3)	44 (65,7)	
Idade (anos)	76,6 ± 8,2	79,4 ± 5,1	77,5 ± 14,0	0,10
Gênero Feminino	25 (37,3)	10 (43,5)	15 (34,1)	0,45
Comorbilidades				
DRC	38 (56,7)	10 (43,5)	28 (63,6)	0,02
Hipertensão arterial	51 (76,1)	21 (91,3)	30 (68,2)	0,04
Obesidade	25 (37,3)	10 (43,5)	15 (34,1)	0,45
Diabetes	28 (41,8)	6 (26,1)	22 (50,0)	0,06
Doença Coronária	33 (49,3)	13 (56,5)	20 (45,5)	0,39
DPOC	13 (19,4)	1 (4,3)	12 (27,3)	0,03
AVC	4 (6,0)	2 (8,7)	2 (4,5)	0,60
Fibrilhação Auricular	51 (76,1)	20 (87,0)	31 (70,5)	0,13
PMD_CDI_CRT	26 (38,8)	8 (34,8)	18 (40,9)	0,72
Fármacos				
Diuréticos	61 (91,0)	21 (91,3)	40 (90,9)	0,65
β-Bloqueante	53 (79,1)	18 (78,3)	35 (79,5)	1,00
IECA/ARA	44 (65,7)	20 (87,0)	24 (54,5)	0,01
Sacubitril/Valsartan	14 (20,9)	0 (0,0)	14 (31,8)	0,01
Espironolactona	35 (52,2)	11 (47,8)	24 (54,5)	0,60
iSGLT₂	15 (22,4)	3 (13,0)	12 (27,3)	0,21
Marcadores Ecocardiográficos				
Diâmetro telediastólico VE (mm)	61,4 ± 10,0	57,4 ± 6,4	63,5 ± 11,0	0,03
Diâmetro telesistólico VE (mm)	42,6 ± 14,9	35,3 ± 9,4	47,3 ± 16,0	0,01
FEVE (%)	53 [37-58]	55 [28-53]	43 [33-57]	0,01
Volume indexado da AE (ml/m²)	63 [63-78]	74 [50-102]	57 [47-72]	0,04
EROA (mm²)	39,7 ± 16,4	34,0 ± 21,0	38,0 ± 17,0	0,38
Volume Regurgitante (ml)	59,2 ± 26,9	61,9 ± 31,4	57,6 ± 24,4	0,65
Vena contracta (mm)	6,2 ± 2,0	6,6 ± 0,5	6,0 ± 2,0	0,38
Gradiente mitral (mmHg)	2 [1-2]	2 [1-2]	2 [1-2]	0,37
Folheto Posterior (mm)	11,0 ± 3,0	11,0 ± 1,6	12,0 ± 3,0	0,05
Altura Coaptação (mm)	45,0 ± 6,0	47,3 ± 6,9	45,0 ± 6,0	0,56
Inversão do fluxo da VP	45 (67,2)	15 (65,2)	30 (68,2)	0,76
PSAP (mmHg)	44,0 ± 12,7	43,9 ± 9,8	44,0 ± 14,2	0,76
TAPSE (mm)	17 [15-20]	17 [14-22]	17 [16-19]	0,93
Área AD (cm²)	22 [20-30]	22 [20-34]	22 [19-29]	0,59
Insuficiência Tricúspide ≥ Mod.	47 (71,2)	18 (78,3)	29 (65,9)	0,36

Variáveis quantitativas: Média ± Desvio padrão/Mediana [P₂₅-P₇₅]. Variáveis qualitativas: Frequência (percentagem). p: IM-a vs. IM-na. DRC-Doença Renal Crônica, DPOC-Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, AVC- Acidente Vascular Cerebral, PMD_CDI_CRT-Pacemaker_Cardio Desfibrilhador Implantável_Terapêutica de Ressincronização Cardíaca, IECA/ARA-Inibidores da enzima de conversão da angiotensina/ antagonistas do receptor da angiotensina II, VE- Ventrículo Esquerdo, FEVE-Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, AE-Aurícula Esquerda, EROA-Área efetiva do orifício regurgitante, VP- Veia pulmonar, PSAP- Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar, TAPSE – Excursão sistólica do plano da válvula tricúspide, AD- Aurícula direita, ≥ Mod - moderada ou severa.

Tabela 2 | Detalhes técnicos do Procedimento

	Total	IM-a	IM-na	p
Mitraclip	61 (91,0)	22 (95,7)	39 (88,6)	0,66
PASCAL	6 (9,0)	1 (4,3)	5 (11,4)	0,66
Tipo de Clip				
NT	10 (16,4)	3 (13,0)	7 (15,9)	0,73
NTR	13 (21,3)	4 (17,4)	9 (20,5)	0,75
XTR	18 (26,9)	3 (13,0)	15 (34,1)	0,04
NTW	21 (31,3)	10 (43,5)	11 (25,0)	0,17
XTW	14 (20,9)	4 (17,4)	9 (22,7)	0,50
PASCAL Original	2 (33,3)	1 (100)	1 (20,0)	0,33
PASCAL ACE	4 (66,7)	0 (0,0)	4 (80,0)	0,33
Nº de Clip's				
1	37 (55,2)	15 (65,2)	22 (50,0)	0,35
2	29 (43,4)	7 (30,4)	22 (50,0)	
3	1 (1,5)	1 (4,3)	0 (0,0)	
IM residual				
Ligeira	30 (45,5)	12 (52,2)	19 (43,2)	0,30
Moderada	33 (50,0)	11 (47,8)	22 (50,0)	
Severa	3 (4,5)	0 (0,0)	3 (6,8)	
Gradiente mitral (mmHg)	2 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	0,85
Complicações				
FA de novo	4 (6,6)	1 (4,5)	3 (7,6)	1,00
Hemorragia <i>minor</i> no acesso	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	
Hemorragia <i>major</i> no acesso	2 (3,3)	1 (4,5)	1 (2,6)	
Descompensação de IC	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	
Tempo de internamento (dias)				
2	35 (52,2)	14 (60,8)	21 (47,7)	0,33
>2	32 (47,8)	9 (39,2)	23 (52,3)	

Variáveis quantitativas: Média ± Desvio padrão. Variáveis qualitativas: Frequência (percentagem). p:IM-a vs. IM-na. IM- Insuficiência Mitral residual pós-procedimento, IC- Insuficiência Cardíaca.

A mediana de seguimento destes doentes foi de 15 [8-29] meses na IM-na e 16 [7-28] na IM-a.

Para a avaliação do *endpoint* primário tivemos em consideração apenas os doentes que cumpriram um ano completo de seguimento (18 doentes com IM-a e 35 doentes com IM-na). Houve três mortes (5,7%) por motivos CV no espaço de um ano pós-intervenção, uma na IM-a e duas na IM-na. A taxa de hospitalizações por motivos CV reduziu significativamente entre o período de um ano pré-intervenção a um ano pós-intervenção, de 51% para 15,7% ($p<0,01$). No grupo IM-na verificou-se uma redução de 54,5% para 15,2% ($p=0,01$). Já no grupo da IM-a, houve uma redução numérica de 44,4% para 16,7%, porém não atingindo significado estatístico ($p=0,18$) (figura 1).

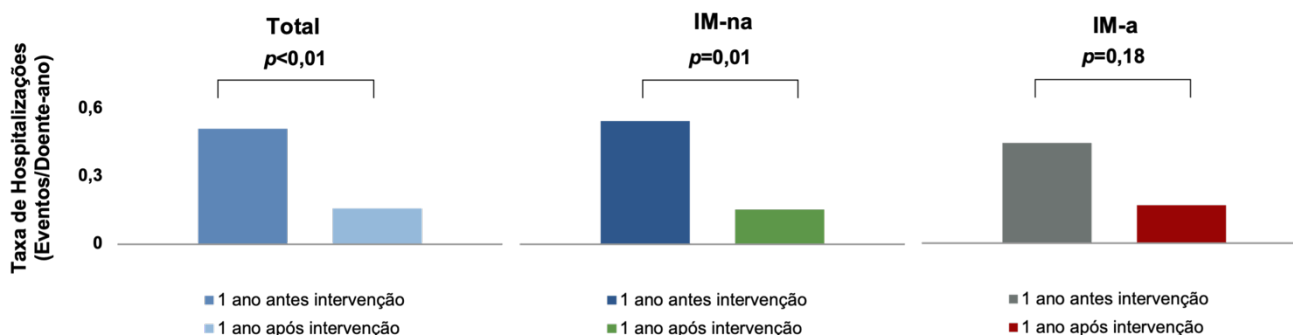


Figura 1 | Variação da taxa de hospitalizações por motivos cardiovasculares

Obtivemos relatórios ecocardiográficos de 56 doentes (19 com IM-a e 36 com IM-na) aos 3 meses e de 36 doentes (11 com IM-a e 24 com IM-na) aos 12 meses.

Registou-se uma redução do grau de IM em 100% na IM-a e 90,9% na IM-na imediatamente após a intervenção. Aos 3 meses registou-se IM ligeira/moderada em 100% dos doentes com IM-a e 88,9% dos doentes com IM-na. Aos 12 meses a taxa de IM ligeira/moderada foi de 75% na IM-a e 85,7% na IM-na (figura 2). Não se verificaram diferenças significativas na gravidade da IM entre os grupos em estudo, nos diferentes pontos temporais.

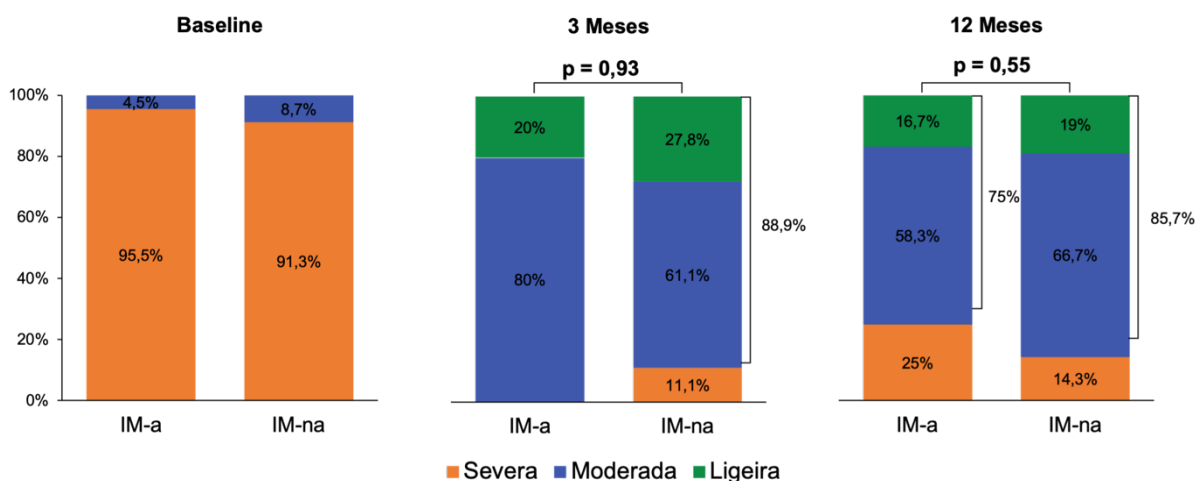


Figura 2 | Variação da gravidade da Insuficiência Mitral

Em relação ao diâmetro telesistólico do VE, este foi superior na IM-na aos 12 meses pós-intervenção (44 [42-59] vs. 38 [35-47] mm, $p=0,04$). Da avaliação emparelhada, não houve variações com peso estatístico suficiente para o diâmetro telediastólico/sistólico em ambos os grupos.

Tabela 3 | Marcadores ecocardiográficos no Pós-intervenção

	IM-a		IM-na		p	
	3 Meses	12 Meses	3 Meses	12 Meses	3 M	12 M
Diâmetro telediastólico do VE (mm)	57,8 ± 8,7	56,4 ± 5,9	60,1 ± 8,6	57,1 ± 10,9	0,50	0,09
Diâmetro telesistólico do VE (mm)	34 [31-44]	38 [35-47]	43 [34-58]	44 [42-59]	0,14	0,04
Volume indexado da AE (mL/m²)	83,2 ± 38,6	78,0 ± 79,4	59,5 ± 15,9	54,4 ± 8,2	0,11	0,39
FEVE (%)	51,8 ± 5,6	53,7 ± 7,5	45,4 ± 13,6	46,5 ± 13,7	0,63	0,40
Gradiente mitral (mmHg)	4 [3-5]	3 [2-5]	3 [2-6]	5 [2-6]	0,50	0,30
PSAP (mmHg)	46,0 ± 14,9	43,8 ± 17,0	40,1 ± 9,5	39,0 ± 10,6	0,21	0,40
TAPSE (mm)	16 [13-18]	16 [15-17]	19 [15-25]	19 [16-23]	0,18	0,04
Área da AD (cm²)	38 [31-44]	31 [23-40]	26 [23-30]	24 [19-34]	0,01	0,22
Insuficiência Tricúspide ≥ Moderada	15/19 (78,9)	10/12 (83,3)	16/34 (47,0)	13/22 (59,1)	0,04	0,02

Variáveis quantitativas: Média ± Desvio padrão/Mediana [P₂₅-P₇₅]. Variáveis qualitativas: Frequência (percentagem). p: IM-a vs. IM-na, VE- Ventrículo Esquerdo, FEVE- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, AE- Aurícula Esquerda, PSAP- Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar, TAPSE – Excursão sistólica do plano da válvula tricúspide, AD- aurícula direita.

O gradiente mitral aumentou de forma estatisticamente significativa para ambos os grupos aos 3 meses. Na IM-a este aumento foi de 2 [1-2] mmHg para 4 [3-5] ($p=0,03$). Já para a IM-na o aumento foi de 2 [1-2] mmHg para 3 [2-6] ($p=0,01$). A mesma tendência não se verificou aos 12 meses.

A IT foi mais prevalente na IM-a aos 3 meses (78,9% vs. 47,0%, $p=0,04$) e 12 meses (83,3% vs. 59,1%, $p=0,02$). Na IM-na esta valvulopatia reduziu de 65,9% para 59,1% aos 12 meses após a intervenção ($p<0,01$).

Quanto à avaliação do FEVE, volume indexado da AE e pressão sistólica da artéria pulmonar não se observou uma diferença significativa entre grupos no pós-intervenção (aos 3 e 12 meses), como também nas avaliações emparelhadas destas variáveis.

No total de participantes, o NT-ProBNP reduziu significativamente de 2254 [668-4615] pg/mL para 1688 [839-3359] após a intervenção ($p<0,01$). Pela avaliação da figura 3, verificamos que a mesma tendência se manteve para os grupos isolados. Na IM-a, o péptido natriurético diminuiu ligeiramente de 1450 [736-2933] pg/mL para 1420 [859-2496] ($p=0,02$). Já na IM-na a redução foi mais significativa de 2799 [599- 5045] pg/mL para 1916 [589-3764] ($p=0,01$). Não se verificou diferença significativa na concentração do peptídeo natriurético, entre ambos os grupos no pós-intervenção ($p=0,43$).

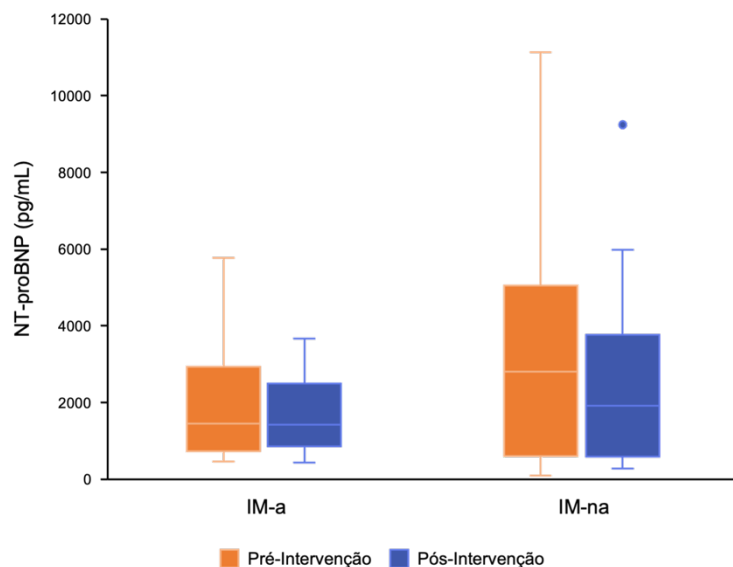


Figura 3 | NT-proBNP pré/pós intervenção

Do estadiamento sintomático NYHA (figura 4), verificou-se que nos doentes com IM-a a frequência acumulada de NYHA III/IV de 73,9% inverteu para 95% de NYHA I/II após RPBB. Já para a IM-na a evolução foi semelhante, tendo este grupo apresentado uma frequência acumulada de NYHA III/IV de 79,5% pré-intervenção, evoluindo para 86,5% de frequência acumulada de NYHA I/II. Não houve diferença, nos pós intervenção, entre a IM-a e a IM-na ($p=0,98$).

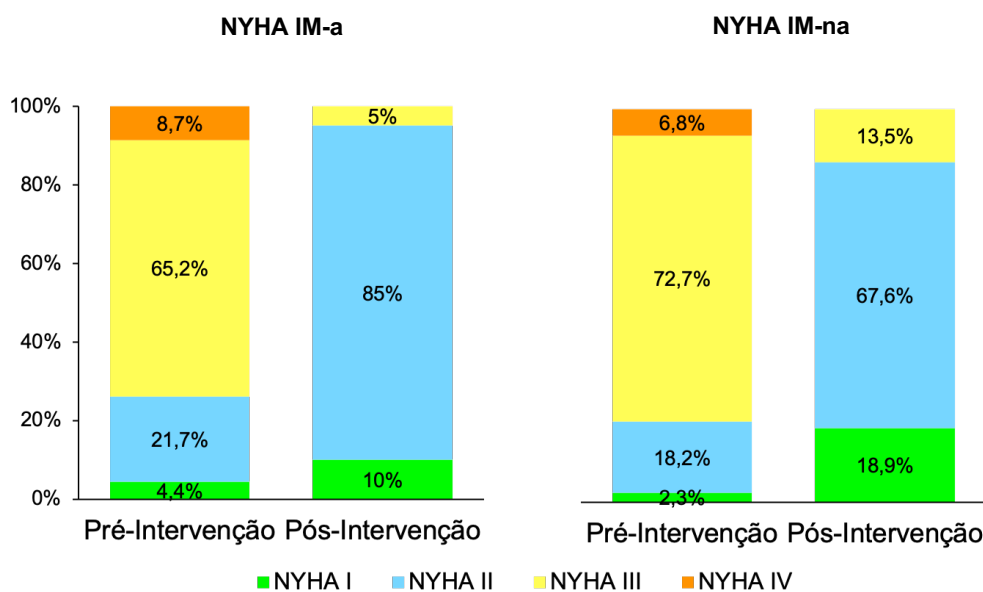


Figura 4 | Classe NYHA pré/pós intervenção

A TFGe melhorou significativamente para ambos os grupos. Na IM-a a melhoria foi de $61,2 \pm 20,3$ mL/min/1,73m² para $67,6 \pm 21,3$ ($p=0,04$). Já na IM-na a evolução foi de $51,4 \pm 24,0$ mL/min/1,73m² para $55,4 \pm 23,0$ ($p=0,01$).

Dos doentes com DRC, 29 (76,3%) melhoraram a TFGe, e destes, 13 acabaram por regredir no estadiamento da sua doença basal (34,2%). Nos doentes com DRC e IM-a, houve uma melhoria da TFGe de $41,3 \pm 10,2$ mL/min/1,73m² para $52,1 \pm 15,7$ ($p<0,01$). Do mesmo modo, na IM-na a melhoria foi de $39,3 \pm 10,0$ mL/min/1,73m² para $43,9 \pm 13,3$ ($p=0,01$). O aumento médio da TFGe demonstrou ser marginalmente superior na IM-a ($10,3 \pm 6,5$ vs. $4,6 \pm 7,8$ mL/min/1,73m², $p=0,05$).

Da avaliação exploratória dos *outcomes*, consoante o tipo de *Mitraclip*[®], identificámos 35 (57,4%) doentes com clips de 4^o geração (NTW e XTW) e 26 (38,8%) com clips de 3^o geração (NT, NTR, XTR). O grupo de 4^o geração apresentou uma redução significativa da taxa de hospitalizações por motivos CV de 55,6% para 18,5% ($p<0,01$). Já no grupo de 3^o geração esta redução foi apenas numérica de 43,5% para 21,7% ($p=0,30$). O impacto na redução da gravidade da IM foi semelhante entre ambos os grupos. O sub-grupo de 4^o geração apresentou uma taxa de IM ligeira/moderada de 93,5% aos 12 meses e o de 3^o geração de 73,3%. A redução do peptídeo natriurético foi apenas significativa no clip de 4^o geração (2254 [733-4741] vs. 1954 [765-3362] pg/mL, $p=0,01$). Em ambos os grupos a taxa de NYHA I/II após a intervenção foi superior a 85%.

Discussão

Os resultados obtidos foram semelhantes, tanto para a IM-a como para a IM-na. Em ambos os casos verificámos uma taxa de hospitalizações inferior a 17%, um ano após a intervenção (apesar de apenas significativa para a IM-na). Constatou-se ainda uma redução marcada da gravidade da IM, um decréscimo significativo do NT-proBNP e uma melhoria substancial a nível sintomático, com uma classe NYHA I/II superior a 85% para ambos os grupos. Para além disto, a RPBB demonstrou uma baixa taxa de complicações e um baixo número de dias de internamento.

A IM-a correspondeu a um terço da população que foi submetida a RPBB no nosso centro. Este valor aproxima-se ao descrito na literatura sobre a prevalência de IM-a (27,0%)⁶. A elevada prevalência reforça a necessidade de diferenciarmos esta etiologia das demais causas de IM, a fim de melhorar a abordagem terapêutica e seguimento destes doentes.

Identificámos uma redução significativa da taxa de internamentos por motivos cardiovasculares, um ano pré e pós intervenção, em ambos os grupos. Num estudo recente de 2022, Sung-Han *et al.* estudaram os *outcomes* após RPBB de acordo com a etiologia da IM. A taxa combinada de mortalidade e internamentos por IC, um ano após intervenção, foi de 14% na IM-p, 22% na IM-a e 31,6% na IM-v²³. O MITRA-TUNE foi um ensaio que avaliou os *outcomes* após RPBB numa população isolada de doentes com IM-a. Este evidenciou que a taxa de internamento por IC descompensada e a taxa de mortalidade CV aos dois anos, foram ambas de 23%²⁴. Estes dados vão ao encontro dos nossos resultados, ao demonstrarem uma baixa taxa de internamento na IM-a após a intervenção, ainda que a metodologia de estudo utilizada seja ligeiramente diferente. Apesar de não termos demonstrado uma diferença estatisticamente significativa neste *endpoint* na IM-a, a redução foi numericamente relevante, o que muito provavelmente advém da reduzida dimensão da amostra.

A RPBB demonstrou ser eficaz na redução da gravidade da IM em ambos os grupos, tanto aos 3 como aos 12 meses pós-intervenção. Segundo o descrito em literatura, os sistemas de clip reduzem o diâmetro antero-posterior e a área do anel mitral²⁵. Considerando que a dilatação do anel mitral é um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da IM-a²⁶, o facto destes sistemas diminuírem o diâmetro do anel por aposição dos dois folhetos, poderá justificar a redução na gravidade da IM. No estudo MITRA-TUNE, a taxa de IM ligeira/ligeira a moderada foi de 85% após a RPBB. Para além disso, a IM moderada a severa/severa, no pós-intervenção, foi um preditor independente da taxa combinada por todas as causas de hospitalizações e mortalidade²⁴. Sendo a IM residual moderada a severa/severa

após a RPBB um preditor de pior morbimortalidade²⁷, os dados obtidos no nosso estudo demonstram a eficácia da RPBB na redução da gravidade desta valvulopatia.

O NT-proBNP é um bio-marcador estabelecido em doentes com IC. O seu aumento provém de uma resposta à dilatação e aumento de pressão nas cavidades cardíacas, de forma a frenar o eixo neuro-hormonal²⁸. Vários estudos demonstraram que o NT-proBNP tem também um importante papel prognóstico, uma vez que doentes com valores superiores deste marcador apresentam piores *outcomes* cardíacos²⁹. Barth *et al.*, ao estudar o impacto do dispositivo PASCAL ACE[®] numa população maioritariamente constituída por IM-s, verificaram uma redução dos valores de NT-proBNP após a intervenção (4832 ± 6773 vs. 2137 ± 1909 pg/mL), acompanhada de uma melhoria da classe NYHA e do perfil funcional dos doentes³⁰. Estes valores são compatíveis com os que obtivemos no nosso grupo de controlo. Não identificámos nenhuma descrição na literatura de redução de NT-proBNP na IM-a. Contudo, evidenciámos uma diminuição estatisticamente significativa deste marcador, o que assumimos como um possível preditor indireto de diminuição da pressão e dilatação da AE.

Os nossos resultados demonstraram um grande impacto sintomático na IM-a, com uma inversão da classe de 73,9% de NYHA III/IV para 95% NYHA I/II após intervenção. No estudo MITRA-TUNE ocorreu uma inversão no mesmo sentido, de 83% NYHA III/IV para 79% NYHA I/II²⁴. Yoshida *et al.* avaliaram o impacto da RPBB na IM-a comparativamente a uma população com IM-v em ritmo sinusal, comprovando a mesma melhoria, com uma inversão de NYHA III/IV de 98% para NYHA I/II de 71%²⁵. Ainda que esta avaliação não esteja temporalmente uniformizada, podemos inferir que a RPBB poderá ter um importante impacto funcional nestes doentes.

Verificámos que doentes com IM-a apresentam dilatação da AE, possivelmente secundária à presença de FA, tal como descrito noutros estudos²⁶. Gertez *et al.* evidenciaram que o controlo do ritmo em doentes com IM-a e dilatação da AE, não só levou a uma diminuição do volume da AE como também a uma melhoria da gravidade da IM, demonstrando assim o papel da FA no desenvolvimento da IM-a³¹. O impacto da RPBB na remodelagem positiva da AE é contraditório na evidência atual. Sung-Han *et al.* demonstraram que, após a implantação do *Mitraclip*[®], se verificou uma redução do volume indexado da AE de 69.7 ± 39.6 mL/m² para 40.1 ± 26.4, um mês após a intervenção. Contrariamente, Yoshida *et al.* verificaram que o volume indexado da AE não variou no pós-intervenção, em nenhum dos grupos²⁵. Isto corrobora os nossos resultados, visto que não verificámos uma diferença estatisticamente significativa do volume da AE após a intervenção. Rottländer *et al.* compararam duas abordagens distintas em doentes com IM-a. Um dos grupos foi intervencionado com *Mitraclip*[®], enquanto o outro foi intervencionado com o dispositivo *Carillon Mitral Contour System*[®] (Cardiac Dimensions, Kirkland, USA), um sistema que replica a anuloplastia

cirúrgica. Neste estudo, constatou-se que apenas o grupo intervencionado com o *Carillon*[®] apresentava uma redução do volume da AE, mas que o *Mitraclip*[®] apresentou uma redução mais marcada da gravidade da IM aos 3 e 12 meses, sendo o impacto a nível sintomático semelhante em ambos os grupos³². Levanta-se assim a questão do impacto da redução do volume indexado da AE nos *outcomes* da IM-a após a RPBB, sendo necessários mais estudos para verificar esta correlação.

Nos doentes com IM-a existe uma elevada prevalência de FA, que dilata as cavidades auriculares e conseqüentemente desencadeia o desenvolvimento de IM e IT¹⁰. Com a RPBB trata-se apenas a IM, não atuando diretamente na disritmia, pelo que é expectável que a prevalência de IT se mantenha elevada nestes doentes após a intervenção. Por outro lado, na IM-na, a FA não é habitualmente uma causa, mas sim uma consequência da IM³³. Deste modo, ao tratar esta insuficiência valvular, diminui-se as implicações associadas à FA. Para além disso, com a RPBB cria-se uma barreira a nível da válvula mitral que provoca uma diminuição das pressões no coração direito e, conseqüentemente, uma melhoria da gravidade da IT³⁴. No presente estudo, observámos que a prevalência de IT moderada/severa se mantinha elevada no pós-intervenção para a IM-a, enquanto na IM-na esta diminuiu. Yoshida *et al.* obtiveram resultados consistentes com os nossos dados: a prevalência de IT no pós-intervenção mantinha-se elevada na IM-a (58% aos 12 meses) apesar da redução da pressão na AE. Por outro lado, na IM-v em ritmo sinusal, observou-se uma redução da prevalência de IT de 53 para 30%²⁵. No nosso estudo a redução foi menos acentuada, de 65,9% para 59,1% na IM-na. Porém, o facto de o nosso grupo controlo apresentar uma elevada prevalência de FA poderá justificar esta divergência de resultados.

As complicações associadas a RPBB mais frequentemente documentadas são a hemorragia no local de punção (com necessidade de transfusão), lesão renal aguda, indução de estenose mitral e comunicação septal iatrogénica³⁵. A taxa de complicações no estudo MITRA-TUNE foi de 8% para lesão renal aguda e 4,5% para hemorragia *major* do acesso vascular²⁴. No nosso estudo, reportámos uma taxa de 4,5% de hemorragia *minor* e não identificámos nenhum doente com lesão renal aguda. Fora isso, a mediana de dias de internamento no MITRA-TUNE foi de sete [5-8] dias²⁴, um valor superior ao que observámos. Estes dados reforçam o papel da RPBB como uma importante alternativa à abordagem cirúrgica, em virtude da sua segurança e baixo número de complicações.

Existe pouca evidência acerca do impacto da RPBB na função renal. As alterações hemodinâmicas decorrentes da IM, como a diminuição da FEVE, alterações da função sistólica e hipertensão pulmonar, alteram o eixo cardio-renal com subsequente desenvolvimento de DRC³⁶. Ao interromper este ciclo vicioso, a RPBB poderá diminuir a congestão venosa e aumentar a perfusão renal³⁷. Ao avaliarem o impacto do *Mitraclip*[®] na

função renal, Wang *et al.* verificaram que a redução da gravidade da IM se associava a uma melhoria da TFG_e um ano após a intervenção, principalmente em doentes com DRC mais grave. Ainda demonstraram que 36,4% dos doentes em estadio IV/V de DRC regrediram para o estadio III, e que 19,4% dos doentes em estadio III regrediram para o estadio II³⁸. Estes resultados assemelham-se aos nossos, já que após a RPBB demonstrámos uma melhoria da TFG_e em ambos os grupos em estudo, com uma regressão do estadiamento da DRC em 34,2% desta população.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, pela sua natureza retrospectiva, a qualidade dos dados depende sempre do rigor dos registos prévios, não se podendo eliminar totalmente os valores em falta. Em segundo lugar, é um estudo unicêntrico, o que limitou o poder estatístico da avaliação e a sua validade externa, justificando ainda o número reduzido de casos. Em terceiro, não diferenciámos a gravidade da IM moderada em dois graus, assumindo apenas um, podendo estar sobrevalorizado o impacto da RPBB na diminuição da gravidade da IM. Por último, este procedimento encontra-se ainda numa fase inicial de implementação no nosso centro, o que poderá ter impacto nos resultados obtidos.

Uma das vantagens deste trabalho foi incidir numa temática ainda pouco explorada na literatura. Adicionalmente, abordámos o impacto da técnica numa patologia com elevada prevalência, ainda que atualmente subvalorizada. Por fim, investigámos temáticas pouco exploradas anteriormente, como o impacto da RPBB no NT-proBNP e na TFG_e, que poderão ter implicações na morbimortalidade destes doentes. Os dados previamente mencionados reforçam a importância deste estudo, o que o torna clinicamente relevante.

No futuro, serão necessários estudos prospetivos neste âmbito, a fim de comprovar o real benefício da RPBB na IM-a, bem como o subtipo de doentes que mais irá beneficiar desta promissora abordagem.

Conclusão

A RPBB foi igualmente eficaz em coortes retrospectivas de doentes com IM-a e com IM-na, num centro de referência. Houve redução da morbilidade, diminuição da gravidade da IM e dos péptidos natriuréticos, bem como uma melhoria funcional após a intervenção, em ambos os grupos. A RPBB demonstrou ainda uma baixa taxa de complicações, traduzindo-se assim numa importante alternativa para doentes com elevado risco cirúrgico.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, por me ter concedido a oportunidade de realizar este projeto, bem como pelo seu importante papel na minha iniciação à Cardiologia.

Ao Dr. Manuel Oliveira, pelo apoio e presença constantes, e por todo o conhecimento que me transmitiu, o qual transcende este trabalho.

À Dr^a Diana de Campos, por todo o apoio na realização deste projecto, o que se revelou um aspeto fulcral à sua concretização.

Aos meus pais, Elizabeth e Jorge, por serem o meu maior e mais terno exemplo de força e trabalho, permitindo-me e lançando-me na concretização dos meus sonhos. Também deixo um agradecimento especial aos meus avós e restante família, por todos os gestos de apoio.

À Andreia Freixo, Catarina Cardoso, Diogo Pio e Francisco Martins. Palavras não fazem justiça ao quão grato estou por tudo aquilo que vivemos, e que certamente iremos continuar a vivenciar. Aos meus restantes amigos, simplesmente por o serem, e por me lembrarem constantemente daquilo que importa nas nossas vidas.

Por fim, ao David e Rita, por serem uma importante peça no meu percurso académico, mas mais do que isto, por me enriquecerem enquanto pessoa, aluno e por serem especiais na minha passagem por esta “nossa” Coimbra.

Bibliografía

1. Harb SC, Griffin BP. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep.* 2017; 19(8):73.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022; 43(7):561–632.
3. Hirji SA, Cote CL, Javadikasgari H, Malarczyk A, McGurk S, Kaneko T. Atrial functional versus ventricular functional mitral regurgitation: Prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 164(6):1808-1815.
4. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial? *J Echocardiogr.* 2020; 18(1):1-8.
5. Flachskampf FA. Atrial functional mitral regurgitation: Insufficiently understood and recognized. *Adv Clin Exp Med.* 2022; 31(11):1177-1181.
6. Delgado V, Ajmone Marsan N, Bax JJ. Characterizing mitral regurgitation in a contemporary population: prognostic implications. *Eur Heart J.* 2019; 40(27):2203-2205.
7. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Medical Sciences.* 2022; 10(2):32.
8. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(12):853–864.
9. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. A new disease entity: Atrial functional mitral regurgitation. *J Cardiol.* 2021; 77(6):565-569.
10. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circulation Journal.* 2018; 82(5):1451–1458.
11. Otsuji Y, Kumano-hoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(10):1651-1656.

12. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(14):1474–1481.
13. Reddy ST, Belden W, Doyle M, Thompson DV, Williams R, Yamrozik J, et al. Mitral regurgitation recovery and atrial reverse remodeling following pulmonary vein isolation procedure in patients with atrial fibrillation: A clinical observation proof-of-concept cardiac MRI study. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2013; 37(3):307–315.
14. Shibata T, Takahashi Y, Fujii H, Morisaki A, Abe Y. Surgical considerations for atrial functional regurgitation of the mitral and tricuspid valves based on the etiological mechanism. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 69(7):1041-1049.
15. Sherif MA, Paranskaya L, Yucel S, Kische S, Thiele O, D'Ancona G, et al. MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Neth Heart J*. 2017; 25(2):125-130.
16. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of medicine*. 2011; 364(15):1395–1406.
17. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(24):2969–2979.
18. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, et al. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2023.
19. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(24):2297–2306.
20. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):620-624.
21. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(4):307-332.

22. Laschinger JC, Ibrahim NG, Zuckerman BD. Mitral Valve Academic Research Consortium Consensus Report: The U.S. Food and Drug Administration Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(3):322-323.
23. Yoon SH, Makar M, Kar S, Chakravarty T, Oakley L, Sekhon N, et al. Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair According to Mitral Regurgitation Etiology and Cardiac Remodeling. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2022;15(17):1711–1722.
24. Popolo Rubbio A, Testa L, Grasso C, Sisinni A, Tusa M, Agricola E, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in atrial functional mitral regurgitation: insights from the multi-center MITRA-TUNE registry. *Int J Cardiol*. 2022; 349:39–45.
25. Yoshida J, Ikenaga H, Nagaura T, Utsunomiya H, Kawai M, Makar M, et al. Impact of percutaneous edge-to-edge repair in patients with atrial functional mitral regurgitation. *Circulation Journal*. 2021; 85(7):1001–1010.
26. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(3):820-835.
27. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR Jr, Stebbins A, et al. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(19):2315-2327.
28. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(6):715–731.
29. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(22):2425-2436.
30. Barth S, Hautmann MB, Muñoz Pérez C, Kerber S, Kikec J, Zacher M, et al. Functional and hemodynamic result with the PASCAL Ace percutaneous mitral valve repair: A single-center experience. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2022; 65:8–14.
31. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(14):1474–1481.
32. Rottländer D, Golabkesh M, Degen H, Ögütcü A, Saal M, Haude M. Mitral valve edge-to-edge repair versus indirect mitral valve annuloplasty in atrial functional mitral

- regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2022; 99(6):1839–1847.
33. Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, Kar S, Kapadia SR, Reed GW, et al. Implications of Atrial Fibrillation on the Mechanisms of Mitral Regurgitation and response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021; 14(4): e010300.
 34. Benito-González T, Carrasco-Chinchilla F, Estévez-Loureiro R, Pascual I, Arzamendi D, Garrote-Coloma C, et al. Clinical and echocardiographic outcomes of transcatheter mitral valve repair in atrial functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2021; 345:29–35.
 35. Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, von Bardeleben RS. Complications Following MitraClip Implantation. *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23(9):131.
 36. Lo KB, Dayanand S, Ram P, Dayanand P, Slipczuk LN, Figueredo VM, et al. Interrelationship Between Kidney Function and Percutaneous Mitral Valve Interventions: A Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 15(2):76–82.
 37. Kaneko H, Neuss M, Schau T, Weissenborn J, Butter C. Interaction between renal function and percutaneous edge-to-edge mitral valve repair using MitraClip. *J Cardiol.* 2017; 69(2):476–482.
 38. Wang A, Sangli C, Lim S, Ailawadi G, Kar S, Herrmann HC, et al. Evaluation of renal function before and after percutaneous mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(1):e001349.