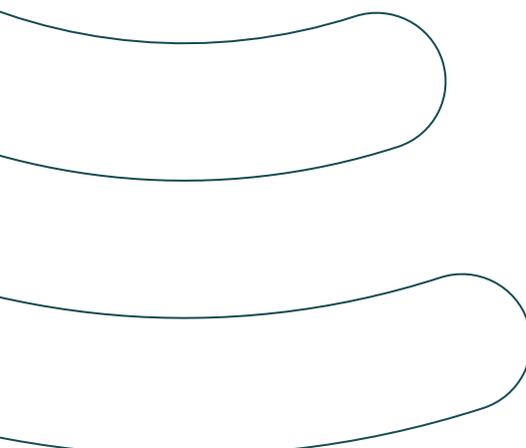




ALERTAS DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

**MITRACLIP® PARA INSUFICIÊNCIA MITRAL
GRAVE EM PACIENTES DE ALTO RISCO CIRÚRGICO**



VOLUME 3 – Nº 2 – OUTUBRO/2017



2018 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem – v. 4, n. 2, out. 2017 – versão eletrônica

O *Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico* - periódico da Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – é uma publicação quadrimestral de caráter científico e acesso livre, editada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE do Ministério da Saúde do Brasil.

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito – Ministério da Saúde
Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza – DGITS/SCTIE/MS
Ávila Teixeira Vidal – DGITS/SCTIE/MS
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – DGITS/SCTIE/MS
Thais Conceição Borges – DGITS/SCTIE/MS

Elaboradores

Carlos Magliano – NATS/INC
Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Comitê Editorial

Alexandre Lemgruber – OPAS/OMS
Aline do Nascimento – NATS/INC
Augusto Afonso Guerra Junior – CCATES/UFMG
Daniel Savignon Marinho – CDTS/Fiocruz
Erika Aragão – PECS/ISC/UFBA
Evelinda Marramon Trindade – NATS – HC/FMUSP
Jorge Otávio Maia Barreto – EFG/Fiocruz
Marisa da Silva Santos – NATS/INC
Maurício Gomes Pereira – FS/UnB
Patrícia Medeiros de Sousa – FAR/UnB
Rosimary Terezinha de Almeida – COPPE/UFRJ

Projeto gráfico

Erika Freitas Pacheco Pereira – DGITS/SCTIE/MS

Revisão de texto e editoração

Eliana Carlan – CGGC/DECIT/SCTIE/MS
Jéssica Alves Rippel – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

Contatos

Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: mht.conitec@saude.gov.br
Site: <http://conitec.gov.br>

OS 0312/2018

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

MITRACLIP® PARA INSUFICIÊNCIA MITRAL GRAVE EM PACIENTES DE ALTO RISCO CIRÚRGICO

APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) e novas (em fase de aprovação ou recém-aprovadas por agências reguladoras) no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

TECNOLOGIA ANALISADA

O MitraClip® (Abbott Vascular, Menlo Park, CA) é um método percutâneo de tratamento da insuficiência mitral, ou seja, sem a necessidade de esternotomia ou circulação extracorpórea, inerentes ao tratamento padrão da cirurgia.

MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes bases de dados: Medline via PubMed^{1,2} e Lilacs via Bireme³ em busca de ensaios clínicos randomizados. Também foram consultados o Cortellis TM da Thomson Reuters⁴ e os registros de ensaios clínicos concluídos e em andamento por meio do sítio eletrônico ClinicalTrials⁵ utilizando-se apenas o termo “mitraclip”, sem a utilização de desfechos ou população no intuito de aumentar a sensibilidade da busca inicial. Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes instituições: Anvisa¹, European Medicines Agency – EMA⁶ e Food and Drug Administration – FDA⁷.

POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com insuficiência mitral grave. Subgrupos: pacientes com alto risco cirúrgico, regurgitação primária (degenerativa) e regurgitação secundária (funcional).

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

A insuficiência mitral (IM) ou regurgitação mitral é caracterizada pelo refluxo de sangue para o átrio esquerdo durante a sístole ventricular. Pode ser classificada em primária ou degenerativa, quando existem anormalidades estruturais da valva (folhetos, ânulo, cordas tendíneas ou músculos papilares); e como funcional ou secundária quando a regurgitação ocorre secundária à dilatação do ventrículo esquerdo⁸.

Dentre as causas primárias, destacam-se a febre reumática, o prolapso valvar mitral, a endocardite infecciosa, traumas e as deformidades congênitas. As etiologias secundárias estão relacionadas à dilatação ventricular esquerda, como na insuficiência aórtica ou nas miocardiopatias. A IM secundária tem pior prognóstico por associar-se a outras doenças⁸.

A IM incide em homens e mulheres com a mesma frequência. Estima-se a prevalência de IM moderada ou grave em cerca de 2% da população, sendo mais prevalente em idosos, quando passa a ser uma condição comum, afetando 10% das pessoas acima de 74 anos⁸.

O tratamento padrão para a IM grave sintomática é a cirurgia valvar. O cirurgião pode reparar a valva, procedimento conhecido como plastia ou substituí-la por uma prótese. O procedimento percutâneo através do Mitraclip[®] apresenta-se como uma nova opção, principalmente para os pacientes com elevado risco cirúrgico⁸.

EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)^a PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?

Não há PCDT publicado em relação ao tratamento percutâneo da insuficiência mitral.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O dispositivo Mitraclip[®], através do acesso femoral, chega ao átrio esquerdo por meio de uma punção transeptal. As extremidades livres dos folhetos da valva mitral são clipadas, criando um duplo orifício e reduzindo o volume regurgitante. O procedimento é guiado através da ecocardiografia transesofágica (ETE), e se a insuficiência mitral não for controlada de maneira satisfatória, um segundo clipe pode ser utilizado, ou o clipe pode ser removido sem aparente dano do folheto⁸.

LIMITAÇÕES DE USO

Para utilização do Mitraclip são necessários/recomendados:

- 1) Sala de hemodinâmica/Equipe de hemodinâmica habilitada;
- 2) Centro cirúrgico/Equipe cirúrgica para lidar com potenciais complicações;
- 3) Ecocardiograma transesofágico/Ecocardiografista habilitado;
- 4) Anatomia valvar favorável ao procedimento;
- 5) Expectativa de vida razoável;
- 6) Pacientes devem tolerar a anticoagulação necessária ao procedimento;
- 7) Pacientes devem tolerar a antiagregação plaquetária do pós procedimento;
- 8) Ausência de vegetação/endocardite em valva mitral;
- 9) Ausência de trombos em veias femorais, veia cava inferior ou intracardíaco.

REGISTRO DA TECNOLOGIA NO MUNDO

Trata-se de uma tecnologia nova em fase de adoção, pois já possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Aprovado para utilização no Brasil sob o número 25351.099555/2013-99, publicado no diário oficial em 24 de março de 2014.

Também aprovado pelo CE Mark em 2008 e pelo FDA em 2013, o Mitraclip[®] foi aprovado para uso restrito nos casos de regurgitação mitral degenerativa moderada à grave ou grave, em pacientes sintomáticos e com risco cirúrgico considerado proibitivo⁹.

^a Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde

PESQUISA CLÍNICA^b

Para coletar informações sobre eficácia e segurança do dispositivo, foram selecionados ensaios clínicos randomizados, concluídos e em andamento.

Estudos concluídos

Embora muitas intervenções percutâneas estejam em desenvolvimento, apenas duas encontram-se atualmente disponíveis no mercado internacional: MitraClip® e Carillon®. A MitraClip®, única aprovada pelo FDA e pela Anvisa, possui uma base de evidências mais desenvolvida, embora ainda limitada, com apenas um ensaio clínico randomizado, o EVEREST II.10

EVEREST II - análise de qualidade

O EVEREST II foi precedido pelo EVEREST I,¹¹ estudo multicêntrico fase I^c que avaliou a segurança e viabilidade do implante do MitraClip® em 47 pacientes com IM moderada ou grave (3/4+). Em todos os pacientes foi possível a criação do duplo orifício e 34 (74%) pacientes receberam alta hospitalar com refluxo igual ou menor do que 2+.

O EVEREST II.10 foi o primeiro estudo controlado randomizado desenhado para avaliar a segurança e eficácia do MitraClip® em relação à cirurgia convencional. Foram randomizados 279 pacientes com IM moderada ou grave, na razão 2:1 para correção percutânea ou cirurgia de reparo ou troca valvar.

O ensaio foi realizado em 37 locais nos Estados Unidos e Canadá, todos obrigatoriamente com experiência em intervenções percutâneas, perfurações transeptais, e cirurgia da válvula mitral, fatores que podem limitar a generalização do estudo (validação externa).

A randomização e a alocação foram adequadas, realizadas através de um sistema de resposta interativa. A média de idade dos pacientes foi de 67,3 anos para o grupo percutâneo e 65,7 anos no grupo cirúrgico. Pacientes no grupo percutâneo apresentavam mais insuficiência cardíaca congestiva, sem outras diferenças significativas entre os dois grupos. Não houve cegamento dos médicos ou dos pacientes, gerando um risco de viés principalmente para os desfechos de qualidade de vida.

O seguimento dos pacientes foi adequado, as taxas de participação ainda eram elevadas em 24 meses, sendo 93% para o grupo percutâneo e 87% para o grupo da cirurgia. A análise dos resultados foi realizada com a “intenção de tratar”.

Não está claro se os grupos receberam intervenções adicionais equivalentes, como o tipo e a dose da medicação. Essa pode ser uma importante fonte de viés.

O grupo cirúrgico envolveu várias técnicas e os resultados não foram estratificados por tipo cirúrgico. A substituição da válvula mitral foi realizada em 14% dos pacientes cirúrgicos e reparação nos 86% restantes. Dos pacientes de reparação, 55% foram submetidos à ressecção do folheto e anuloplastia, 23% foram submetidos à anuloplastia isolada, 20% foram submetidos à reparação de cordas tendíneas com anuloplastia, e 1% foram submetidos a um método não especificado de reparação folheto. As análises de subgrupos não foram determinadas a priori, o que poderia influenciar fortemente os resultados, uma vez que foram relatados de forma oportunista. A intervenção, na análise de subgrupo, demonstrou maior potencial de benefício em pacientes de alto risco, mas a seleção utilizou como critério de inclusão candidatos adequados para a cirurgia, portanto os resultados não podem ser generalizados.

^b Qualquer investigação em seres humanos destinada a verificar os efeitos de um ou mais medicamentos no organismo, identificar seus efeitos indesejáveis, avaliando assim sua segurança e eficácia.

^c Estudos Fase 1 são estudos realizados em pequenos grupos de pessoas (20 a 100), em geral saudáveis. Estas pesquisas buscam estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético do novo princípio ativo e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de cirurgia para correção da valva mitral e livre de IM moderada ou grave após 12 meses. Em um ano, as taxas de desfecho primário de eficácia foram de 55% no grupo percutâneo e de 73% no grupo cirúrgico ($p = 0,007$).

O desfecho primário de segurança foi o composto de eventos adversos importantes em 30 dias (morte, infarto agudo do miocárdio, reoperação por regurgitação mitral, cirurgia cardiovascular não eletiva por evento adverso do tratamento, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, infecção profunda de ferida, ventilação mecânica por mais de 48 horas, complicação gastrointestinal com necessidade de cirurgia, fibrilação atrial permanente, septicemia e transfusão de dois ou mais unidades de sangue). Os eventos adversos maiores ocorreram em 15% dos pacientes do grupo percutâneo contra 48% do grupo cirúrgico em 30 dias ($p < 0,001$).

Em 12 meses, ambos os grupos tiveram melhora no tamanho ventricular, na classe funcional e na qualidade de vida, quando comparado com as características basais. O procedimento percutâneo foi menos efetivo em reduzir a IM. Em relação à segurança, o MitraClip® foi melhor, com sua superioridade explicada pelo maior número de pacientes do grupo cirúrgico que necessitaram de transfusão sanguínea e ventilação mecânica por tempo superior a 48 horas. O Quadro 1 resume os principais resultados de um ano do estudo EVEREST II.

QUADRO 1 – DESFECHOS APÓS O ACOMPANHAMENTO DE UM ANO, ESTUDO EVEREST II

	MitraClip®	Cirurgia	Valor de p
Número de participantes	184	95	NA
Desfecho primário: livres de morte, cirurgia mitral, reoperação ou IM 3/4 +	100 (55%)	65 (73%)	0,07
Morte	11 (6%)	5 (6%)	1,0
Cirurgia para disfunção mitral	37 (20%)	2 (2,2%)	< 0,001
IM 3 ou 4 +	38 (21%)	18 (20%)	1,0
CF III ou IV	(2%)	(13%)	0,002
Morte em 30 dias	2 (1%)	2 (2%)	0,89
Cirurgia de emergência por evento adverso	4 (2%)	4 (4%)	0,57
Ventilação mecânica por mais de 48 horas	0	4%	0,02
Transfusão de dois ou mais unidades	24 (13%)	42 (45%)	< 0,001

Fonte: Elaboração própria.

Foram publicados os resultados de cinco anos do EVEREST II. 12 Randomizados 184 pacientes para o Mitraclip, 178 receberam o dispositivo, 59 receberam dois clips, em 17 não foi possível o implante. Dez pacientes necessitaram de cirurgia posterior ao implante devido à perda de fixação e, um paciente, devido à estenose mitral causada pelo procedimento. Randomizados 95 pacientes para a cirurgia, 80 foram operados, 24 excluídos da análise (Quadro 2).

QUADRO 2 – DESFECHOS APÓS O ACOMPANHAMENTO DE CINCO ANOS, ESTUDO EVEREST II

	MitraClip®	Cirurgia	Valor de p
Número de participantes	184 (analisados 154)	95	NA
Morte	32 (20,8%)	(analisados 56)	0,36
Reoperação	43 (27,9%)	15 (26,8%)	0,003
IM 3 ou 4 +	19 (12,3%)	5 (8,9%)	0,02

Fonte: Elaboração própria.

Mitraclip® em pacientes inoperáveis

O estudo EVEREST II incluiu dois braços com pacientes de alto risco, o “EVEREST II High- Risk Registry” (EVEREST II HRR),¹³ que acompanhou 78 pacientes entre 2007 e 2008, e o “EVEREST II REALISM HR Continued Access Study High-Risk”,¹⁴ com 273 pacientes, entre 2009 e 2012. Os dados de 327 (93,2%) pacientes estavam disponíveis em relação a um ano de acompanhamento.

Alto risco operatório foi definido como um risco de mortalidade operatória superior a 12% pelo critério da Sociedade Americana de Cirurgiões de Tórax (STS) ou pela estimativa do cirurgião copesquisador. Os seguintes critérios foram utilizados: aorta em porcelana, ateroma móvel na aorta ascendente, pós-radiação de mediastino, regurgitação mitral funcional com fração de ejeção (FEVE) < 40%, idade de 75 anos ou mais com FEVE < 40%, esternotomia anterior com enxerto vascular patente, duas cirurgias torácicas prévias, cirrose hepática, ou três dos seguintes critérios STS de alto risco: nível de creatinina > 2,5 mg/dl, cirurgia torácica anterior, idade superior a 75 anos, ou FEVE < 35%.

O grupo comparador foi composto de pacientes que, por diferentes motivos, não realizaram nenhum tratamento invasivo. O Quadro 3 resume os resultados.

QUADRO 3 – DESFECHOS DO ESTUDO EVEREST II HIGH RISK REGISTRY, 2007 E 2008

	MitraClip®	Tratamento Clínico	p
Morte em 30 dias	7,7%	8,3%	NS
Sobrevida 12 meses	76%	55%	0,047
Necessidade de cirurgia	0%	14%	

Fonte: Elaboração própria.

Evidência clínica da Mitraclip® na IM funcional

A IM funcional está associada a um pior prognóstico do que a IM degenerativa⁸.

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados em pacientes com IM funcional. Uma recente revisão sistemática com estudos observacionais, publicada em 2015¹⁵, avaliou os resultados do uso do MitraClip® em pacientes com IM funcional, acompanhados por um tempo médio de nove meses. As características da população estão resumidas no Quadro 4, os principais achados relacionados a eficácia do procedimento no Quadro 5 e os achados relacionados à segurança no Quadro 6.

Nos estudos observacionais, houve significativa melhora com o tratamento percutâneo: redução dos volumes cavitários, melhora na classe funcional, no teste de caminhada e no grau de regurgitação mitral. O procedimento é relativamente seguro, sendo notório o elevado percentual de injúria renal (Quadro 6).

QUADRO 4 – CARACTERÍSTICA DA POPULAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA (IM FUNCIONAL), 2015

Número de pacientes	875
Número de estudos	9
Número médio de clips por paciente	1,48
Tempo médio de acompanhamento	9 meses
Média de idade	71 anos
Sexo feminino	34%
Origem isquêmica	70%
Fração de ejeção média	34%

Fonte: Elaboração própria.

QUADRO 5 – DESFECHOS DE EFICÁCIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA (IM FUNCIONAL), 2015

Aumento médio no teste de caminhada de seis minutos	100 metros
Classe funcional III ou IV antes do procedimento	90%
Classe funcional III ou IV após o procedimento	19%
IM moderada a grave antes do procedimento	95%
IM moderada a grave após o procedimento	11%
Média do aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE)	4%
Média da redução do volume diastólico final do VE	25 ml
Média da redução do volume sistólico final do VE	22 ml
Média da redução na pressão sistólica da artéria pulmonar	12 mmHg
Média de redução do volume do AE	40 ml

Fonte: Elaboração própria.

QUADRO 6 – DESFECHOS DE SEGURANÇA DA REVISÃO SISTEMÁTICA (IM FUNCIONAL), 2015

Mortalidade hospitalar	0,9%
Mortalidade global de um ano	17%
Internação por insuficiência cardíaca em um ano	26%
Reintervenção em um ano	0,5%
Insuficiência renal aguda	11,3%

Fonte: Elaboração própria.

ESTUDOS EM ANDAMENTO

Foram identificados dois estudos em andamento. O estudo COAPT (NCT01626079), ainda recrutando, está selecionando pacientes com IM funcional moderada à grave ou grave, sintomáticos, considerados inaptos à cirurgia. Os pacientes, estimativa de 610, serão randomizados para Mitraclip® ou tratamento padrão. Estudo com término programado para 2014¹⁶.

O segundo estudo, RESHAPE-HF (NCT02444338) também randomizou pacientes com IM funcional e tem como comparador o tratamento padrão. Os resultados, inicialmente programados para 2015, foram adiados devido ao lento recrutamento, expectativa de término em 2017¹⁷.

Os resultados destes dois estudos podem impactar significativamente a indicação do Mitraclip® nos pacientes com IM funcional.

PANORAMA DA TECNOLOGIA

QUADRO 7 – PONTOS FORTES E FRACOS DA TECNOLOGIA

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> - O dispositivo melhora a classe funcional - É seguro em relação à cirurgia - Não necessita de esternotomia - Não necessita de circulação extracorpórea - Os desfechos avaliados nos estudos são desfechos importantes clinicamente para os pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> - Há necessidade de equipe experiente em procedimentos hemodinâmicos, cirurgia cardíaca e ecocardiografia (validação externa limitada, custos de implementação e riscos na curva de aprendizado) - Possui custo elevado em relação à cirurgia - Não há evidências de boa qualidade para IM funcional - Possui apenas um ensaio clínico randomizado comparando o MitraClip® com a cirurgia - O estudo base foi patrocinado pelo fabricante

Fonte: Elaboração própria.

REFERÊNCIAS

- 1 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Registros e autorizações, medicamentos**. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 2 NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. [Site]. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 3 CENTRO LATINO-AMERICANO E DO CARIBE DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. [Site]. 2017. Disponível em: <<http://lilacs.bvsalud.org/>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 4 CLARIVATE ANALYTICS CORTELLIS. [Site]. 2017. Disponível em: <<http://www.cortellis.com>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 5 CLINICAL TRIALS. [Site]. 2017a. Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 6 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. [Site]. 2017. Disponível em: <www.ema.europa.eu/ema/>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 7 ADMINISTRATION, U. S. F. A. D. [Site]. 2017. Disponível em: <<http://www.fda.gov/>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 8 TARASOUTCHI, F. et al. Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011: I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 97, n. 5, p. 1–67, 2011. Suppl. 1.
- 9 MEDSCAPE. [Site]. 2017. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/813216>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 10 MAURI, L. et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evalue mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. **American heart journal**, St. Louis, v. 160, n. 1, p. 23–29, 2010.
- 11 FELDMAN, T. et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the Everest Phase I Clinical Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 46, n. 11, p. 2134–2140, 2005.
- 12 MAURI, L. et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 62, n. 4, p. 317–328, 2013.
- 13 GLOWER, D. D. et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the Everest II study. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 64, n. 2, p. 172–181, 2014.
- 14 FELDMAN, T. et al. Everest II Realism: a continued access study to evaluate the safety and effectiveness of the mitraclip device: analysis of results through 1 year. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 65, n. 10, p. A1983, 2015.
- 15 D'ASCENZO, F. et al. Meta-analysis of the usefulness of Mitraclip in patients with functional mitral regurgitation. **The American journal of cardiology**, New York, v. 116, n. 2, p. 325–331, 2015.
- 16 CLINICALTRIALS.GOV. **Find:** mitraclip. 2017b. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626079?term=mitraclip&draw=1&rank=2>>. Acesso em: 22 set. 2017.
- 17 CLINICALTRIALS.GOV. **Find:** Mitraclip. 2017c. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444338?term=mitraclip&draw=2&rank=13>>. Acesso em: 22 set. 2017.

DISQUE SAÚDE

136

Ouvidoria Geral do SUS.
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

