



MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

FELIPE ABATTI SPADINI

CIRURGIA VALVAR MITRAL MINIMAMENTE INVASIVA *VERSUS*
CONVENCIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

PORTO ALEGRE
2024



MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

FELIPE ABATTI SPADINI

CIRURGIA VALVAR MITRAL MINIMAMENTE INVASIVA *VERSUS*
CONVENCIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientadora: Prof^a. Dra Adriana Silveira de Almeida

Coorientador: Prof. Dr Fernando Anschau

Coorientadora: Prof^a. Dra Luciane Kopittke

PORTO ALEGRE
2024



MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

Banca Examinadora

Prof^a. Dra Estefânia Inez Wittke

Prof^a. Dra Mônica Vinhas de Souza

Prof. Dr André Prato Schmidt

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| RESUMO..... | 9 |
| INTRODUÇÃO | 11 |
| 1 OBJETIVOS | 13 |
| 1.1 OBJETIVO GERAL..... | 13 |
| 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 13 |
| 1.2.1 Primários | 13 |
| 1.2.2 Secundários | 13 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 15 |
| 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 16 |
| 4 METODOLOGIA..... | 20 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO | 20 |
| 4.2 QUESTÃO DE PESQUISA | 20 |
| 4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA..... | 20 |
| 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO | 20 |
| 4.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO | 21 |
| 4.6 COLETA DE DADOS (SELEÇÃO E CODIFICAÇÃO) | 21 |
| 4.7 RISCO DE VIESES DOS ESTUDOS - ROB 2 | 22 |
| 4.8 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA - GRADE | 22 |
| 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 23 |
| 5 ASPECTOS ÉTICOS..... | 25 |
| 6 RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA | 26 |
| 7 IMPACTOS ACADÊMICOS E SOCIAIS DO PROJETO..... | 27 |
| 8 RESULTADOS | 28 |
| 8.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 28 |
| 8.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... | 30 |
| 8.3 AVALIAÇÃO DOS RISCOS DE VIÉS - ROB2 | 32 |
| 8.4 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CONJUNTO FINAL DA EVIDÊNCIA - GRADE | 34 |
| 8.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS DESFECHOS | 37 |
| 8.5.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS..... | 37 |
| 8.5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS..... | 39 |
| 8.5.2.1 VARIÁVEIS OPERATÓRIAS..... | 39 |
| 8.5.2.2 DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS..... | 41 |
| 8.6 ANÁLISE DE SUBGRUPOS..... | 45 |
| 8.6.1 TEMPO DE INTERNAÇÃO EM UTI..... | 45 |
| 8.6.2 TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR..... | 46 |
| 8.6.3 TEMPO DE CLAMP AÓRTICO..... | 48 |
| 8.6.4 TEMPO DE CIRCULAÇÃO-EXTRACORPÓREA..... | 48 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 8.7 | ANÁLISE POR EXCLUSÃO DE <i>OUTLIERS</i> | 51 |
| 9 | DISCUSSÃO | 54 |
| 9.1 | MORTALIDADE..... | 55 |
| 9.2 | MEDIASTINITE | 55 |
| 9.3 | INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA | 56 |
| 9.4 | TEMPOS CIRÚRGICOS..... | 56 |
| 9.5 | DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO..... | 57 |
| 9.6 | TEMPO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA | 59 |
| 9.7 | REOPERAÇÃO POR SANGRAMENTO | 59 |
| 9.8 | COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES..... | 60 |
| 10 | LIMITAÇÕES | 62 |
| 11 | CONCLUSÃO | 63 |
| | REFERÊNCIAS | 64 |
| 12 | PROTOCOLO TÉCNICO ASSISTENCIAL | 69 |
| 13 | ARTIGO ACADÊMICO | 82 |
| | ANEXOS | 118 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PRISMA STATEMENT..... | 29 |
| FIGURA 2. RISK OF BIAS GRAPH (ROB-2) | 32 |
| FIGURA 3. META-ANÁLISE MORTALIDADE PERIOPERATÓRIA | 38 |
| FIGURA 4. META-ANÁLISE INCIDÊNCIA DE MEDIASTINITE | 38 |
| FIGURA 5. META-ANÁLISE INCIDÊNCIA DE IRA | 39 |
| FIGURA 6. META-ANÁLISE CONSIDERANDO OS TEMPOS DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA | 40 |
| FIGURA 7. META-ANÁLISE CONSIDERANDO OS TEMPOS DE CLAMP | 40 |
| FIGURA 8. META-ANÁLISE CONSIDERANDO OS TEMPOS DE PROCEDIMENTO | 41 |
| FIGURA 9. META-ANÁLISE CONSIDERANDO OS TEMPOS DE PERMANÊNCIA EM UTI | 41 |
| FIGURA 10. META-ANÁLISE CONSIDERANDO OS TEMPOS DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR | 42 |
| FIGURA 11. META-ANÁLISE CONSIDERANDO OS TEMPOS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA | 43 |
| FIGURA 12. META-ANÁLISE INCIDÊNCIA DE TRANSFUSÃO DE HEMODERIVADOS | 43 |
| FIGURA 13. META-ANÁLISE REOPERAÇÃO POR SANGRAMENTO | 44 |
| FIGURA 14. META-ANÁLISE INCIDÊNCIA DE IAM..... | 45 |
| FIGURA 15. META-ANÁLISE INCIDÊNCIA DE AVE | 46 |
| FIGURA 16. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE PERMANÊNCIA EM UTI E ABORDAGEM CIRÚRGICA | 47 |
| FIGURA 17. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR E ABORDAGEM CIRÚRGICA | 48 |
| FIGURA 18. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR E FAIXA ETÁRIA | 49 |
| FIGURA 19. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE CLAMP E ABORDAGEM CIRÚRGICA | 49 |
| FIGURA 20. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE CLAMP E FAIXA ETÁRIA | 50 |
| FIGURA 21. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E ABORDAGEM CIRÚRGICA | 52 |
| FIGURA 22. ANÁLISE DE SUBGRUPOS CONSIDERANDO TEMPO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E FAIXA ETÁRIA | 52 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | |
|--|-----------|
| TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE | 31 |
| TABELA 2. <i>RISK OF BIAS SUMMARY</i> (ROB-2) | 33 |
| TABELA 3. SUMÁRIO DE RESULTADOS DA GRADUAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE) ... | 35 |
| TABELA 4. SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS DESFECHOS | 54 |

LISTA DE ABREVIações

AVE – Acidente Vascular Encefálico
CEC – Circulação Extracorpórea
CMVS – Cirurgia Convencional da Valva Mitral
ECR – Ensaio(s) Clínico(s) Randomizado(s)
FA – Fibrilação Atrial
GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HNSC – Hospital Nossa Senhora da Conceição
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IC – Intervalo de Confiança
IRA – Insuficiência Renal Aguda
MD – *Mean difference*
MIMVS – Cirurgia Minimamente Invasiva da Valva Mitral
OR – *Odds Ratio*
RoB2 – *Risk of Bias 2*
RR – Risco Relativo
SD – *Standard Deviation*
SUS – Sistema Único de Saúde
TOI – Tamanho Ótimo da Informação
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
VM – Ventilação Mecânica

RESUMO

Objetivo: Avaliar os benefícios potenciais da cirurgia valvar mitral minimamente invasiva (MIMVS) em comparação com cirurgia convencional (CMVR), examinando os resultados de curto prazo, com a finalidade de elaboração de um protocolo assistencial para atendimento a pacientes com patologias mitrais cirúrgicas no Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

Métodos: Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR), comparando cirurgia valvar mitral minimamente invasiva (MIMVS) com convencional (CMVS), através das bases de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS e SciELO, além de busca em bancos de dados *on-line* de pesquisa clínica e bases de literatura cinzenta, em pacientes adultos e sem restrição de data. Os dados foram analisados utilizando meta-análise padrão, com risco relativo (RR) Mantel-Haenszel (MH) ou diferença ponderada das médias (MD) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para avaliar risco de vieses e a qualidade da evidência, foram utilizadas as ferramentas RoB 2 e GRADE. Análises de sensibilidade foram realizadas para explorar as razões da heterogeneidade, quando existentes.

Resultados: Foram incluídos 9 estudos, com um total de 1.248 pacientes. Para a comparação entre MIMVS e CMVS, o risco de vieses dos estudos foi considerado baixo na maioria dos domínios e a qualidade da certeza da evidência variou de moderada a alta. Houve uma tendência à redução na mortalidade para MIMVS, porém sem significância estatística entre as técnicas de cirurgia valvar mitral (RR = 0,82; IC95% = 0,37 a 1,81; $p = 0,62$). Apesar de tempos cirúrgicos mais longos, incluindo tempo de circulação extracorpórea (CEC) e de *clamp* aórtico, as técnicas minimamente invasivas determinaram redução estatisticamente significativa de mediastinite (RR = 0,47; IC95% = 0,22 a 1,00; $I^2 = 0\%$) e nos tempos de internação hospitalar (RR = -2,01; IC95% = -3,09 a -0,92; $I^2 = 96\%$), de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) (RR = -0,76; IC95% = -1,43 a -0,10; $I^2 = 99\%$) e de ventilação mecânica (RR = -9,81; IC95% = -19,43 a -0,19; $I^2 = 99\%$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas para eventos cardiovasculares, insuficiência renal aguda, reoperação por sangramento e necessidade de transfusão sanguínea.

Conclusão: MIMVS parece ser uma excelente alternativa para cirurgia valvar mitral, com redução da mortalidade, embora não significativa estatisticamente, diminuindo mediastinite e tempos de permanência hospitalar, de UTI e de ventilação mecânica. Apesar dos tempos maiores de CEC e *clamp* aórtico, esses não foram traduzidos clinicamente. Os dados permitem a confecção de Protocolo Assistencial no HNSC.

Ética e divulgação: A aprovação ética não foi necessária porque não são coletados dados primários. Os resultados serão apresentados ao Serviço de Cirurgia Cardiovascular e Direção do Hospital Nossa Senhora da Conceição, além de divulgação em conferências médicas ou em revistas científicas.

Número de registro do Prospero: CRD42022321939.

Palavras-chave: valva mitral; procedimentos cirúrgicos cardiovasculares; procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the potential benefits of minimally invasive mitral valve surgery (MIMVS) compared to conventional mitral valve surgery (CMVS) by examining short-term outcomes, with the goal of developing an institutional protocol for treating patients with surgical mitral valve pathologies at Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

Methods: Systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing MIMVS with CMVS. The review included studies from the PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, and SciELO databases, as well as searches in online clinical research databases and gray literature, involving adult patients with no date restrictions. Data were analyzed using standard meta-analysis methods, with Mantel-Haenszel (MH) relative risk (RR) or weighted mean difference (MD) and 95% confidence intervals (CI). To assess the risk of biases and the quality of evidence, the RoB 2 and GRADE tools were used. Sensitivity analyses were conducted to explore the reasons for heterogeneity when present.

Results: Nine studies (1,248 patients) were included. In the comparison between MIMVS and CMVS, the studies' risk of bias was considered low in most domains, and the quality of evidence ranged from moderate to high. There was a trend toward reduced mortality for MIMVS, but no statistically significant difference was found between the mitral valve surgery techniques (RR = 0.82; 95% CI = 0.37 to 1.81; $p = 0.62$). Despite longer surgical times, including cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamp times, minimally invasive techniques resulted in a statistically significant reduction in mediastinitis (RR = 0.47; 95% CI = 0.22 to 1.00; $I^2 = 0\%$) and in hospital stay duration (RR = -2.01; 95% CI = -3.09 to -0.92; $I^2 = 96\%$), intensive care unit (ICU) stay (RR = -0.76; 95% CI = -1.43 to -0.10; $I^2 = 99\%$), and mechanical ventilation time (RR = -9.81; 95% CI = -19.43 to -0.19; $I^2 = 99\%$). No statistically significant differences were found between the two techniques for stroke, myocardial infarction, acute kidney injury, reoperation for bleeding, or the need for blood transfusion.

Conclusion: MIMVS appears to be an excellent alternative to mitral valve surgery, with a reduction in mortality, although not statistically significant, and a decrease in mediastinitis, as well as shorter hospital stays, ICU stays, and mechanical ventilation times. Despite the longer CPB and aortic clamp times, these did not translate clinically. The data support the development of a Clinical Care Protocol at HNSC.

Ethics and Dissemination: Ethical approval is not required as no primary data were collected. The results will be presented to the Cardiovascular Surgery Service and the Management of Hospital Nossa Senhora da Conceição, and will be disseminated in medical conferences or scientific journals.

PROSPERO Registration Number: CRD42022321939.

Keywords: mitral valve; cardiovascular surgical procedures; minimally invasive surgical procedures.

INTRODUÇÃO

As doenças valvares do coração afetam milhares de pessoas mundialmente, impactando enormemente na perda de função, na qualidade de vida e na mortalidade¹. Habitualmente, o tratamento da maioria das valvopatias avançadas é cirúrgico. No Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)², o implante de prótese valvar é a segunda cirurgia cardiovascular de alta complexidade mais realizada no país nos últimos 10 anos, perfazendo um total de 17,4% de todos os casos, o que demonstra a importância e a alta prevalência dessas patologias.

Dentre as valvopatias, as doenças da valva mitral podem ter causas reumáticas, infecciosas, congênitas ou degenerativas³. A doença degenerativa é a principal causa de doença valvar mitral em países desenvolvidos, sendo responsável por 883.000 anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, ou *Disability Adjusted Life Years* - DALYs (IC95%= 754.000 a 1.090.000) e 34.200 mortes (IC95% = 28.300 a 43.300) em 2019. Já, em países em desenvolvimento, a doença reumática é a mais incidente.⁴ Com o aumento da longevidade da população, os altos custos inerentes a potenciais intervenções de alta complexidade merecem devida atenção.

Nesse cenário, a cirurgia de troca valvar mitral por esternotomia mediana tem sido estabelecida como abordagem cirúrgica padrão desde o século passado. Por sua técnica invasiva e pela necessidade de rafia com fios de aço ou placas e pelo processo de cicatrização das tábuas ósseas - que leva em torno de 12 semanas⁵, a esternotomia pode ser associada a maiores complicações pós-operatórias e a um retorno tardio ao estado físico funcional⁶.

Desde a década de 90, a abordagem minimamente invasiva da cirurgia cardíaca (*Minimally Invasive Cardiac Surgery* - MICS), sem abertura do esterno, tem ganhado popularidade^{7,8} e, conseqüentemente, as cirurgias da valva mitral também têm sido abordadas com essa técnica. Cohn⁸ e Cosgrove⁹ descreveram os primeiros casos de cirurgia minimamente invasiva da valva mitral neste período. Em 1996, Carpentier realizou a primeira troca valvar mitral vídeo-assistida por

minitoracotomia¹⁰. Contemporaneamente, Chitwood também descreveu a primeira cirurgia de troca valvar mitral totalmente por vídeo¹¹.

A evolução das técnicas videolaparoscópicas trouxe resultados superiores às convencionais, realizadas com grandes incisões, gerando hipóteses de que a MICS poderia diminuir o tempo de permanência hospitalar, a dor e a resposta inflamatória pelo trauma cirúrgico, possibilitando retorno precoce às atividades cotidianas dos pacientes e redução de custos hospitalares^{9,10,11}.

Posteriormente, estudos demonstraram a veracidade dessas hipóteses¹², confirmando que a abordagem minimamente invasiva da valva mitral reduz tempo de internação hospitalar¹², transfusões de hemoderivados¹³, fibrilação atrial (FA) pós-operatória¹³, tempo de ventilação mecânica¹⁴, lesão renal aguda¹⁵ e, também, apresenta melhores resultados estéticos¹².

Neste contexto, esta revisão sistemática pretende avaliar os potenciais benefícios da cirurgia minimamente invasiva em comparação à convencional para troca valvar mitral em pacientes adultos, considerando desfechos a curto prazo. A principal e mais marcante diferença em relação aos estudos existentes até o momento é a inclusão apenas de ensaios clínicos randomizados.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Avaliar os benefícios potenciais da cirurgia valvar mitral minimamente invasiva (MIMVR) em comparação com cirurgia convencional (CMVR), examinando os resultados de curto prazo, com a finalidade de elaboração de um protocolo assistencial para atendimento a pacientes com patologias mitrais cirúrgicas no Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

1.1.1 Objetivos primários

Avaliação dos desfechos:

- mortalidade;
- mediastinite;
- insuficiência renal aguda

1.1.2 Objetivos secundários

Avaliação dos desfechos:

- Tempos cirúrgicos:
 - *clamp* aórtico;
 - circulação extracorpórea (CEC);
 - procedimento.
- Cardiovasculares:
 - infarto agudo do miocárdio (IAM);
 - acidente vascular encefálico (AVE).
- Hematológicos:
 - Necessidade de transfusão de hemoderivados;
 - Reoperação por sangramento.
- Tempos pós-operatórios:
 - unidade de terapia intensiva (UTI);

- ventilação mecânica;
- internação hospitalar.

2 JUSTIFICATIVA

As cirurgias cardíacas envolvem uma estrutura multidisciplinar de alta complexidade, com resultados impactando diretamente nos custos e na qualidade da assistência hospitalar. O acesso às novas tecnologias, através de procedimentos minimamente invasivos, pode gerar melhor tratamento, com menor tempo de recuperação, menos complicações e, conseqüentemente, retorno precoce às atividades cotidianas dos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, a melhoria desses fatores poderá resultar na melhoria da qualidade do atendimento, no aumento da segurança do paciente, com potencial redução de morbimortalidade e de absenteísmo, com potencial impacto econômico e social.

Desta forma, os autores realizaram essa revisão sistemática com meta-análise, compilando dados de ensaios clínicos randomizados, para comparar os potenciais benefícios da cirurgia da valvar mitral minimamente invasiva com a técnica convencional. Esta pesquisa faz parte de uma série de estudos que serão realizados no Hospital Nossa Senhora da Conceição para o desenvolvimento dos protocolos assistenciais do Serviço de Cirurgia Cardiovascular da Instituição. A introdução dessa tecnologia no SUS, também, traria benefícios significativos para os usuários, ampliando o acesso a tratamentos mais avançados e eficazes.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Desde a década de 1990, quando os primeiros casos de cirurgia minimamente invasiva de troca valvar mitral foram descritos, observou-se uma tendência à superioridade da técnica em relação à convencional, com esternotomia mediana, uma vez que as complicações pós-operatórias e os tempos de internação hospitalar, de UTI e de recuperação foram menores⁸⁻¹¹. No entanto, faltavam evidências mais robustas de comparação direta, pois os estudos eram somente observacionais e descritivos. A partir dos anos 2000, alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) foram realizados com o intuito de comprovar esses achados. Entretanto, esses ECR contaram com número pequeno de pacientes e ainda não forneceram evidências conclusivas sobre a superioridade de uma técnica sobre a outra.

Em um estudo egípcio publicado em 2000 por El-Fiky *et al*¹⁷, 100 pacientes foram randomizados para serem submetidos a troca valvar mitral por técnicas convencional ou minimamente invasiva. Este foi um estudo incipiente, que demonstrou segurança e eficácia nos procedimentos minimamente invasivos, com mortalidade e tempo de internação hospitalar semelhantes entre os grupos. Os tempos maiores de *clamp* aórtico no grupo de minimamente invasiva não resultaram em diferenças clínicas significativas entre os grupos. Dogan *et al*¹⁸, na Alemanha em 2005, estudaram 40 pacientes e, também, demonstraram que a técnica com acessos menores poderia ser realizada com segurança, à semelhança dos procedimentos realizados por esternotomia mediana, mas com tempos de ventilação, de internação hospitalar e de UTI menores, porém sem significância estatística.

Em 2011, Spezziale *et al*¹⁹ compararam 140 pacientes submetidos às duas técnicas. O tempo médio de ventilação mecânica ($p = 0,014$), de permanência na UTI ($p = 0,02$) e de internação hospitalar ($p = 0,03$) foram menores no grupo de intervenção minimamente invasiva. O escore de dor, avaliado pela escala visual analógica, também foi menor nos pacientes da MICS nos 2º e 4º dias de pós-operatório ($p < 0,01$). Por outro lado, os tempos de cirurgia ($p = 0,003$) e de CEC ($p = 0,012$) foram significativamente maiores no grupo de intervenção minimamente invasiva, sem tradução clínica aparente. Posteriormente, em concordância com esses achados, o estudo indiano de Shah *et al*²⁰, com 64 pacientes, publicado em

2013, identificou menor tempo de internação em UTI no grupo da cirurgia minimamente invasiva ($P < 0.0001$). Também na Itália, em 2014, Nasso *et al*²¹ encontraram menor tempo de ventilação mecânica ($p = 0,01$), permanência em UTI ($p = 0,013$) e internação hospitalar ($p = 0,02$) no grupo MICS. As taxas de mortalidade foram iguais nos dois grupos (2,5%, $n = 160$).

Malik *et al*²², em 2015, compararam 204 pacientes submetidos às duas intervenções no Paquistão. O tempo de CEC e de *clamp* aórtico foram maiores no grupo da cirurgia minimamente invasiva em comparação com a abordagem convencional, enquanto o tempo de ventilação mecânica e de internação hospitalar foram menores ($p < 0,0001$), em concordância com os estudos publicados anteriormente.

Resultados semelhantes foram encontrados no ECR realizado no Egito, por El-Ashkar *et al*²³ em 2016, em que os tempos de CEC e de *clamp* aórtico foram maiores no grupo MICS ($n = 34$, $p < 0,001$). Entretanto, a necessidade de transfusão de hemoderivados foi maior naqueles em que a cirurgia de troca valvar mitral foi por esternotomia mediana ($p < 0,05$). As taxas de mediastinite, de mortalidade e de sangramento foram semelhantes nos dois grupos.

Pirola *et al*²⁴, também na Itália, randomizaram 118 pacientes de 2016 a 2019, encontrando maior tempo CEC, *clamp* aórtico e internação em UTI no grupo MICS ($p < 0,0001$). Entretanto, a taxa de FA pós-cirúrgica foi menor na intervenção minimamente invasiva comparada à esternotomia (30% e 44,8%, respectivamente, $p < 0,09$). Não houve diferença na mortalidade nesse estudo.

Em outro ECR publicado em 2023, Akowuah *et al*²⁵ analisaram 330 participantes com idade média de 67 anos, operados em hospitais terciários do Reino Unido. Esse estudo evidenciou menor mortalidade, em 12 meses, no grupo da cirurgia de troca valvar minimamente invasiva (0,6%) em comparação à convencional (4,2%). Ainda, ocorreu menor incidência de AVE (0,6 x 3,5%, $p < 0,04$) e de reoperação por sangramento (0,6 x 2,5%, $p < 0,04$) no grupo MICS em comparação à esternotomia. A permanência hospitalar pós-operatória também foi reduzida nos pacientes submetidos à minitoracotomia em comparação à abordagem convencional ($p < 0,01$).

Adicionalmente, algumas revisões sistemáticas também tentaram esclarecer qual a melhor técnica cirúrgica para correção de doenças da valva mitral, com a maioria incluindo estudos observacionais.

Uma revisão sistemática, avaliando 10 estudos observacionais, com 6.792 pacientes, realizada em 2021 por Sá *et al*²⁶, concluiu que pacientes submetidos à intervenção minimamente invasiva tiveram menor risco de transfusão sanguínea (OR = 0,654, IC95% = 0,462 a 0,928, $p = 0,017$) e menores tempos de internação hospitalar (MD = -1,3, IC95% = -2,1 a -0,45) e de permanência em UTI (MD = -8,5, IC95% = -15 a -1,8, $p = 0,013$) do que aqueles submetidos à esternotomia convencional, apesar de apresentarem tempos de CEC (MD = 24 min, IC95% = 14 a 35 min, $p < 0,001$) e cirúrgicos (MD = 36; IC95% = 15 a 56 min, $p < 0,001$) maiores. Esse estudo não encontrou diferença significativa entre os grupos na mortalidade.

No mesmo ano, Hage *et al*²⁷ analisaram resultados de uma revisão sistemática composta por 10 estudos retrospectivos de coorte, com 1.897 pacientes com mais de 65 anos, e observaram que a IRA (OR = 0,27, IC95% 0,10 a 0,78), a intubação prolongada (>48 horas) (OR = 0,47, IC95% = 0,31 a 0,70), a transfusão de hemoderivados (MD = -0,82 unidades, IC95% = -1,29 a -0,34), o tempo de internação hospitalar (MD = -4,06 dias, IC95% = -5,19 a -2,94 dias) e de UTI (MD = -2,57 dias, IC95% = -3,24 a -1,90 dias) foram menores no grupo submetido a MICS. Esses achados confirmam que essa técnica pode ser segura nessa faixa etária, apesar do tempo de CEC (MD = 23,0 min, IC95% = 10,4 a 35,6 min) e de *clamp* aórtico (MD = 11,8 min, IC95% = 3,5 a 20,1 min) serem superiores. Além disso, não houve diferença na mortalidade, AVE, reoperação por sangramento, infecção respiratória e FA pós-operatória entre as duas técnicas.

No ano subsequente, o estudo de Egbal *et al*²⁹, incluindo 8 ECR e 111 estudos observacionais, comparou 38.106 pacientes submetidos à cirurgia minimamente invasiva da valva mitral com convencional e encontrou resultados semelhantes. O grupo MICS apresentou tempos de internação hospitalar mais curtos, tanto nos pacientes dos ECR (MD = -2,2 dias, IC95% = -3,7 a -0,8), quanto naqueles dos estudos observacionais (MD -2,4 dias IC95% = -2,7 a -2,1). Não obstante, as transfusões (RR = 0,7, IC95% = 0,6 a 0,7) e a mortalidade foram

menores nos pacientes dos estudos observacionais (RR = 0,6, IC95% 0,5 a 0,7, $p < 0,001$, I² = 0%), o que não foi observado nos ECR.

Contemporaneamente, Shirke *et al*⁸ conduziram uma revisão sistemática incluindo 4.514 pacientes de 12 coortes, avaliadas retrospectivamente, comparando os desfechos entre reesternotomia e minitoracotomia direita em pacientes previamente submetidos à esternotomia. A abordagem minimamente invasiva apresentou melhores resultados na redução de tempo de internação hospitalar (MD = 3,71, IC95% = 4,92 a 2,49), de mortalidade (OR = 0,59, IC95% = 0,39 a 0,90) e de IRA (OR = 0,38, IC95% = 0,22 a 0,65). Além disso, as taxas de infecção (OR = 0,56, IC95% = 0,25 a 1,21) e de internação em UTI (MD = -0,55, IC95% = -1,16 a 0,06) foram menores neste grupo, porém sem significância estatística. Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de CEC (MD = -2,33, IC95% = -8,15 a 3,50) e na incidência de AVE (OR = 1,03, IC95% = 0,55 a 1,92).

Atualmente, carecem revisões sistemáticas que comparem exclusivamente ECR entre pacientes submetidos à cirurgia convencional, via esternotomia, e aqueles submetidos à cirurgia minimamente invasiva da valva mitral. Destaca-se que os ECR representam o topo da evidência científica entre os estudos primários. Com o intuito de preencher essa lacuna na literatura, os autores realizaram esta revisão sistemática, acompanhada de uma meta-análise, exclusivamente com ECR, o que representa o ponto alto deste estudo.

4 METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Revisão sistemática e meta-análise.

O estudo foi realizado de acordo com PRISMA *statement*.³⁰

4.2 Questão de pesquisa

A seguinte pergunta-problema “Quais os potenciais benefícios da abordagem minimamente invasiva quando comparada ao procedimento convencional na cirurgia da valva mitral?” foi determinada através da estratégia PICO (P: população, adultos submetidos à cirurgia valvar mitral; I: Intervenção, cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; C: Comparação, cirurgia valvar mitral convencional; O: desfecho, mortalidade, insuficiência renal aguda, mediastinite, eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral), tempos cirúrgicos (circulação extracorpórea, *clamp* aórtico, procedimento), variáveis pós-operatórias (transusão de hemoderivados, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, tempo de internação hospitalar e reoperação por sangramento).

4.3 Estratégia de busca

Revisão sistemática da literatura em língua inglesa, através das bases de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, e SciELO, nos registros de ensaios clínicos randomizados Clinical Trials e International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da Organização Mundial de Saúde e nas bases de busca de literatura cinzenta OpenGrey, medRxiv, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) e Catálogo de Teses e Dissertações CAPES, utilizando Descritores em Ciências da Saúde.

A estratégia completa de pesquisa está disponível nas tabelas 1 a 11 no Anexo A.

4.4 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados em humanos adultos, de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos à cirurgia de

valvar mitral, sem limite de data. Foram incluídos estudos que compararam cirurgia minimamente invasiva (*minimally invasive cardiac surgery* - MICS em inglês) com convencional, via esternomia mediana.

Foram excluídos casos de cirurgias robóticas, endovasculares e reoperações.

4.5 Variáveis em estudo

As variáveis estudadas foram:

- óbito;
- insuficiência renal aguda;
- mediastinite;
- infarto agudo do miocárdio;
- acidente vascular cerebral;
- tempo de circulação extracorpórea;
- tempo de *clamp* aórtico;
- tempo de procedimento
- transfusão de hemoderivados;
- reoperação por sangramento.
- tempo de ventilação mecânica;
- tempo de permanência na unidade de terapia intensiva;
- tempo de permanência hospitalar.

4.6 Coleta de dados, seleção e codificação

Dois pesquisadores (FAS, KBL) revisaram, de forma independente, os títulos e resumos de cada artigo identificado na revisão da literatura com o auxílio da ferramenta Rayyan³¹. Na primeira fase, foram excluídos todos os artigos que não preencheram os critérios de inclusão e os demais foram revisados para elegibilidade

pela análise do texto completo. Os desacordos entre os revisores foram resolvidos por discussão e por consenso, sendo as discordâncias solucionadas por um terceiro revisor (ASA).

Dados potencialmente relevantes foram extraídos na íntegra dos artigos selecionados para inclusão e, então, tabulados conforme a sequência: autor, ano da publicação, localização geográfica, número de centros envolvidos; tamanho da amostra; gênero, idade e características basais dos participantes; tipo de intervenção (reparo ou troca valvar); desfechos: mortalidade, insuficiência renal aguda, mediastinite, eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral), tempos cirúrgicos (circulação extracorpórea, *clamp* aórtico, procedimento), variáveis pós-operatórias (transfusão de hemoderivados, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, tempo de internação hospitalar e reoperação por sangramento); objetivos do estudo, tempo de acompanhamento e financiamento.

4.7 Risco de vieses dos estudos – RoB 2

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados quanto a possíveis vieses utilizando a metodologia Cochrane, através do *revised risk-of-bias tool for randomized trials – RoB 2*³², considerando a randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados incompletos, mensuração dos desfechos e relato seletivo dos resultados. Essa classificação foi realizada de forma independente e cega por dois autores (FAS e ASA), com consenso sobre os escores. As limitações metodológicas em algum dos domínios avaliados pela ferramenta foram explicitadas nos resultados.

4.8 Avaliação da certeza da evidência – GRADE

A avaliação da certeza do conjunto final da evidência foi realizada por meio da abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{33,34} por dois revisores independentes (FAS e ASA). Possíveis discordâncias foram resolvidas por discussão, sendo o consenso realizado por um terceiro revisor (KBL). A certeza da evidência foi classificada em 4 níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Os critérios avaliados para rebaixamento da certeza da evidência foram: análise do risco de viés, evidência indireta, imprecisão,

inconsistência e viés de publicação. Os resultados foram relatados de acordo com Santesso *et al*³⁵ e apresentados por meio da tabela sumária da certeza da evidência, elaborada no software GRADEpro GDT³⁴, para os seguintes desfechos: mortalidade, mediastinite, lesão renal aguda, tempo de internação na UTI e hospitalar, necessidade de transfusão de hemoderivados e acidente vascular encefálico.

Não foi possível utilizar a inspeção visual dos gráficos de funil (*funnel plot*) e os testes estatísticos de hipóteses para a avaliação do viés de publicação, uma vez foram incluídos menos de 10 estudos.

4.9 Análise estatística

A concordância na inclusão de estudos entre os revisores foi avaliada por meio da estatística kappa, calculada com o *software* Windows Programs for EPIdemiologists (WinPEPI) versão 11.65. A força de concordância foi definida como leve (0,00 a 0,20), razoável (0,21 a 0,40), moderada (0,41 a 0,60), substancial (0,61 a 0,80) ou quase perfeita (0,81 a 1,00)³⁷.

Os desfechos clínicos foram analisados utilizando meta-análise padrão, com risco relativo (RR) Mantel-Haenszel (MH) ou diferença ponderada das médias (MD) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Os dados de cada estudo foram agrupados usando um modelo conservador de meta-análise de efeitos aleatórios para levar em conta a possível diversidade clínica e variação metodológica entre os estudos. Foram testadas a heterogeneidade dos estudos com a estatística Q e a extensão da inconsistência entre os resultados usando estatística I², sendo que um valor maior que 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos. A estimativa dos efeitos dos desfechos foi calculada para os valores de cada uma das variáveis que tiveram significância estatística.

Além disso, foram realizadas análises de sensibilidade para explorar as possíveis causas da heterogeneidade, quando substancial. Foram realizadas análises de subgrupos, para tentar explicar a heterogeneidade a partir de variáveis categóricas, e exclusão de *outliers*, com a finalidade de retirar da análise estudos com características atípicas, com resultados conflitantes com o restante dos estudos. Foram considerados, para análises de sensibilidade, idade dos pacientes (< 40 anos e ≥ 40 anos), tipo de cirurgia (troca ou reparo valvar) e ano de publicação

dos estudos (aproximação da casuística pela curva de aprendizagem da equipe e materiais cirúrgicos).

Todas as análises estatísticas para meta-análise foram realizadas usando o RStudio, versão 4.4.1.

O tamanho ótimo da informação (TOI) foi calculado de acordo com diretrizes do GRADE para avaliação da imprecisão, usando *PSS Health* (https://hcpa-unidadebioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health)^{36,38,39}. O cálculo considerou, para todos os desfechos, um poder de 80% e nível de significância de 5%.

5 ASPECTOS ÉTICOS

A realização do estudo justifica-se para avaliação do melhor tratamento para os pacientes com doença valvar mitral, considerando redução de morte e de desfechos adversos.

A aprovação ética não é necessária porque não foram coletados dados primários. A pesquisa seguiu as condições estabelecidas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde⁴¹.

O protocolo deste estudo está registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, com o número CRD42022321939.

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses de ordem pessoal, comercial, acadêmica, política ou financeira, diretos ou indiretos, em relação a esta revisão sistemática ou ao protocolo institucional.

6 RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Por se tratar de uma revisão sistemática, com coletas e análises de dados secundários de artigos científicos já publicados, a pesquisa não traz riscos aos pacientes, uma vez que os pacientes e o público não foram envolvidos no desenho ou na interpretação deste estudo. A pesquisa segue a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde: “II.22 - risco da pesquisa - envolve possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente”.

O principal benefício deste estudo será embasar a construção de um protocolo assistencial para definição da melhor conduta para pacientes portadores de doença valvar mitral cirúrgica, no Hospital Nossa Senhora da Conceição, contribuindo para melhoria da qualidade assistencial e dos resultados cirúrgicos.

7 IMPACTOS ACADÊMICOS E SOCIAIS DO PROJETO

Esta pesquisa pretende determinar a melhor abordagem cirúrgica para os pacientes que necessitam de troca valvar mitral, visando melhorar a assistência hospitalar e os resultados da cirurgia, além de reduzir complicações e, conseqüentemente, diminuir os custos hospitalares. A introdução de tecnologias, como a cirurgia cardíaca minimamente invasiva no Sistema Único de Saúde (SUS), promete oferecer tratamentos superiores, com tempos de recuperação mais curtos e menor incidência de complicações, potencialmente permitindo um retorno mais rápido às atividades diárias e redução do absenteísmo.

Esse estudo faz parte de uma série realizada no Hospital Nossa Senhora da Conceição, a qual busca aprimorar os protocolos assistenciais do Serviço de Cirurgia Cardiovascular, otimizando recursos e elevando os padrões de atendimento.

O produto técnico científico resultante desta pesquisa foi um Protocolo Institucional, a ser divulgado no Serviço de Cirurgia Cardiovascular e Direção do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), para tomada de decisão da melhor abordagem cirúrgica para os pacientes que necessitam de cirurgia da valva mitral. Além disso, foi produzido um artigo para publicação em revistas científicas da especialidade e os resultados serão divulgados à comunidade científica em conferências.

8 RESULTADOS

8.1 Seleção dos estudos

Através da busca em 5 bases de dados, 2 bancos de dados *on-line* de estudos de pesquisa clínica e 4 fontes de literatura cinzenta, foram identificadas 1.033 referências para avaliação inicial. Inicialmente, foram removidas 63 duplicatas com auxílio da ferramenta eletrônica Rayyan. Subsequentemente, mais 5 duplicatas foram excluídas manualmente. Após a triagem pela leitura preliminar de títulos e resumos, 8 publicações foram selecionadas para leitura de texto completo. Na etapa de leitura completa dos artigos, uma publicação foi excluída por tratar-se de um protocolo de estudo. Adicionalmente, foram incorporadas 2 publicações por meio da busca de citações relevantes.

O valor do coeficiente kappa obtido foi de 0,99, indicando uma concordância quase perfeita entre os observadores (Landis e Koch, 1977)⁴⁰. Este alto nível de concordância sugere que os observadores foram extremamente consistentes em suas avaliações, minimizando a variabilidade introduzida pelo fator humano no processo de medição.

O fluxograma de processo de seleção dos estudos, com as razões para exclusão na fase de leitura por texto completo, está demonstrado na Figura 1.

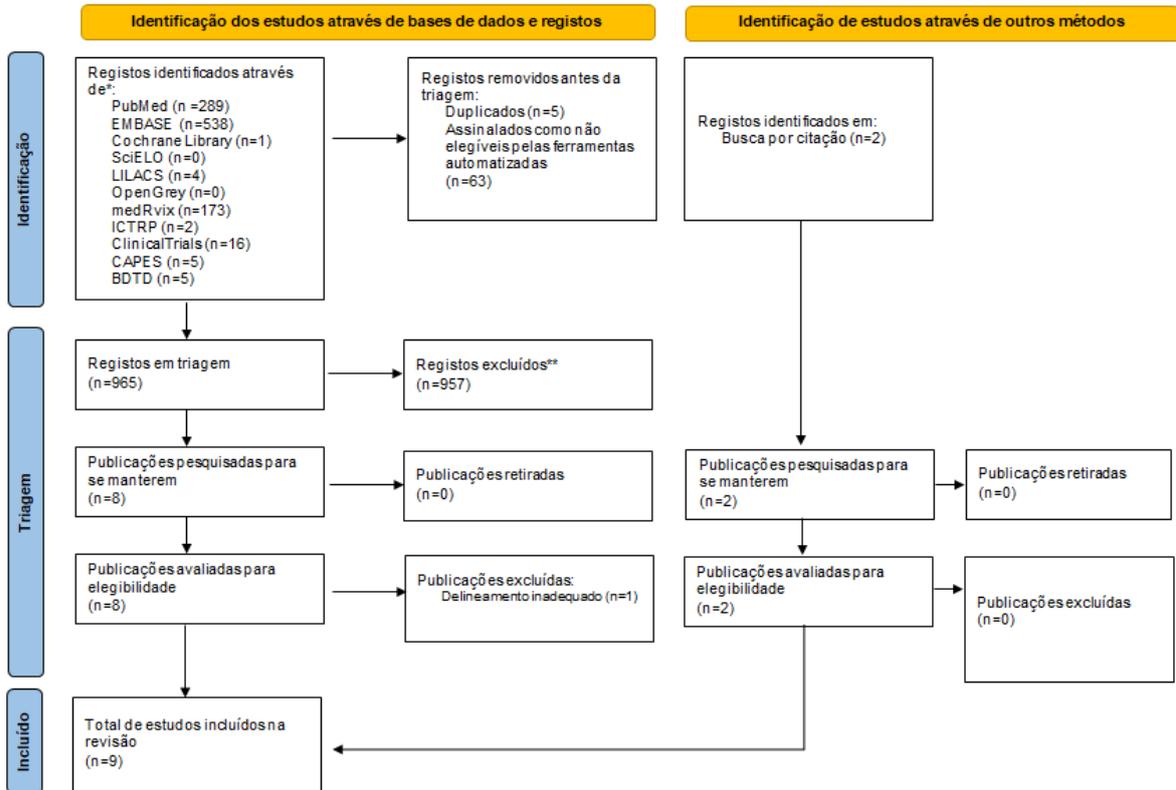


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos. PRISMA Statement.

8.2 Características dos estudos incluídos

Após análise qualitativa e quantitativa, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, 4 estudos apresentam dados de pacientes submetidos à troca ou reparo valvar, 3 estudaram pacientes submetidos exclusivamente à troca e 2 a reparo valvar. Na análise, 1.248 pacientes foram incluídos, sendo 686 submetidos à CMVS e 562 à MIMVS. A Tabela 1 detalha as características principais dos estudos. Nas tabelas suplementares 1, 2, 3 e 4 do anexo C, estão as características basais, demográficas e cirúrgicas.

Tabela 1. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e meta-análise

| Primeiro autor, ano | País | Características | Número de participantes | | | Abordagem cirúrgica | Objetivos | Acompanhamento | Financiamento |
|---------------------|---------------|-----------------|-------------------------|------|-------|---------------------|--|-----------------------|-------------------|
| | | | Total | CMVR | MIMVR | | | | |
| El-Fiky, 2000 | Egito | Unicêntrico | 100 | 50 | 50 | Troca ou reparo | <ul style="list-style-type: none"> • Limitações • Resultados PO: clínicos e estéticos • <i>Port Access</i> • Eficiência • Segurança | Internação hospitalar | Não informado |
| Dogan, 2005 | Alemanha | Unicêntrico | 40 | 20 | 20 | Troca ou reparo | <ul style="list-style-type: none"> • Dados clínicos • Marcadores de isquemia miocárdica, cerebral e MMII | 2 meses | Não informado |
| Kang, 2011 | Coréia do Sul | Unicêntrico | 100 | 50 | 50 | Reparo | <ul style="list-style-type: none"> • Troca gasosa pulmonar PO | Até alta da UTI | Nenhum |
| Speziale, 2011 | Itália | Multicêntrico | 140 | 70 | 70 | Troca ou reparo | <ul style="list-style-type: none"> • Desfechos clínicos | 12 meses | Nenhum |
| Shah, 2013 | Índia | Unicêntrico | 64 | 32 | 32 | Troca | <ul style="list-style-type: none"> • Incisão cirúrgica • Tempo de <i>clamp</i> • Tempo de CEC • Tempo internação: UTI e hospitalar • Comorbidades | 22,5 anos | Nenhum |
| Nasso, 2014 | Itália | Unicêntrico | 160 | 80 | 80 | Reparo | <ul style="list-style-type: none"> • Resultados PO | 3 anos | Não informado |
| Malik, 2015 | Paquistão | Unicêntrico | 281 | 204 | 77 | Troca | <ul style="list-style-type: none"> • Morbidade • Mortalidade | 2 anos | Nenhum |
| El Ashkar, 2016 | Egito | Unicêntrico | 34 | 17 | 17 | Troca | <ul style="list-style-type: none"> • Resultados PO | Internação hospitalar | Não informado |
| Akowuah, 2023 | Reino Unido | Multicêntrico | 329 | 163 | 166 | Troca ou reparo | <ul style="list-style-type: none"> • Desfechos de segurança • Qualidade de vida: SF-36 | 1 ano | NIHR programa HTA |

CEC: circulação extracorpórea; HTA: Health Technology Assessment; MMII: membros inferiores; NIHR: National Institute for Health and Care Research; PO: pós-operatório

8.3 Avaliação de Risco de Viés – RoB2

O risco de viés, na maioria dos domínios, foi considerado baixo, conforme demonstrado na Figura 2 e na Tabela 2. A documentação detalhada está incluída no Anexo B, nas tabelas suplementares 1 e 2. Devido à natureza dos estudos sobre incisões cirúrgicas, todos os estudos incluídos^{17-23,25,42} podem ter apresentado algum risco de viés por falta de cegamento dos cirurgiões ou da equipe cirúrgica na avaliação, mas isso, provavelmente, não afetaria consistentemente as várias medidas de desfecho estudadas, além dos pesquisadores responsáveis pelas análises estarem cegados quanto às intervenções realizadas. Os estudos de El-Ashkar *et al*²³ e Dogan *et al*⁸ apresentaram risco de viés alto para o segundo domínio, pois ambos informaram sobre a possibilidade de falha na implementação da intervenção devido à curva de aprendizagem da técnica minimamente invasiva, o que poderia, potencialmente, afetar os desfechos.

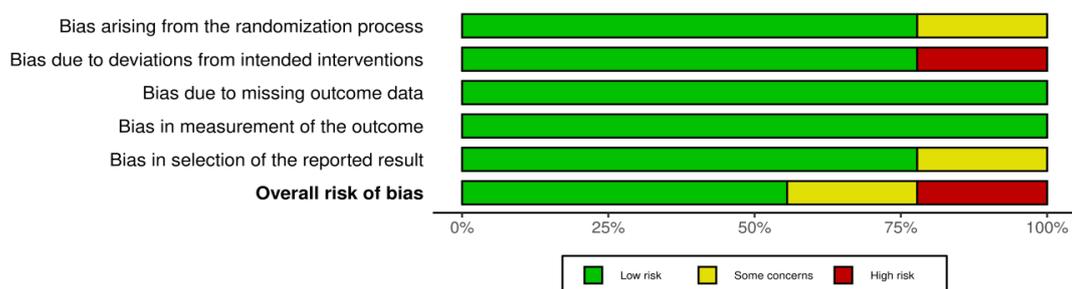


Figura 2. Risk of bias graph: Avaliação de cada aspecto representado como porcentagem em todos os estudos incluídos.

Tabela 2. Risk of bias summary: Avaliação dos riscos de vieses de acordo com cada aspecto em cada estudo incluído.

| Study | Risk of bias domains | | | | | Overall |
|----------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Akowuah,2023 | | | | | | |
| El-Ashkar,2016 | | | | | | |
| Malik,2015 | | | | | | |
| Nasso,2014 | | | | | | |
| Shah,2013 | | | | | | |
| Speziale,2011 | | | | | | |
| Kang,2011 | | | | | | |
| Dogan,2005 | | | | | | |
| El-Fiky,2000 | | | | | | |

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

8.4 Avaliação da certeza do conjunto final de evidência - GRADE

A certeza no conjunto final da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou de moderada a alta. O sumário de resultados pode ser consultado na Tabela 4, junto às explicações para a penalização aplicada em cada um dos critérios, além do cálculo do tamanho ótimo da informação para cada desfecho.

As evidências foram de moderada certeza, com grande magnitude de efeito, quanto a redução de IRA nos pacientes submetidos à MIMVS. Para os demais desfechos avaliados pelo GRADE, as evidências sugerem que os procedimentos minimamente invasivos resultem em um efeito positivo para esse grupo, com alta certeza de evidência, com grande confiança na estimativa do efeito.

Os principais problemas encontrados se referem à imprecisão, pela pequena população dos estudos, e à inconsistência, pela heterogeneidade entre os resultados não explicada pela análise de subgrupos ou exclusão por *outliers*. Não houve rebaixamento da certeza da evidência por evidência indireta, para nenhum dos desfechos, pois os participantes não diferiram do público alvo, a intervenção foi a de interesse e não foram usados desfechos substitutos. Não foram detectados vieses de publicação em todos os estudos avaliados.

Tabela 3. Sumário de Resultados da graduação da certeza da evidência - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

| Avaliação da Certeza da Evidência | | | | | | |
|--|---------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|
| Participantes (estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza da Evidência |
| Mortalidade | | | | | | |
| 944 (5 ECR) | não grave | não grave | não grave | muito grave ^a | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Mediastinite | | | | | | |
| 854 (5 ECR) | não grave | não grave | não grave | grave ^b | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Insuficiência Renal Aguda | | | | | | |
| 469 (2 ECR) | não grave | não grave | não grave | muito grave ^c | não detectado | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Acidente Vascular Encefálico | | | | | | |
| 469 (2 ECR) | não grave | não grave | não grave | muito grave ^d | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Transfusão sanguínea | | | | | | |
| 509 (3 ECR) | não grave | não grave | não grave | não grave* | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Tempo de internação hospitalar | | | | | | |
| 1.114 (7 ECR) | não grave | grave ^e | não grave | não grave** | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Tempo de internação em unidade de terapia intensiva | | | | | | |
| 1.148 (8 ECR) | não grave | grave ^f | não grave | não grave** | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

a. Imprecisão -2: Tamanho ótimo da informação (TOI) estimado em 1.416 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Malik, 2015) com maior incidência de óbitos de 6,86% e $RR=0,50$. O IC cruza a linha de efeito nulo e ambos os limiares de relevância clínica ($RR \leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 31 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 2 níveis. Com um número total de eventos menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

b. Imprecisão -1: TOI estimado em 1.016 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Shah, 2013) com maior incidência de mediastinite de 9,37% e $RR=0,50$. O IC não cruza a linha de efeito nulo, porém ultrapassa a linha inferior dos limiares de relevância clínica ($RR \leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 31 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 1 nível. Com um número total de eventos

menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

c. Imprecisão -2: TOI estimado em 2.312 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Speziale, 2011) com maior incidência de insuficiência renal aguda de 4,28% e $RR=0,50$. O IC cruza a linha de efeito nulo e ambos os limiares de relevância clínica ($RR\leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 13 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 2 níveis. Com um número total de eventos menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

d. Imprecisão -2: TOI estimado em 3.508 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Speziale, 2011) com maior acidente vascular encefálico de 2,85% e $RR=0,50$. O IC cruza a linha de efeito nulo e ambos os limiares de relevância clínica ($RR\leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 9 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 2 níveis. Com um número total de eventos menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

e. Inconsistência -1: Houve alta heterogeneidade ($I^2=96\%$, $p<0,01$). Análise de subgrupos comparando plastia e troca valvar ($I^2=95\%$, $p<0,01$) e diferentes faixas etárias >40 e <40 anos ($I^2=96\%$, $p<0,01$) com tempo de permanência hospitalar persistiram com alta heterogeneidade.

f. Inconsistência -1: Houve alta heterogeneidade ($I^2=99\%$, $p<0,01$). Análise de subgrupos comparando plastia e troca valvar ($I^2=99\%$, $p<0,01$) e diferentes faixas etárias >40 e <40 anos ($I^2=99\%$, $p<0,01$) com tempo de permanência hospitalar persistiram com alta heterogeneidade.

*Não houve rebaixamento da certeza da evidência para inconsistência porque atingiu o TOI calculado (272 sujeitos), considerando $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Speziale, 2011) com maior incidência de transfusão de hemoderivados de 29,7% e $RR=0,98$.

**Atingiu o TOI (140 sujeitos), considerando $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, para determinar a diferença de -1 dia.

8.5 Síntese dos resultados dos desfechos

Os resultados da meta-análise mais relevantes estão apresentados na Tabela 3.

Os gráficos de floresta estão apresentados a seguir de cada desfecho. Os quadrados sólidos são proporcionais ao peso de cada estudo na análise e as linhas horizontais representam seus IC de 95%. A linha vertical sólida indica ausência de efeito. O losango representa o risco relativo combinado e sua largura representa seu IC de 95%. Os resultados visualizados no lado esquerdo indicam os efeitos que favorecem as técnicas minimamente invasivas (MIMVS), enquanto os do lado direito indicam os efeitos que favorecem o grupo controle (CMVS).

8.5.1 Desfechos primários

A mortalidade foi avaliada em 5 estudos^{19,21-23,25}, compreendendo uma população de 944 pacientes, que comparam o número de eventos de mortalidade em pacientes submetidos a MIMVS versus CMVS, conforme Figura 3. Foi registrado um total de 21 óbitos no grupo da CMVS (3,93%) e de 10 no grupo da MIMVS (2,43%). A meta-análise sugere que a MIMVS pode estar associada a uma redução no risco de mortalidade perioperatória de 18% (RR = 0,82) em comparação com a CMVS. No entanto, o intervalo de confiança amplo e a inclusão do valor 1 indicam que essa diferença não é estatisticamente significativa (IC95% = 0,37 - 1,81), ou seja, não há evidência conclusiva de que uma abordagem seja superior à outra em termos de mortalidade. A baixa heterogeneidade ($I^2 = 0$) fortalece a confiança na consistência dos resultados entre os estudos analisados, com alta certeza da qualidade da evidência avaliada pelo GRADE.

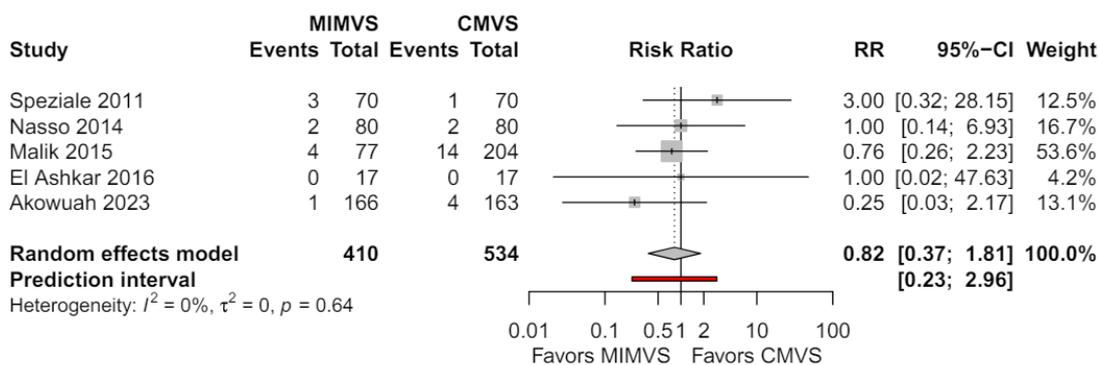


Figura 3. Meta-análise da mortalidade perioperatória. O diamante no gráfico representa a razão de risco (RR) combinada dos estudos incluídos, juntamente com o intervalo de confiança (IC) de 95%. Um resultado foi considerado significativo ($p \leq 0,05$) quando o diamante não interceptou a linha vertical central, indicando que o efeito estimado está fora do intervalo de não significância. Os quadrados correspondem às estimativas pontuais do efeito do tratamento para cada estudo individual, com o tamanho proporcional ao peso atribuído a cada estudo na meta-análise; as linhas horizontais que emanam dos quadrados representam os IC de 95% desses estudos. Os resultados sugerem que a substituição da válvula mitral por acesso minimamente invasivo pode oferecer um leve benefício em termos de redução da mortalidade perioperatória, porém sem significância estatística. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

A meta-análise comparando a ocorrência de mediastinite em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS inclui 5 estudos^{18-20,22,25} e 854 pacientes, podendo ser visualizada na Figura 4, e sugere uma redução de 53% do desfecho em pacientes submetidos às técnicas minimamente invasivas (RR = 0,47). No entanto, o intervalo de confiança se aproxima do valor 1 (IC95% = 0,22 a 1,00), indicando que a significância estatística dessa diferença é marginal. A baixa heterogeneidade ($I^2 = 0$) fortalece a confiança na consistência dos resultados entre os estudos incluídos, sugerindo que a MIMVS pode ser uma abordagem mais segura em termos de risco de mediastinite, com alta certeza da qualidade da evidência.

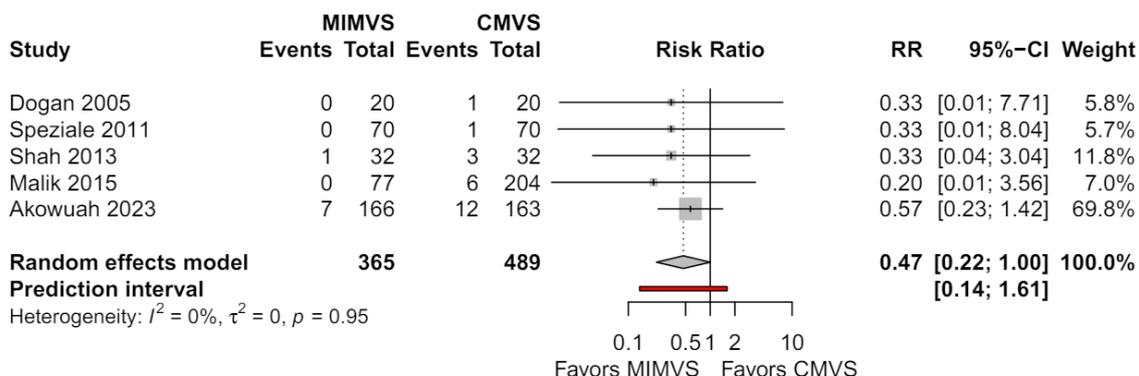


Figura 4. Meta-análise da incidência de mediastinite em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

A incidência da IRA foi estudada em 2 ECR^{19,25}, incluindo 469 pacientes. A meta-análise que compara a ocorrência desse desfecho entre as duas técnicas pode ser visualizada na figura 5. Embora haja uma redução de 15% da incidência da IRA no grupo MIMVS (RR = 0,85) e uma baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$), não houve diferença entre as abordagens, uma vez que o intervalo de confiança cruza a linha de efeito nulo, indicando que o resultado não é estatisticamente significativo (IC 95% = 0,29 a 2,50). Isso sugere que não há um benefício claro da MIMVS em comparação com a CMVS em relação ao risco de IRA, com moderada qualidade da certeza da evidência.

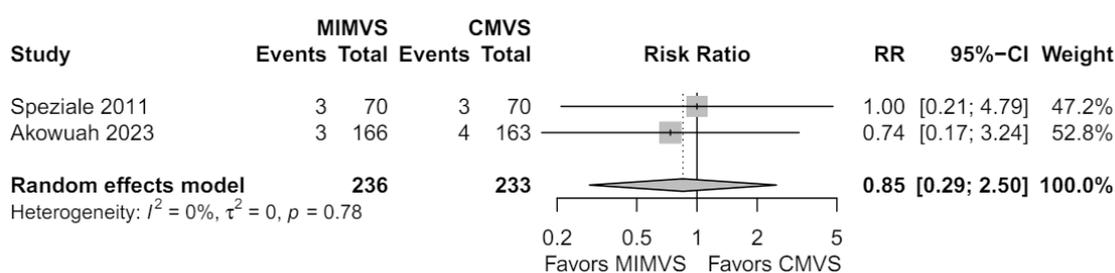


Figura 5. Meta-análise da incidência de IRA em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

8.5.2 Desfechos secundários

8.5.2.1 Variáveis Operatórias

A meta-análise do tempo de CEC, realizada em 8 ECR^{17-23,25} e com 1.278 participantes, mostra que o tempo de CEC foi significativamente maior para pacientes submetidos à MIMVS em comparação com o CMVS, com uma diferença média de 21,52 minutos (IC95% = 7,17 a 35,88). Entretanto, ocorreu uma alta heterogeneidade ($I^2 = 98\%$), que pode ter sido influenciada pelas características da amostra, pela experiência dos cirurgiões ou pela abordagem cirúrgica. A grande variabilidade dos estudos foi explorada através análise de subgrupos e de sensibilidade, cujos resultados são discutidos detalhadamente nas seções subsequentes do texto. Os resultados são apresentados na Figura 6.

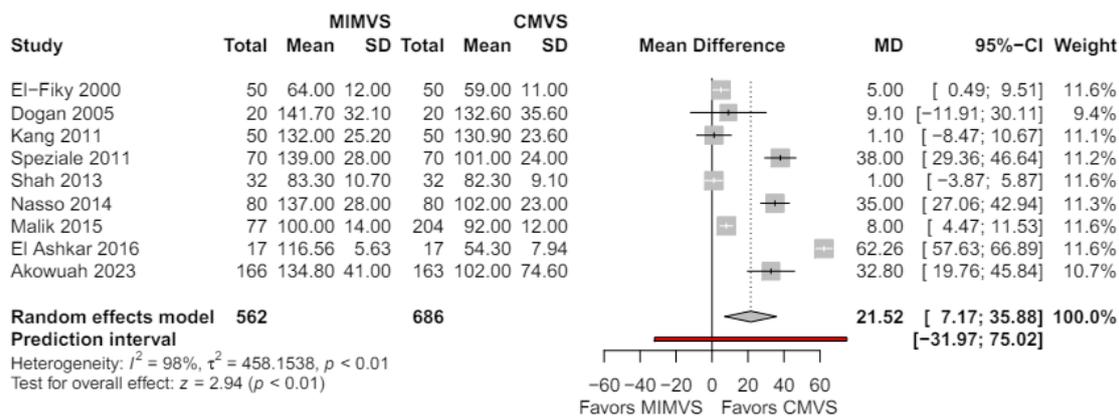


Figura 6. Meta-análise considerando os tempos de CEC na comparação entre MIMVS e CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

Por outro lado, para clameamento aórtico, embora a diferença média sugira um tempo de 3,70 min maior para o grupo MIMVS, o intervalo de confiança abrangente (-6,52 a 13,91), que cruza a linha de efeito nulo, indica que essa diferença não é estatisticamente significativa. A alta heterogeneidade ($I^2 = 97\%$) sugere que os resultados variam amplamente entre os estudos, o que também foi explorado através outras análises e está detalhado a seguir. Esse desfecho foi avaliado em 1.048 pacientes de 8 ECR^{17-23,25}.

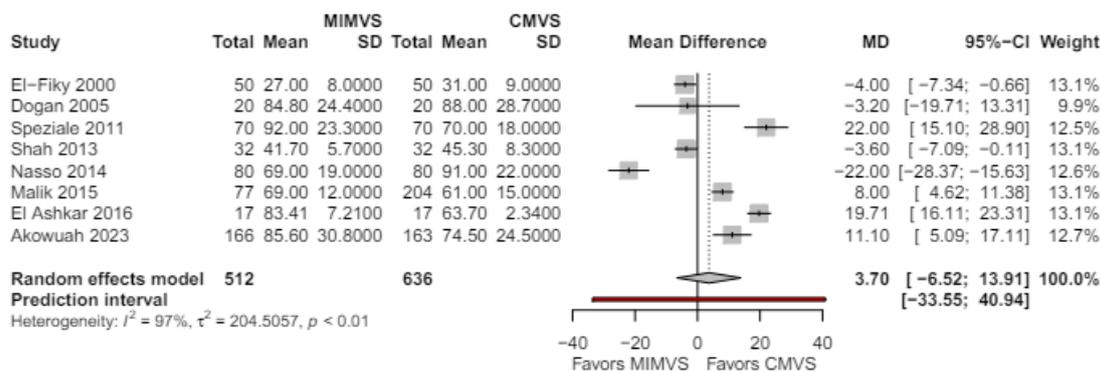


Figura 7. Meta-análise considerando os tempos de *clamp* na comparação entre MIMVS e CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

A meta-análise avaliando o tempo de cirurgia foi realizada com 803 pacientes em 6 ECR^{17-19,21,23,25}. Embora a análise combinada sugira um tempo de procedimento maior no grupo MIMVS (em média 25,06 minutos a mais), a ampla variação no intervalo de confiança (IC95% = -24,79 a 74,92) e a alta heterogeneidade ($I^2 = 94\%$) indicam que essa diferença não é conclusiva. A

variação nos resultados entre os estudos incluídos impossibilita uma conclusão precisa sobre a superioridade de uma das técnicas sobre a outra para esse desfecho. A exploração de possíveis causas de heterogeneidade foram realizadas e estão descritas a seguir.

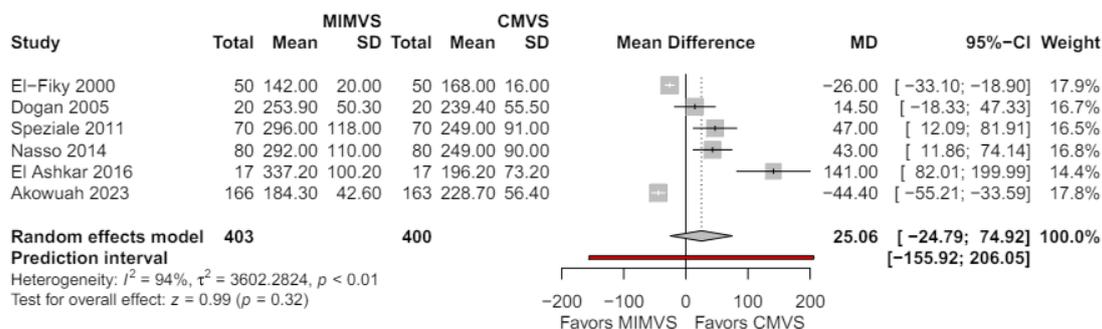


Figura 8. Meta-análise considerando os tempos de procedimento na comparação entre MIMVS e CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

8.5.2.2 Desfechos Pós-operatórios

A MIMVS pode reduzir significativamente o tempo médio de permanência na UTI em 0,76 dias (18 horas e 24 minutos) em comparação à CMVS (IC95% = -1,43 a -0,10), com alta certeza da qualidade da evidência. A meta-análise foi realizada com 8 ECR^{18-23,25,41}, abrangendo 1.148 pacientes. A grande variabilidade entre os estudos, demonstrada pela alta heterogeneidade ($I^2 = 99\%$), pode influenciar os resultados e foi investigada em análises posteriores.

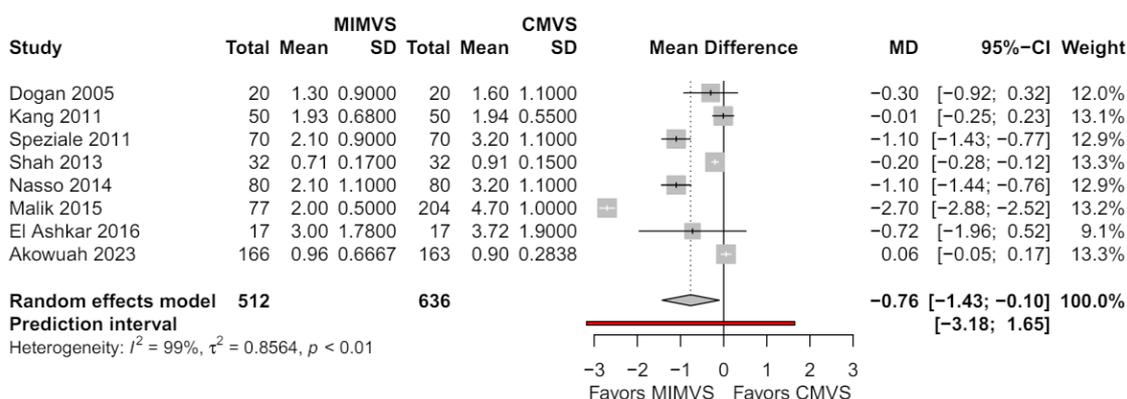


Figura 9. Meta-análise considerando os tempos de permanência em UTI na comparação entre MIMVS e CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

Os pacientes submetidos à MIMVS tiveram, em média, uma estadia hospitalar mais curta em 2,01 dias em comparação àqueles da CMVS (IC95% = -3,09 a -0,92), com alta qualidade da certeza da evidência. Embora essa diferença tenha sido estatisticamente significativa, ocorreu alta heterogeneidade ($I^2 = 96\%$), indicando que os resultados variaram consideravelmente e podem ser influenciados pelas características da amostra. Essa variabilidade foi explorada posteriormente. Esse desfecho foi estudado em 7 ECR^{17-22,25} contemplando 1.114 pacientes.

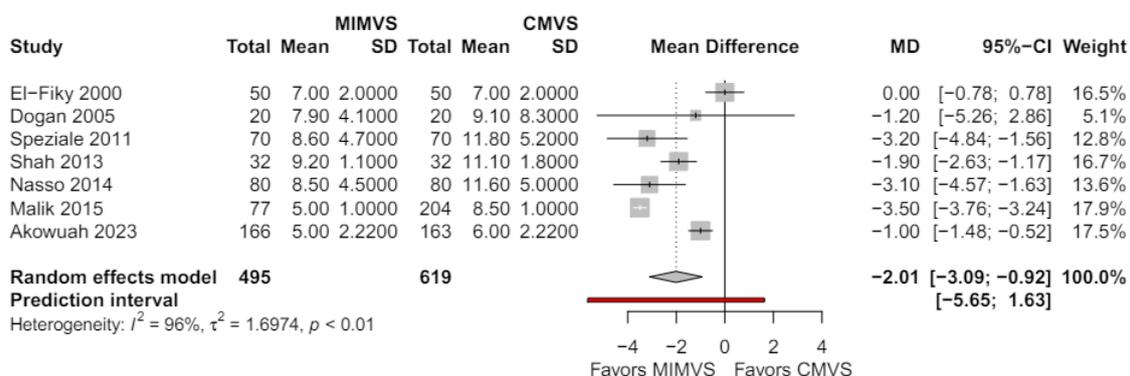


Figura 10. Meta-análise considerando os tempos de permanência hospitalar na comparação entre MIMVS e CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

Para tempo de ventilação mecânica, a meta-análise, realizada com 755 pacientes de 6 ECR^{18-23,42}, sugere que o grupo MIMVS foi significativamente menor em comparação ao grupo CMVS, com uma diferença média de aproximadamente 9,81 minutos a menos (IC95% = -19,43 a -0,19). No entanto, a alta heterogeneidade observada ($I^2 = 99\%$) indica que há uma considerável variabilidade entre os estudos. Análises para entender as fontes dessa variabilidade são mostradas a seguir.

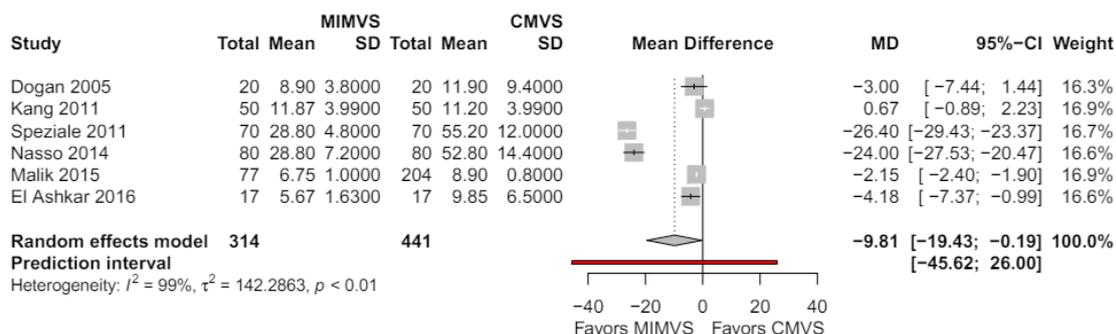


Figura 11. Meta-análise considerando os tempos de ventilação mecânica na comparação entre MIMVS e CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: Risk Ratio).

Não ocorreu diferença significativa na necessidade de transfusão de hemoderivados (RR = 0,98; IC95% = 0,74 a 1,28) entre as técnicas estudadas, com alta qualidade da certeza da evidência. A meta-análise, apresentada na Figura 12, abrangeu 3 artigos^{18,19,23}, com um total de 506 pacientes. No entanto, os pacientes submetidos à MIMVS tiveram, em média, 52% menos chance de reoperação por sangramento (RR = 0,48) em comparação à CMVS, porém sem significância estatística (IC95% = 0,16 a 1,46). Esse desfecho foi avaliado em 824 pacientes de 5 artigos^{18,19,22,23,25} (Figura 13). Ambas as meta-análises mostraram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0$), o que fortalece a confiança na consistência dos resultados entre os estudos analisados.

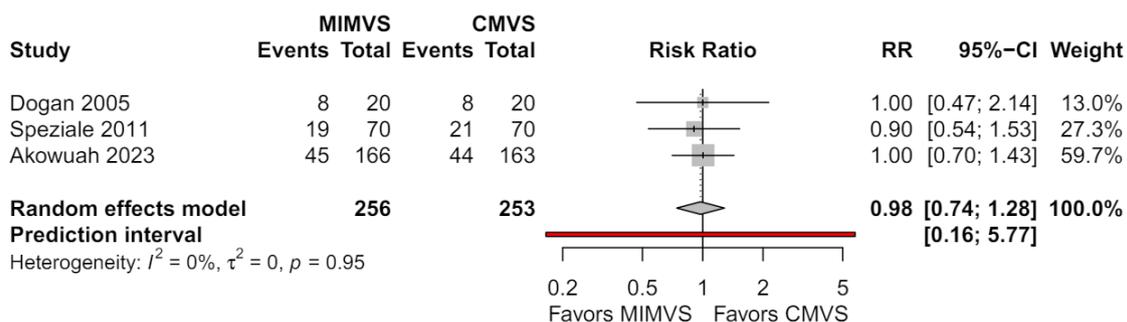


Figura 12. Meta-análise da incidência de transfusão de hemoderivados em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: Risk Ratio).

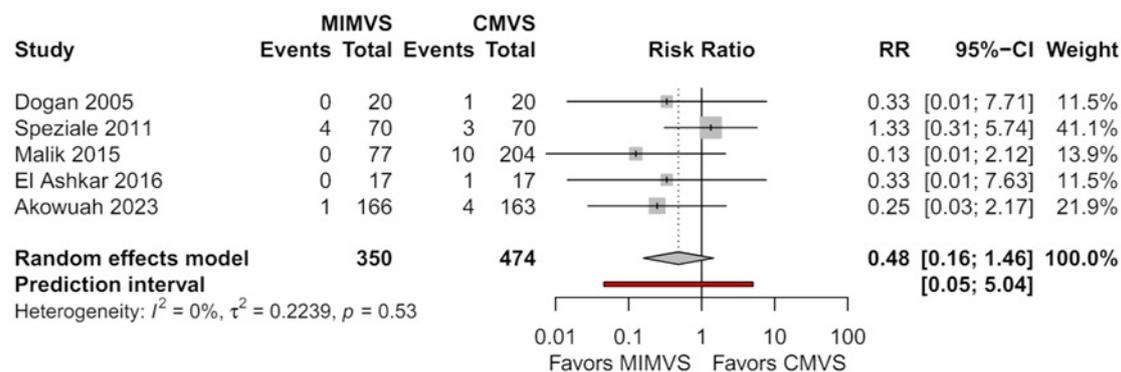


Figura 13. Meta-análise de reoperação por sangramento em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

Para IAM, o *forest plot* sugere que não há diferença significativa no risco entre MIMVS e CMVS (RR = 0,99; IC95% = 0,10 a 9,48). O pequeno número de ECR e de eventos (1 caso de IAM para cada estudo) demonstra uma considerável incerteza. A meta-análise foi realizada com 2 estudos^{19,25} e 469 pacientes. A heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 0$), mas essa informação não foi valorizada devido ao pequeno número de estudos na análise.

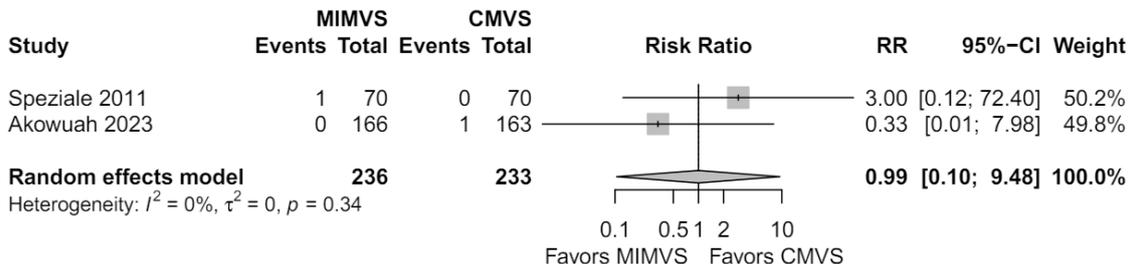


Figura 14. Meta-análise da incidência da IAM em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

A meta-análise de 2 estudos^{19,25} e 469 sujeitos indica uma possível tendência de maior risco de AVE no grupo MIMVS em comparação com CMVS (RR = 1,67; IC95% = 0,18 a 15,59), mas a amplitude dos IC sugere uma incerteza significativa. A moderada heterogeneidade ($I^2 = 49$) entre os estudos também sugere variações nos resultados e, portanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, principalmente pelo pequeno número de ECR publicados até o momento.

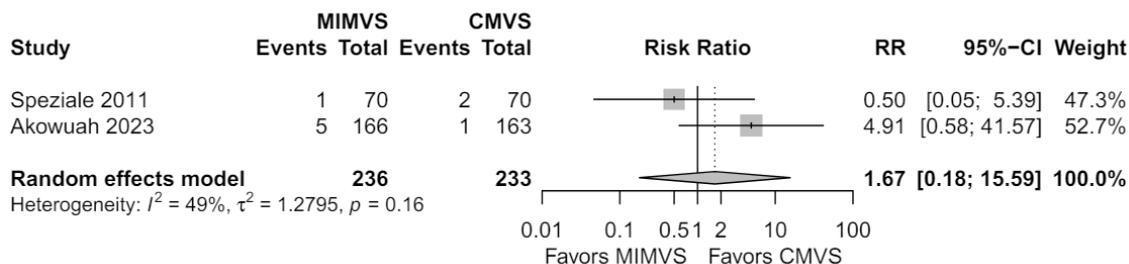


Figura 15. Meta-análise da incidência da AVE em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

8.6 Análises de subgrupos

Para investigar as causas de heterogeneidade, foi realizada uma análise dividindo os dados em dois subgrupos: um baseado na abordagem cirúrgica (reparo valvar, substituição valvar ou amostra mista, incluindo ambas as técnicas) e outro considerando a faixa etária (<40 anos ou ≥40 anos). Essa divisão foi feita para avaliar o impacto potencial dessas características nos desfechos clínicos dos participantes cuja heterogeneidade foi substancial.

8.6.1 Tempo de internação em UTI

A análise de subgrupos demonstrado no *forest plot* da Figura 16 compara o tempo de permanência na UTI, entre MIMVS e CMVS, de acordo com a abordagem cirúrgica. Os pacientes submetidos à cirurgia para reparo valvar mostraram uma redução significativa no tempo de permanência na UTI para MIMVS. Já para o subgrupo submetido a substituição valvar, os resultados foram menos claros, com diferenças nem sempre estatisticamente significativas. As heterogeneidades desses 2 subgrupos mantiveram-se altas (95% e 100%, respectivamente), não sendo explicadas pela abordagem cirúrgica. Para o subgrupo misto (reparo ou troca valvar), não houve diferença do tempo de permanência na UTI entre a intervenção e o controle, com redução importante da heterogeneidade, o que merece cautela na interpretação devido à escassez de estudos.

Para idade, como apenas um estudo considerou a faixa etária abaixo de 40 anos para o desfecho tempo de internação na UTI²², a heterogeneidade alta foi explorada por exclusão de *outliers*, descrito adiante.

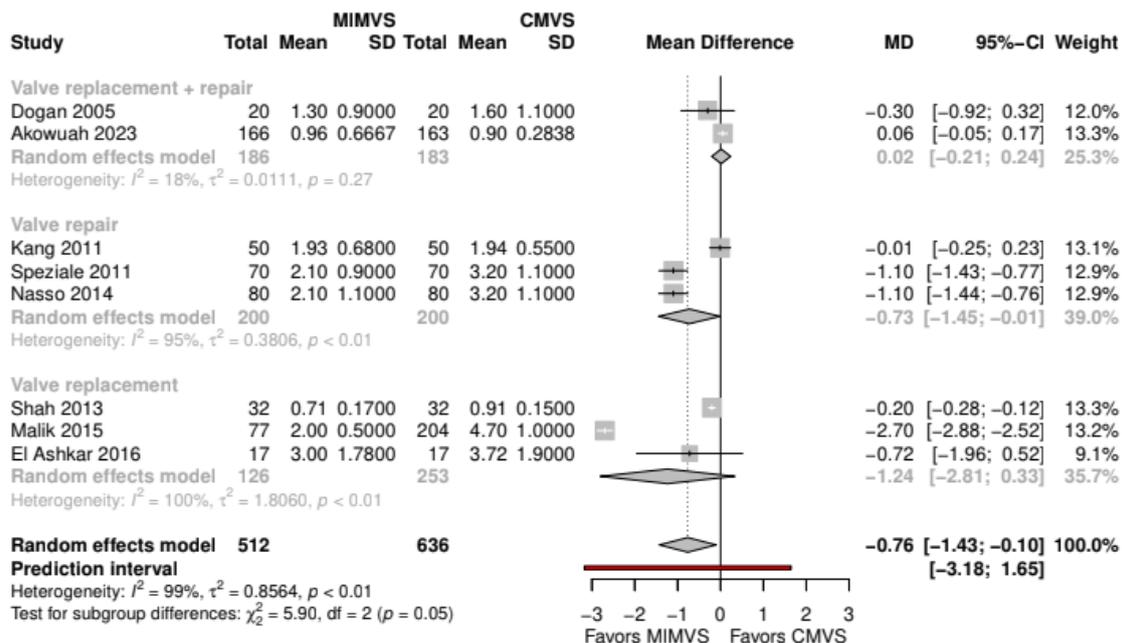


Figura 16. Análise de subgrupos considerando tempo de permanência em UTI e abordagens cirúrgicas em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*; *Valve replacement + repair*: troca + reparo valvar; *valve repair*: reparo valvar; *valve replacement*: troca valvar).

8.6.2 Tempo de internação hospitalar

A análise de subgrupos considerando o tipo de abordagem cirúrgica não explicou a heterogeneidade para internação hospitalar, que permaneceu alta ($I^2 = 95\%$). O tempo de internação hospitalar foi menor e estatisticamente significativo no grupo MIMVS para os estudos em que foram avaliados apenas reparo^{21,42} ou troca valvar^{20,22,23}, o que não aconteceu nos estudos que avaliam as duas abordagens conjuntamente^{17-19,25} (Figura 17).

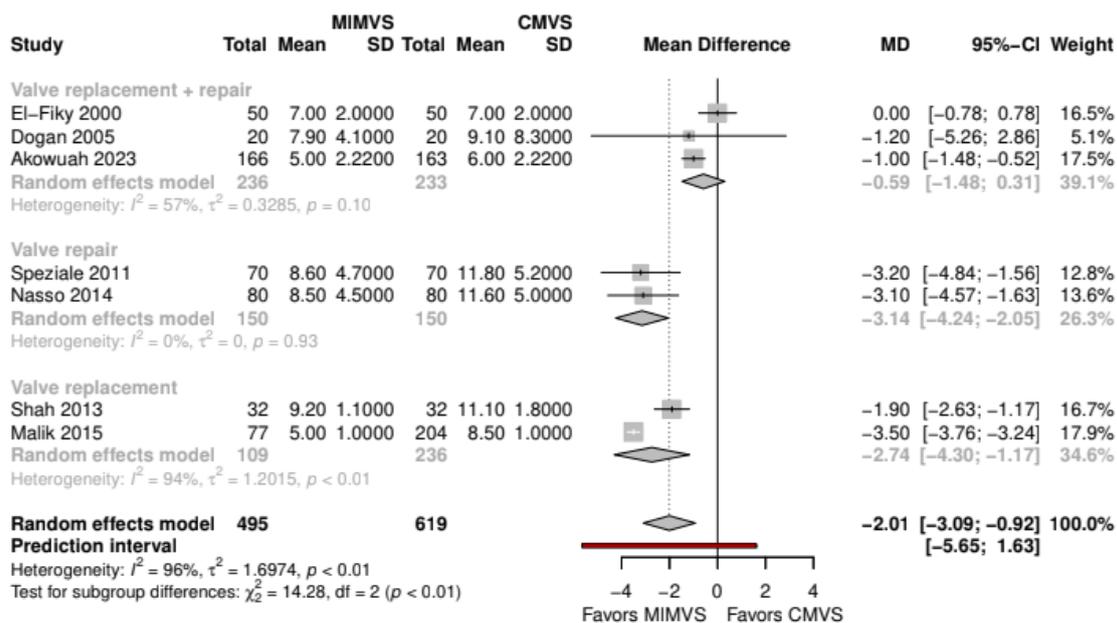


Figura 17. Análise de subgrupos considerando tempo de permanência hospitalar e abordagens cirúrgicas em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: Risk Ratio; Valve replacement + repair: troca + reparo valvar; valve repair: reparo valvar; valve replacement: troca valvar).

Quando analisamos os resultados do tempo de permanência hospitalar em relação à idade, foi observado que, em pacientes com menos de 40 anos, o tempo de permanência hospitalar foi semelhante entre os grupos. Ocorreu uma redução de 1,77 dias na internação dos pacientes submetidos à MIMVS, mas a alta heterogeneidade ($I^2 = 99\%$) sugere grande variabilidade nos resultados entre os estudos incluídos, o que pode afetar a confiança nesse achado. Analisando o grupo com 40 anos ou mais, ocorreu uma redução de 2,04 dias no tempo de permanência hospitalar. A menor heterogeneidade ($I^2 = 71\%$) sugere que os resultados foram um pouco mais uniformes entre os estudos, mas ainda mantém heterogeneidade substancial. Esse achado evidencia que os pacientes com 40 anos ou mais tendem a alta hospitalar mais precoce com as técnicas minimamente invasivas (Figura 18), porém a alta heterogeneidade não foi explicada pela idade.

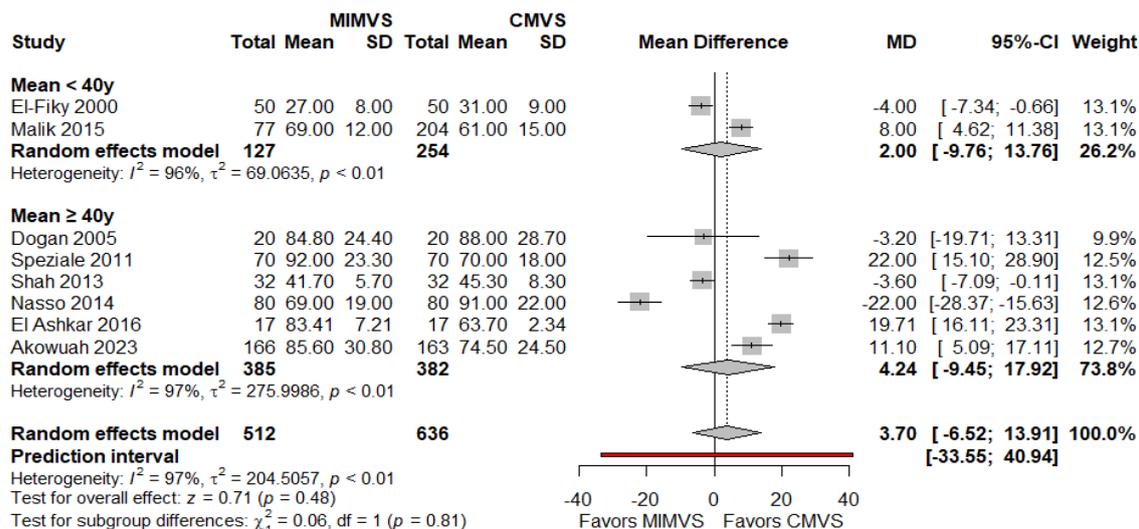


Figura 18. Análise de subgrupos considerando tempo de permanência hospitalar e faixa etária em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

8.6.3 Tempo de *clamp* aórtico

Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as técnicas MIMCS e CMVS em todas as abordagens cirúrgicas isoladamente e no efeito global (MD = 3,70 minutos; IC95% = -6,52 a 13,91), considerando o desfecho tempo de *clamp* aórtico. A heterogeneidade permaneceu alta ($I^2 = 97\%$) em todos os subgrupos e na análise geral e não foi explicada por esse desfecho. Os resultados são apresentados na Figura 19.

Figura 19. Análise de subgrupos considerando tempo de *clamp* e abordagens cirúrgicas em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*; Valve replacement + repair: troca + reparo valvar; valve repair: reparo valvar; valve replacement: troca valvar).

O mesmo ocorreu quando o desfecho tempo de *clamp* foi avaliado conforme dois subgrupos de faixa etária, < 40 anos e ≥ 40 anos. As abordagens cirúrgicas não demonstraram diferença estatisticamente significativas entre elas (MD = 3,70 min; IC95% = -6,52 a 13,91). A faixa etária dos pacientes não explicou a alta heterogeneidade dos estudos, que permaneceu alta ($I^2 = 97\%$). (Figura 20)

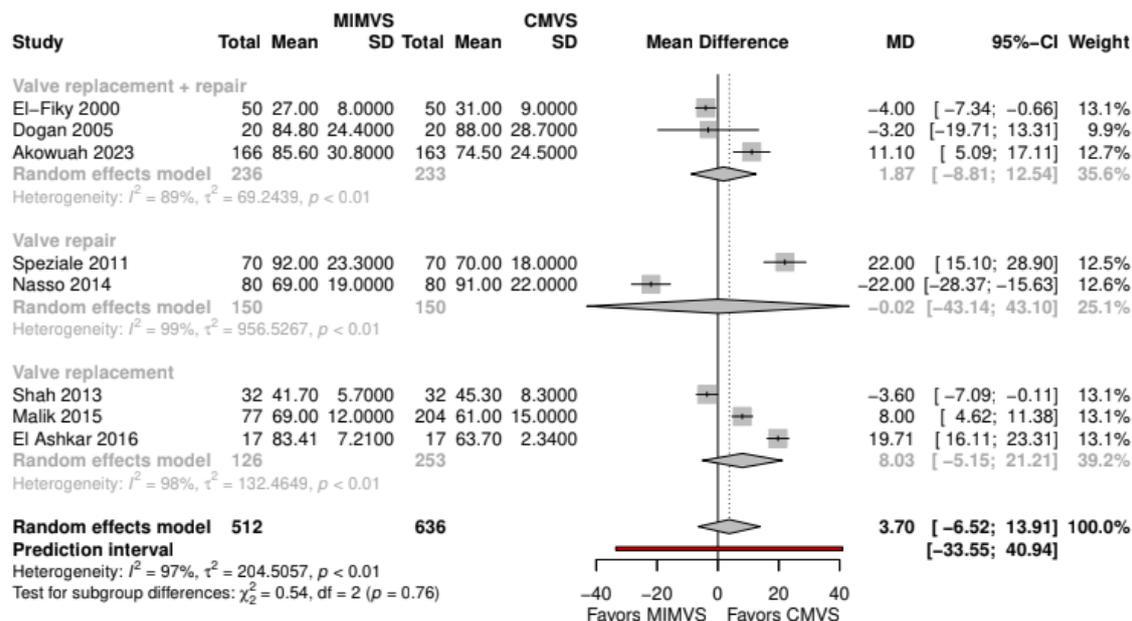


Figura 20. Análise de subgrupos considerando tempo de *clamp* e faixa etária em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio Valve*)

8.6.4 Tempo de CEC

O tempo de CEC foi significativamente maior no grupo MIMVS em comparação a CMVS para os estudos que contemplam somente reparo valvar (MD = 24,81 min; IC95% = 1,73 a 47,88). Quando avaliamos os ECR abrangendo pacientes submetidos a reparo ou troca valvar ou somente a troca valvar, essa diferença não foi estatisticamente significativa. O tipo de abordagem cirúrgica parece não explicar a alta heterogeneidade para esse desfecho, uma vez que ela permaneceu alta ($I^2 = 98\%$). Os resultados estão demonstrados na Figura 21.

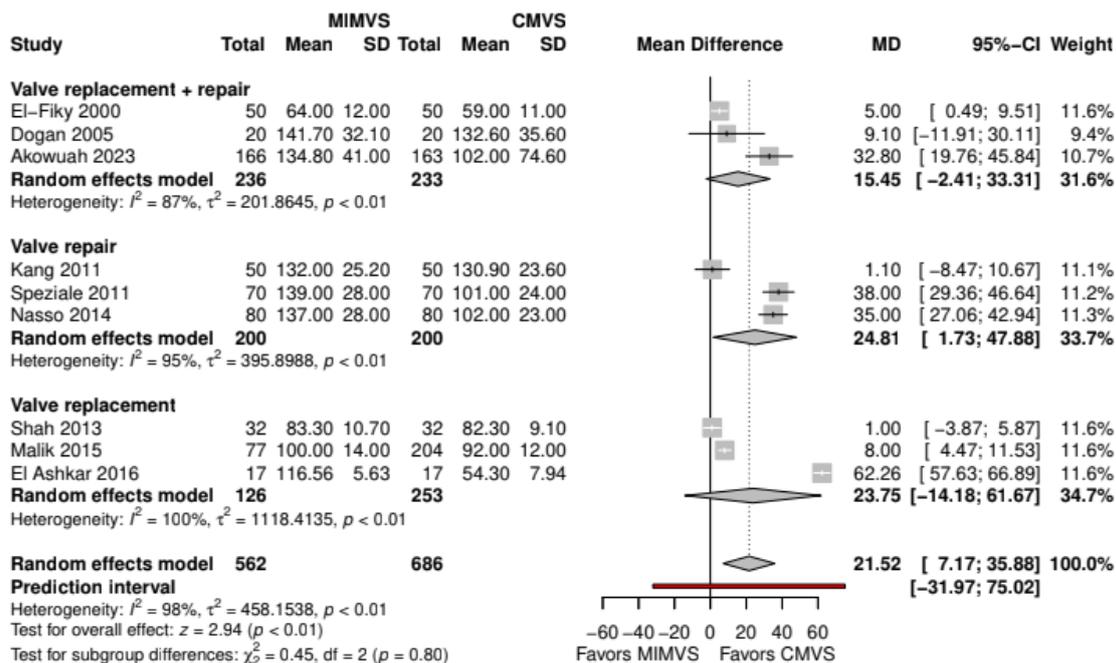


Figura 21. Análise de subgrupos considerando tempo de CEC e abordagem cirúrgica em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio Valve replacement + repair*: troca + reparo valvar; *valve repair*: reparo valvar; *valve replacement*: troca valvar).

Analisando esse mesmo desfecho com subgrupos de faixa etária, foi demonstrado tempo de CEC significativamente maior para o grupo submetido a MIMVS, independente da faixa etária (MD = 21,52 minutos; IC95% = 7,17 a 35,88), ou seja, a idade dos pacientes não influencia nesse tempo cirúrgico. Não houve mudança na heterogeneidade dos estudos, permanecendo alta ($I^2 = 98\%$), conforme apresentado na Figura 22.

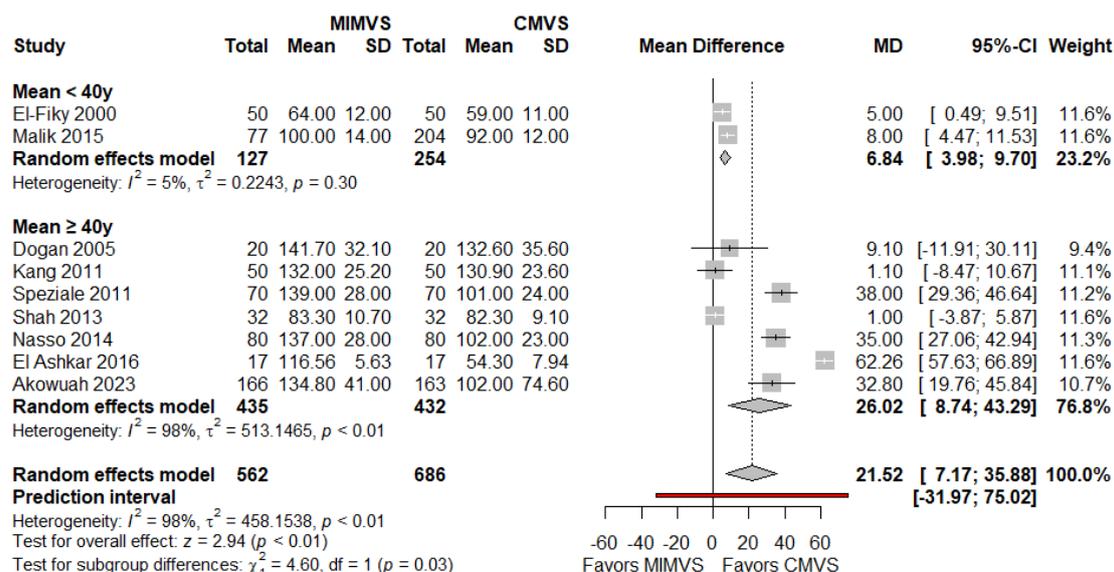


Figura 22. Análise de subgrupos considerando tempo de CEC hospitalar e faixa etária em pacientes submetidos à MIMVS versus CMVS. (IC: intervalo de confiança; CMVS: grupo cirurgia convencional por esternotomia; MIMVS: cirurgia valvar mitral minimamente invasiva; RR: *Risk Ratio*).

8.7 Análise por exclusão de *outliers*

Prosseguindo a investigação dos desfechos com alta heterogeneidade, foi realizada exclusão de *outliers* de artigos que continham características clínicas que poderiam explicar as diferenças substanciais.

Os efeitos da análise de sensibilidade para o tempo de internação em UTI (MD = -0,45 dias; IC95% = -0,85 a -0,05; $I^2 = 92\%$) e de ventilação mecânica (MD = -11,37 horas; IC95% = -22,58 a -0,16; $I^2 = 99\%$), removendo Malik *et al*²², por ser o único estudo avaliando pacientes com idade inferior a 40 anos para esses desfechos, com potencial alteração pelas características da amostra, não determinou alterações na direção do resultado e a heterogeneidade permaneceu alta. Da mesma forma, para o desfecho tempo de procedimento, removendo o estudo de El-Fiky *et al*¹⁷, sendo o único avaliando pacientes com menos de 40 anos para esse desfecho, o efeito persistiu semelhante e a heterogeneidade alta (MD = 36,42 minutos; IC95% = -20,32 a 93,16; $I^2 = 95\%$).

Não foram realizadas análises separando os grupos por qualidade metodológica, pois todos os estudos tiveram qualidade similar, ou gravidade de doença, uma vez que essa característica não foi contemplada na maioria dos estudos. Ainda, de acordo com a abordagem Cochrane, meta-regressão não foi

realizada porque a seleção, através da busca realizada, contou com menos de 10 estudos³².

Não houve evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) para variáveis mortalidade, mediastinite, IRA, transfusão de hemoderivados, reoperação por sangramento e IAM, além de heterogeneidade não substancial para AVE ($I^2 = 49\%$) e, portanto, nenhuma análise de sensibilidade foi realizada para esses desfechos.

Tabela 4. Síntese dos resultados dos desfechos

| Desfechos | Número de estudos | Tamanho da amostra | | % | | Efeito estimado* RR/MD (IC 95%) | Heterogeneidade | | Valor <i>p</i> (efeito total) |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|------|-------|-------|------------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|
| | | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | | I ² | Valor <i>p</i> | |
| Primários | | | | | | | | | |
| Mortalidade | 5 | 410 | 534 | 2,43 | 3,93 | 0,82 (0,37; 1,81) | 0 | 0,64 | 0,62 |
| Mediastinite | 5 | 365 | 489 | 2,19 | 4,70 | 0,47 (0,22; 1,00) | 0 | 0,95 | 0,05 |
| Lesão renal aguda | 2 | 236 | 233 | 2,54 | 3,00 | 0,85 (0,29; 2,50) | 0 | 0,78 | 0,76 |
| Secundários | | | | | | | | | |
| Tempos cirúrgicos | | | | | | | | | |
| <i>Clamp</i> | 8 | 512 | 636 | - | - | 3,70 (-6,52; 13,91) | 97 | <0,01 | 0,47 |
| CEC | 9 | 562 | 686 | - | - | 21,52 (7,17; 35,88) | 98 | <0,01 | 0,003 |
| Procedimento | 6 | 403 | 400 | - | - | 25,06 (-24,79; 74,92) | 94 | <0,01 | 0,32 |
| Eventos cardiovasculares | | | | | | | | | |
| IAM | 2 | 236 | 233 | 0,42 | 0,42 | 0,99 (0,10; 9,48) | 0 | 0,34 | 0,99 |
| AVE | 2 | 236 | 233 | 2,54 | 1,28 | 1,67 (0,18; 15,59) | 49 | 0,16 | 0,65 |
| Desfechos hematológicos | | | | | | | | | |
| Transfusão de hemoderivados | 3 | 256 | 253 | 28,51 | 28,85 | 0,98 (0,74; 1,28) | 0 | 0,95 | 0,85 |
| Reoperação por sangramento | 5 | 350 | 474 | 1,42 | 4,00 | 0,48 (0,16; 1,46) | 0 | 0,53 | 0,19 |
| Tempos pós-operatórios | | | | | | | | | |
| Internação em UTI | 8 | 512 | 636 | - | - | -0,46 (-0,76; -0,10) | 99 | <0,01 | 0,02 |
| Ventilação mecânica | 6 | 314 | 441 | - | - | -9,81 (-19,43; -0,19) | 99 | <0,01 | 0,04 |
| Internação hospitalar | 7 | 495 | 619 | - | - | -2,01 (-3,09; -0,92) | 99 | <0,01 | 0,0003 |

AVE = acidente vascular encefálico, CEC = circulação extracorpórea, IAM = infarto agudo do miocárdio, UTI = unidade de terapia intensiva

*Método estatístico: RR (Mantel-Haenszel, efeito randômico, IC95%) = risco relativo; MD = diferença média (Inverso da variância, efeito randômico, IC95%)

9 DISCUSSÃO

A criação de um protocolo assistencial para o tratamento cirúrgico das doenças da valva mitral é essencial para garantir a padronização e a qualidade do atendimento aos pacientes. A adoção de diretrizes claras e bem estabelecidas promove uma abordagem mais consistente e eficaz, resultando em melhores desfechos clínicos. Paralelamente, a introdução de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) pode elevar os padrões de atendimento, proporcionando acesso a tratamentos mais modernos e eficazes. Essas inovações melhoram a precisão e a segurança dos procedimentos e também podem reduzir o tempo de recuperação, as complicações e, conseqüentemente, contribuir na melhor qualidade de vida dos pacientes.

Para confecção desse protocolo, foi realizada essa revisão sistemática com meta-análise de 9 ensaios clínicos randomizados, incluindo 1.248 pacientes. Quando comparada à cirurgia convencional, via esternotomia mediana, a cirurgia minimamente invasiva sugeriu apresentar efeito benéfico no tratamento das doenças da valva mitral. A maioria dos estudos apresentou forte confiança na estimativa do efeito. Os riscos de vieses dos estudos foram considerados baixos na maioria dos domínios avaliados pela ferramenta Cochrane. A qualidade geral da certeza da evidência foi alta em 85,7% dos desfechos avaliados.

Houve uma tendência à redução na mortalidade para MIMVS, porém sem significância estatística entre as técnicas de cirurgia valvar mitral (RR = 0,82; IC95% = 0,37 a 1,81; p = 0,62). Apesar de tempos cirúrgicos mais longos, incluindo tempo de CEC e de *clamp* aórtico, as técnicas minimamente invasivas determinaram redução estatisticamente significativa de mediastinite, reoperação por sangramento e nos tempos de internação hospitalar, de permanência em UTI e de ventilação mecânica. Não foi encontrada diferença estatística entre as duas técnicas para AVE, IAM, IRA e necessidade de transfusão sanguínea.

9.1 Mortalidade

Eqbal *et al*²⁹ publicou, em 2022, uma revisão sistemática com meta-análise de 38.106 pacientes, sendo 8 ECR e 111 estudos observacionais. Esse estudo evidenciou menor mortalidade no grupo da cirurgia minimamente invasiva em estudos observacionais (RR = 0,6; IC95% = 0,5 a 0,7; baixa qualidade da evidência), porém esse efeito não foi encontrado na análise de ECR (RR = 1,0; IC95% = 0,4 a 2,3; muito baixa qualidade de evidência). Ainda, outra meta-análise publicada no mesmo ano, compreendendo 4.514 pacientes de 12 coortes retrospectivas²⁸, também encontrou uma redução na mortalidade em 30 dias para o grupo MICS (OR = 0,59; IC95% = 0,39 a 0,90). Já uma revisão sistemática de 6 coortes, publicada em 2021 por Hage *et al*²⁷, analisando 1.217 pacientes com mais de 65 anos, não encontrou diferença de mortalidade entre os grupos (OR = 0,59; IC95% = 0,20 a 1,77, I² = 64%). Não ocorreu mudança nas análises de sensibilidade a despeito da proporção de doença mitral degenerativa e proporção de pacientes submetidos à reparo mitral (OR = 0,56, IC95% = 0,23 a 1,36).

Nossa meta-análise evidencia que a MIMVS reduz em 18% a taxa de mortalidade, com alta certeza da evidência (RR = 0,82; IC95% = 0,37 - 1,81; p = 0,64). Embora a baixa heterogeneidade (I² = 0) nos estudos analisados forneça confiança na consistência dos resultados, a falta de significância estatística sugere que ainda não há uma conclusão definitiva sobre a superioridade da MIMVS em termos de mortalidade.

9.2 Mediastinite

A análise atual mostra uma incidência significativamente menor de mediastinite em pacientes submetidos à MIMVS (RR = 0,47; p = 0,05), com alta qualidade da certeza da evidência. Esses achados são consistentes com evidências anteriores, como a meta-análise de Eqbal *et al*²⁹, que também identificou uma redução significativa na mediastinite em 15.792 pacientes de 111 estudos observacionais (RR = 0,6; IC95% = 0,5 a 0,9; p < 0,05). Já a revisão sistemática com meta-análise publicada em 2020 por Sá *et al*²⁶, avaliando 5.168 pacientes de coortes para esse desfecho, não evidenciou diferenças significativas entre os grupos (OR = 0,762; IC95% = 0,45 a 1,29; p =

0,312), bem como nos 659 sujeitos dos ECR incluídos no estudo previamente mencionado de Eqbal *et al*²⁹ (OR = 0,56; IC95% = 0,25 a 1,1; p = 0,14). As discrepâncias podem ser atribuídas às diferentes metodologias dos estudos avaliados e ao tamanho da amostra, uma vez que esse desfecho não é frequente. Portanto, há necessidade de mais ECR bem delineados e com tamanho amostral suficiente para esse desfecho, que corroborem os achados.

9.3 Insuficiência Renal Aguda

Nosso estudo encontrou uma redução de 15% da incidência da IRA no grupo MIMVS (RR = 0,85; IC 95% = 0,29 a 2,50; I²=0%), com moderada qualidade da certeza da evidência. De forma semelhante Hage *et al*²⁷, também não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em estudos observacionais (RR = 0,87, IC95% = 0,66 a 1,13; I² = 0%). Eqbal *et al*²⁹, quando analisou ECR não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR = 1,79; IC 95%= 0,38 a 8,48; I² = 24%; baixa qualidade na certeza da evidência), porém, quando analisou estudos observacionais, encontrou redução estatisticamente significativa de 44% na incidência de IRA no grupo MIMVS (IC95% = 0,56 a 0,77; I² = 0; baixa qualidade na certeza da evidência).

9.4 Tempos cirúrgicos

Em estudos observacionais, como os de Sá *et al*²⁶ e Eqbal *et al*²⁹, o tempo total de procedimento foi significativamente maior nos grupos da MIMVS, com diferenças de 35,6 (IC95% = 15,14 a 56,05; p<0,001) e de 25 minutos (IC95% = 12 a 38; p <0,05), respectivamente. No entanto, essa diferença não se manteve significativa na avaliação de ECR realizada por Eqbal *et al*²⁹ (MD = 29 minutos; IC95% = -1 a 58; p = 0,06), bem como na nossa revisão sistemática (6 ECR; MD = -3,7 minutos; p = 0,32).

Os tempos de *clamp* aórtico foram maiores nos grupos submetidos à MIMVS tanto em revisões de estudos observacionais quanto em ECR. Nas revisões de estudos observacionais de Sá *et al*²⁶ e Hage *et al*²⁷ ocorreu um aumento significativo no tempo de *clamp* aórtico em torno de 14,2 minutos (IC95% = 7,394 a 21,166; p<0,001) e 11,8 minutos (IC95% = 3,5 a 20,1

minutos; $I^2 = 90,1\%$), respectivamente. Considerando apenas a avaliação de ECR de Eqbal *et al*²⁹, também ocorreu um aumento de 9 minutos (IC95% = 0 a 18; $p < 0,05$) no grupo MIMVS, embora a certeza da evidência tenha sido considerada muito baixa pelos autores. Nossa revisão está em concordância com a literatura, com um aumento de apenas 3,70 minutos no grupo MIMVS (IC95% = -6,52 a -13,91; $I^2 = 97\%$). Essa pequena diferença no tempo de *clamp* não determina significância clínica.

De forma semelhante, os tempos de CEC foram maiores no grupo da MIMVS em diversas revisões de estudos observacionais e ECR. Hage *et al*²⁷ e Sá *et al*²⁶ relataram aumentos de 23 (IC95% = 10,4 a 35,6 minutos; $I^2 = 91,7\%$) e de 24,48 minutos (IC95% = 13,84 a 35,12 minutos; $p < 0,001$) no grupo intervenção, respectivamente. Nos ECR analisados por Eqbal *et al*²⁹, também foi observado um aumento de 20 minutos (IC95% = 3 a 38 minutos; $p < 0,05$). A nossa meta-análise encontrou uma diferença significativa de 21,52 minutos (IC95% = 7,17 a 35,88; $I^2 = 98\%$; $p = 0,003$) a mais no grupo MIMVS, confirmando os achados existentes na literatura.

Essa complexidade técnica, refletida nos tempos operatórios mais longos, deve ser equilibrada com os benefícios potenciais da MIMVS, como menor trauma cirúrgico e recuperação mais rápida, que podem justificar o tempo adicional em certos contextos clínicos. Ainda assim, a evidência atual indica a necessidade de mais ECR para determinar o real impacto desses tempos prolongados em desfechos clínicos relevantes.

9.5 Duração da internação

Meta-análises de estudos observacionais, como as realizadas por Sá *et al*²⁶, Hage *et al*²⁷ e Shirke *et al*²⁸, mostram uma redução significativa no tempo de internação hospitalar para pacientes submetidos à MIMVS. Sá *et al*²⁶, por exemplo, observaram uma redução média de 1,27 dias (IC95% = -2,11 a -0,44; $p = 0,003$) em uma população de 6.792 pacientes. Shirke *et al*²⁸ encontraram uma redução ainda maior de 3,71 dias (IC95% = -4,92 a -2,49; $p < 0,001$), avaliada em 1.280 pacientes. Já Hage *et al*²⁷ relataram uma redução de apenas 0,7 dias (IC95% = -0,8 a -0,5 dias; $p < 0,05$) em 1.262 pacientes, embora com muito baixa qualidade de evidência definida pelos autores. Por

outro lado, a meta-análise de Eqbal *et al*²⁹, quando inclui apenas a casuística de ECR, não encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas (MD = -0,9 dias; IC95% = -1,8 a 0,1; p = 0,07), entretanto com alta heterogeneidade ($I^2 = 99\%$) e baixa qualidade de evidência.

Nossa meta-análise encontrou uma redução estatisticamente significativa de 2,01 dias no tempo de internação hospitalar (IC95% = -3,09 a -0,92), com alta certeza da qualidade da evidência, sugerindo que a MIMVS pode oferecer uma recuperação mais rápida, resultando em alta hospitalar mais precoce. Em pacientes com 40 anos ou mais, o tempo de internação foi significativamente menor no grupo MIMVS, com uma redução média de 4,24 dias (IC95% = -9,45 a 17,92), porém sem significância estatística. Isso indica que pacientes mais velhos tendem a se beneficiar mais das técnicas minimamente invasivas, com uma alta hospitalar mais rápida, embora a heterogeneidade observada ($I^2 = 97\%$) não tenha sido completamente explicada pela idade.

Paralelamente, o tempo de permanência em UTI também foi menor para o grupo MIMVS em várias meta-análises. As reduções variaram de 8 horas a 2,5 dias, conforme relatado em estudos de Sá *et al*²⁶, Hage *et al*²⁷ e Eqbal *et al*²⁹. Uma análise abrangente com 14.761 pacientes de estudos observacionais e 819 pacientes de ECR mostrou uma redução média de 0,65 (IC95% = -0,76 a -0,54 dia; $I^2 = 96\%$) e de 0,85 dia (IC95% = -1,84 a 0,88 dia; $I^2 = 99\%$), respectivamente, ambos com muito baixa certeza da evidência²⁶.

Na nossa meta-análise, o tempo de permanência em UTI foi significativamente menor no grupo MIMVS em 8 ECR, avaliando 1.148 pacientes (MD = -0,76 dias; $I^2 = 99\%$; p = 0,03; alta qualidade da evidência), e corrobora os achados das revisões anteriores e sugerindo um benefício real da MIMVS na redução do tempo de recuperação nessa unidade.

Esses achados sugerem que a cirurgia minimamente invasiva pode oferecer vantagens significativas em termos de tempo de recuperação, tanto em internação hospitalar quanto em permanência na UTI, quando comparada à cirurgia convencional.

9.6 Tempo de ventilação mecânica

Assim como no estudo de Sá *et al*²⁶ (MD = -13,17 horas, IC95% = -39,04 a 12,69, $p < 0,001$, $I^2 = 99\%$, muito baixa qualidade de evidência), a redução de 9,81 horas no tempo de ventilação mecânica observada no nosso estudo (IC95% = 0,76 a -0,10; $I^2 = 99\%$; $p = 0,04$) reforça a vantagem das técnicas minimamente invasivas em cirurgia valvar mitral, com alta certeza na qualidade da evidência.

Essa diminuição no tempo de VM sugere uma recuperação respiratória e global mais rápida para pacientes submetidos à MIMVS, o que pode estar associado a uma menor invasividade do procedimento e a uma menor resposta inflamatória pós-operatória inerente. No entanto, a alta heterogeneidade entre os estudos indica que, embora o resultado seja consistente, ele pode variar na dependência de alguns fatores que não puderam ser determinados na nossa análise. As características dos pacientes (faixa etária) e as abordagens cirúrgicas (reparo ou troca valvar) não explicaram a alta variabilidade dos estudos. A experiência dos cirurgiões não pôde ser avaliada com os dados disponibilizados pelos estudos avaliados.

9.7 Reoperação por sangramento

Os resultados de diversas meta-análises indicam que não há uma diferença estatisticamente significativa na taxa de reoperações por sangramento entre os pacientes submetidos à MIMVS e à CMVS. No estudo de Sá *et al*²⁶, que analisou 5.510 pacientes, a meta-análise mostrou uma maior chance de reoperação por sangramento no grupo CMVS, porém sem significância estatística (OR = 1,24; IC95% = 0,87 a 1,88; $p = 0,21$; $I^2 = 28\%$), assim como na meta-análise de 1.100 pacientes conduzida por Hage *et al*²⁷ (OR = 0,58; IC95% = 0,25 a 1,39; $I^2 = 51,1\%$). Esses achados corroboram os resultados do nosso estudo, que compreendeu 5 ECR e 824 pacientes avaliando esse desfecho, encontrando maior incidência de reoperação por sangramento no grupo CMVS, porém sem significância estatística (RR = 0,48; $I^2 = 0\%$; $p = 0,19$).

Portanto, a ausência de significância estatística pode indicar que o risco de sangramento grave, suficiente para necessitar de reoperação, é comparável entre as duas abordagens, sugerindo que ambos os métodos têm perfis de segurança semelhantes nesse aspecto, embora haja tendência a melhores resultados para esse desfecho no grupo MIMVS.

9.8 Complicações cardiovasculares

Na nossa meta-análise, ainda que o AVE tenha sido menos frequente no grupo submetido à cirurgia convencional (1,28% vs. 2,54%), essa diferença não foi estatisticamente significativa (RR = 1,67; $I^2 = 49\%$; $p = 0,65$), mesmo com alta qualidade de evidência. Em concordância com esses achados, o estudo de Eqbal *et al*²⁹ não encontrou diferença estatisticamente significativa no risco de AVE entre as duas técnicas (RR = 0,8; IC95% = 0,2 a 3,7; $p = 0,75$), mas com baixa qualidade na certeza da evidência. No entanto, é importante destacar que a mesma meta-análise²⁹, ao analisar dados de 25.542 pacientes de estudos observacionais, encontrou uma menor incidência de eventos tromboembólicos no grupo submetido à cirurgia minimamente invasiva (RR = 0,8; IC95% = 0,7–1,0; $p < 0,05$), também com baixa qualidade na certeza da evidência.

Além disso, nosso estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as incidências de IAM nas duas técnicas, o que pode ser atribuído ao pequeno número de ECR e de eventos observados. Sá *et al*²⁶, analisando 6.110 pacientes de estudos observacionais (OR = 0,97; IC% = 0,59 a 1,60), e Eqbal *et al*²⁹, analisando 581 pacientes de ECR (RR = 0,78; IC95% = 0,16 a 3,72), também não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as técnicas. Por outro lado, este último estudo²⁹, quando avalia 25.542 pacientes de estudos observacionais, demonstra redução estatisticamente significativa de 20% na incidência de IAM no grupo MIMVS (RR = 0,80; IC = 0,65 a 0,97; $I^2 = 0\%$). Esses achados poderiam ser explicados por se tratar em complicação rara na cirurgia valvar mitral isolada e pelo tamanho da amostra.

A revisão sistemática e meta-análise de ECR demonstrou que a cirurgia minimamente invasiva, para o tratamento das doenças da valva mitral, oferece vantagens em comparação à cirurgia convencional, via esternotomia mediana.

Considerando os desfechos primários de mortalidade e de mediastinite, as evidências foram de forte confiança para que o efeito positivo da cirurgia minimamente invasiva seja benéfico para os pacientes com doença valvar mitral. Já para outro desfecho primário, IRA, as evidências foram de moderada confiança para efeito positivo da MIMVS. Para os demais desfechos, como AVE, transfusão sanguínea e tempos de internação hospitalar e de permanência em UTI, as evidências foram de forte confiança no efeito positivo para a tecnologia avaliada.

Os achados indicam que, apesar da complexidade técnica associada à cirurgia minimamente invasiva e do aumento nos tempos operatórios, os benefícios em termos de recuperação mais rápida e de menor incidência de complicações pós-operatórias podem justificar a escolha dessa abordagem em determinados grupos de pacientes, especialmente aqueles com 40 anos ou mais. Os principais problemas encontrados se referem à imprecisão e à inconsistência dos artigos incluídos na meta-análise. Sumariamente, os resultados encontrados sugerem que população-alvo seja beneficiada pelo uso da cirurgia minimamente invasiva para doença valvar mitral, sempre ponderando a experiência e a habilidade do cirurgião.

10 LIMITAÇÕES

Esse estudo apresenta a limitação de não conseguir explicar a alta heterogeneidade de alguns desfechos, apesar da realização das análises de subgrupos e de sensibilidade possíveis, com os dados apresentados. Não obtivemos sucesso tentando contato com alguns autores para busca de dados não publicados.

Apesar de não se tratar de uma limitação, a quantidade de estudos incluídos também não permitiu explorar as causas de heterogeneidade através de meta-regressão (9 estudos). Ainda, a avaliação dos vieses de publicação, através de teste de hipóteses e da análise gráfica do *funnel plot*, não pôde ser explorada pelo baixo número de ECR encontrados na literatura através de busca ampla e sistemática da literatura.

11 CONCLUSÃO

As evidências encontradas nessa revisão sistemática com meta-análise de ECR permitem balizar a implementação da cirurgia valvar mitral minimamente invasiva, no contexto do SUS, e permitem a confecção do protocolo assistencial para o Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Ainda, orienta a decisão do tipo de cirurgia a ser utilizado na doença valvar mitral, objetivando facilitar e uniformizar o manejo desses pacientes na prática cirúrgica diária, melhoria nos desfechos clínicos e na qualidade do atendimento. Além disso, a avaliação de novas tecnologias em saúde pode trazer benefícios adicionais para as instituições, como a potencial redução de custos para o SUS.

Existem poucos ECR na literatura, entretanto as evidências de superioridade da MIMVS em comparação CMVS são robustas. As evidências são de forte confiança no benefício da cirurgia minimamente invasiva nos pacientes com doença valvar mitral, considerando os desfechos primários de mortalidade e de mediastinite. Além disso, a redução da IRA na MIMVS foi estatisticamente significativa, sendo a única com moderada certeza na qualidade da evidência. Para os demais desfechos como AVE, transfusão sanguínea e tempos de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva as evidências foram de forte confiança para que o efeito positivo para a tecnologia avaliada.

Os achados indicam que, apesar da complexidade técnica associada à cirurgia minimamente invasiva e do aumento nos tempos cirúrgicos, os benefícios em termos de recuperação mais rápida e menor incidência de complicações pós-operatórias justificam a escolha dessa abordagem cirúrgica em pacientes eletivos, submetidos à cirurgia primária da valva mitral, em determinados grupos de pacientes, especialmente aqueles com 40 anos ou mais. No entanto, a elevada heterogeneidade observada entre os estudos sublinha a necessidade de cautela na interpretação desses achados e aponta para a importância de estudos adicionais para confirmar esses efeitos. Ainda, salienta-se que a experiência e a habilidade do cirurgião devem ser levadas em conta para a indicação da técnica.

REFERÊNCIAS

1. ROGERS, M. A.; TARANTINI, G.; VEULEMANS, V. Editorial: Case reports in heart valve disease: 2022. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 10, 2023.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. **Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Internações hospitalares**. Procedimentos hospitalares por gestor - a partir de 2022. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qgbr.def>>. Acesso em: 20 set. 2023.
3. ACCORSI, Tarso A. D. Valvopatias. In: MANSUR, Antônio de P.; RAMIRES, José A. F. **Rotinas Ilustradas da Unidade de Clínica de Emergência do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 203-214).
4. ROTH, G. A. *et al*. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020.
5. BITKOVER, Catarina Y. *et al*, Computed tomography of the sternum and mediastinum after median sternotomy, **Annals of Thoracic Surgery**, v. 68, n. 3, p. 858–863, 1999.
6. SIBILITZ, Kirstine L. *et al*, Long-term effects of cardiac rehabilitation after heart valve surgery - results from the randomised CopenHeartVR trial, **Scandinavian Cardiovascular Journal**, v. 56, n. 1, p. 247–255, 2022.
7. NAVIA, José L.; COSGROVE, Delos M., Minimally invasive mitral valve operations, **Annals of Thoracic Surgery**, v. 62, n. 5, p. 1542–1544, 1996; COHN, Lawrence H. *et al*, Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair, **Annals of Surgery**, v. 226, n. 4, p. 421–428, 1997.
8. COHN *et al*, Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair.
9. NAVIA; COSGROVE, Minimally invasive mitral valve operations; BYRNE, J. G. *et al*, Minimally invasive direct access mitral valve surgery., **Seminars in thoracic and cardiovascular surgery**, v. 11, n. 3, p. 212–222, 1999.

10. CARPENTIER, Alain Frédéric; LOULMET, Didier, Chirurgie à coeur ouvert par vidéo-chirurgie et mini-thoracotomie. Premier cas (valvuloplastie mitrale) opéré avec succès, **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III**, v. 319, n. 3, p. 219–223, 1996.
11. CHITWOOD, W. R., Jr *et al.* Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: the “micro-mitral” operation. **The journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 113, n. 2, p. 413–414, 1997.
12. IRIBARNE, Alexander *et al.*, The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: Current and future perspectives, **Future Cardiology**, v. 7, n. 3, p. 333–346, 2011.
13. CAFFARELLI, Anthony D.; ROBBINS, Robert C., Will minimally invasive valve replacement ever really be important?, **Current Opinion in Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 123–127, 2004.
14. HOLZHEY, David M. *et al.*, Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery in patients greater than 70 years old: A propensity-matched comparison, **Annals of Thoracic Surgery**, v. 91, n. 2, p. 401–405, 2011.
15. RYAN, William; BRINKMAN, William, Mitral valve surgery: comparison of outcomes in matched sternotomy and port access groups, **Journal of Heart Valve Disease**, v. 19, n. 1, p. 51–58, 2010.
16. TANG, Paul *et al.*, Right Minithoracotomy Versus Median Sternotomy for Mitral Valve Surgery: A Propensity Matched Study, **Annals of Thoracic Surgery**, v. 100, n. 2, p. 575–581, 2015.
17. EL-FIKY, Mohamed M. *et al.*, Limited right anterolateral thoracotomy for mitral valve surgery, **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 17, n. 6, p. 710–713, 2000.
18. DOGAN, Selami *et al.*, Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: Prospective randomized study, **Annals of Thoracic Surgery**, v. 79, n. 2, p. 492–498, 2005.
19. SPEZIALE, Giuseppe *et al.*, Results of mitral valve repair for Barlow disease (bileaflet prolapse) via right minithoracotomy versus conventional median sternotomy: A randomized trial, **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 142, n. 1, p. 77–83, 2011.
20. AHMAD SHAH, Zamir *et al.*, Comparison of right anterolateral thorocotomy with standard median sternotomy for mitral valve replacement, **International Cardiovascular Research Journal**, v. 7, n. 1, p. 15–20, 2013.

21. NASSO, Giuseppe *et al*, Three-year results of repaired barlow mitral valves via right minithoracotomy versus median sternotomy in a randomized trial, **Cardiology (Switzerland)**, v. 128, n. 2, p. 97–105, 2014.
22. MALIK, Abdul *et al*, Standard median sternotomy versus right anterolateral thoracotomy for mitral valve replacement, **Journal of Medical Sciences (Peshawar)**, v. 23, n. 1, p. 42–45, 2015.
23. EL ASHKAR, Ahmed M.; KHALLAF, Ahmed N., Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: Early experience, **Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 24, n. 3, p. 223–227, 2016.
24. PIROLA, Sergio *et al*, Right Ventricular Function After Minimally Invasive Mitral Valve Surgery, **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 36, n. 4, p. 1073–1080, 2022.
25. AKOWUAH, Enoch F. *et al*, Minithoracotomy vs Conventional Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Randomized Clinical Trial, **Jama**, v. 329, n. 22, p. 1957–1966, 2023.
26. SÁ, M. P. B. O. *et al*. Mitral valve repair with minimally invasive approaches vs sternotomy: A meta-analysis of early and late results in randomized and matched observational studies. **Journal of cardiac surgery**, v. 35, n. 9, p. 2307–2323, 2020.
27. HAGE, A. *et al*. Minimally invasive versus sternotomy for mitral surgery in the elderly: A systematic review and meta-analysis. **Innovations (Philadelphia, Pa.)**, v. 16, n. 4, p. 310–316, 2021.
28. SHIRKE, M. M. *et al*. Mitral valve surgery via repeat median sternotomy versus right mini-thoracotomy: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. **Journal of cardiac surgery**, v. 37, n. 12, p. 4500–4509, 2022.
29. EQBAL, A. J. *et al*. Minimally invasive mitral valve surgery versus conventional sternotomy mitral valve surgery: A systematic review and meta-analysis of 119 studies. **Journal of cardiac surgery**, v. 37, n. 5, p. 1319–1327, 2022.
30. PAGE, M. J. *et al*. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n160, 2021.
31. SHANAA, A. **Rayyan – intelligent systematic review**. Disponível em: <https://rayyan.ai/>. Acesso em: 22 ago. 2024.

32. HIGGINS, J.; WELCH, V. **Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.** Disponível em: <<http://www.training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 30 set. 2023.
33. SCHÜNEMANN, H. J. *et al.* GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. **Journal of clinical epidemiology**, v. 122, p. 129–141, 2020.
34. SCHÜNEMANN, H. J.; HIGGINS, J.; VIST, G. E. **Chapter 14: Completing “Summary of findings” tables and grading the certainty of the evidence. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1.** Disponível em: <<http://www.training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 30 set. 2023.
35. SANTESSO, N. *et al.* GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. **Journal of clinical epidemiology**, v. 119, p. 126–135, 2020.
36. GUYATT, G. H. *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283–1293, 2011.
37. ALTMAN, D. G. **Practical statistics for medical research.** London: Chapman & Hall, 1991, p.404.
38. ZENG, L. *et al.* GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. **Journal of clinical epidemiology**, v. 150, p. 216–224, 2022.
39. Power and Sample Size for Health Researchers (PSS Health). **Universidade Federal do Rio Grande do Sul.** Disponível em: <https://hcpa-unidadebioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health>. Acesso em: 30 set. 2023.
40. LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. **The measurement of observer agreement for categorical data.** **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, 1977.
41. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde e Ministério da Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Brasília, DF, p. 59. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>> Acesso em: 10 de set de 2023.

42. KANG, W.-S. *et al.* Comparison of the PaO₂/FiO₂ ratio in sternotomy vs. thoracotomy in mitral valve repair: A randomised controlled trial. **European journal of anaesthesiology**, v. 28, n. 11, p. 807–812, 2011.

12 PRODUTO TÉCNICO CIENTÍFICO (FLUXOGRAMA ASSISTENCIAL)

**HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO
SERVIÇO DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR**

**Protocolo assistencial para o atendimento de pacientes
com doenças cirúrgicas da valva mitral**

DEFINIÇÃO DO TEMA

Tratamento cirúrgico doença valvar mitral.

MAGNITUDE

As doenças valvares do coração afetam milhares de pessoas mundialmente, impactando enormemente na perda de função, na qualidade de vida e na mortalidade¹. Habitualmente, o tratamento para valvopatias é cirúrgico. No Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)², o implante de prótese valvar é a segunda cirurgia cardiovascular de alta complexidade mais realizada no país nos últimos 10 anos, perfazendo um total de 17,4% de todos os casos, o que demonstra a importância e a alta prevalência dessas patologias.

As doenças da valva mitral podem ter causas reumáticas, infecciosas, congênitas ou degenerativas³. A doença degenerativa é a principal causa de doença valvar mitral em países desenvolvidos, sendo responsável por 883.000 anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, ou *Disability Adjusted Life Years* - DALYs (IC95% = 754.000 a 1.090.000), e 34.200 mortes/ano (IC95% = 28.300 a 43.300)⁴.

TRANSCENDÊNCIA

Com o aumento da longevidade da população, os altos custos inerentes a potenciais intervenções de alta complexidade merecem devida atenção. Por isso, a introdução de tecnologias, como a cirurgia cardíaca minimamente invasiva da valva mitral no Sistema Único de Saúde (SUS), promete oferecer tratamentos superiores, com tempos de recuperação mais curtos e menor incidência de complicações, potencialmente permitindo um retorno mais rápido às atividades diárias e redução do absenteísmo.

VULNERABILIDADE

Considerando a alta prevalência de pacientes portadores de doenças cirúrgicas atendidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), os reflexos no pós-operatório e a uniformidade no atendimento, é importante que todos os profissionais envolvidos na assistência a esse paciente tenham condutas uniformizadas. A cirurgia cardiovascular minimamente invasiva (MICS) poderia diminuir o tempo de permanência hospitalar, a dor e a resposta inflamatória pelo trauma cirúrgico, possibilitando retorno precoce às atividades cotidianas dos pacientes e redução de custos hospitalares⁹⁻¹¹. Nesse sentido, a instituição desse Protocolo assistencial visa orientar a conduta cirúrgica da equipe médica com o intuito da melhoria na assistência, da melhoria dos índices de complicações e da recuperação mais rápida do paciente, resultando em alta breve, redução e absenteísmo e, conseqüentemente, de custos.

ESCOPO

O protocolo de atendimento a pacientes com doenças cirúrgicas da valva mitral destina-se a orientar os profissionais do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do HNSC para tomada de decisão na escolha da abordagem cirúrgica utilizada. A população alvo é formada pelos usuários que tem indicação de troca ou reparo da valva mitral. As abordagens cirúrgicas e suas indicações, segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Valvopatias de 2020 da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵, são:

1. Plástica da Valva Mitral (Reparo)

A plástica da valva mitral é preferida quando possível, pois preserva a estrutura valvar e a função cardíaca. Tenta-se preservar a valva nativa do paciente, realizando reparo nas cúspides ou no anel valvar. As indicações incluem:

- **Prolapso da Valva Mitral:** Em casos de insuficiência mitral degenerativa devido à prolapso dos folhetos valvares, especialmente se há degeneração mixomatosa.
- **Insuficiência Mitral Secundária a Doença Isquêmica:** Quando há insuficiência mitral funcional devido a remodelamento ventricular esquerdo, com chances de reparo bem sucedido.
- **Doença Reumática da Valva Mitral:** Em casos selecionados, onde a válvula ainda apresenta uma anatomia favorável para reparo (sem calcificações extensas ou fusão das comissuras).
- **Endocardite Infecciosa:** Se a lesão valvar for limitada e não houver destruição extensa da válvula, em casos muito selecionados, poder-se-ia optar pelo reparo.
- **Pacientes Jovens e Ativos:** Reparos são preferidos em pacientes jovens, para evitar a necessidade de anticoagulação vitalícia associada às próteses mecânicas ou outras complicações relacionadas aos fármacos.

2. Troca da Valva Mitral

A troca valvar mitral é indicada quando a valva está gravemente danificada ou quando o reparo não é viável. Realiza-se a troca por um substituto protético, que pode ser mecânico ou biológico (bovino ou porcino). As indicações incluem:

- **Calcificação Extensa da Valva:** Quando há calcificação extensa dos folhetos ou do anel mitral, que impede um reparo adequado.

- **Doença Reumática Avançada:** Nos casos em que a valva apresenta espessamento e fusão significativa dos folhetos e comissuras, o que torna o reparo difícil ou inviável.
- **Endocardite Infecciosa Grave:** Quando há destruição valvar extensa, abscessos, ou envolvimento de múltiplas estruturas valvares, que impedem o reparo.
- **Falha de Reparo Anterior:** Se um reparo mitral anterior falhou, levando à recorrência de insuficiência mitral significativa, a substituição valvar pode ser necessária.
- **Insuficiência Mitral Funcional Grave:** Em casos onde a insuficiência mitral é secundária à dilatação ventricular e o reparo valvar não é possível devido à anatomia valvar desfavorável.
- **Prótese Mecânica Necessária:** Em pacientes que já necessitam de anticoagulação por outras razões (por exemplo, fibrilação atrial), pode ser preferível substituir a valva nativa por uma prótese mecânica.

As cirurgias da valva mitral podem ser realizadas de duas formas distintas:

1. **Técnica convencional:** via esternotomia mediana.
2. **Técnica minimamente invasiva:** incisões menores, sem a necessidade de esternotomia mediana, podendo utilizar vídeo para auxílio.

Essa escolha da técnica depende primordialmente da capacidade e habilitação do cirurgião. É indicada em cirurgias primárias da valva mitral. São excluídas desse protocolo assistencial reoperações, cirurgias combinadas, de urgência e emergência e congênitas.

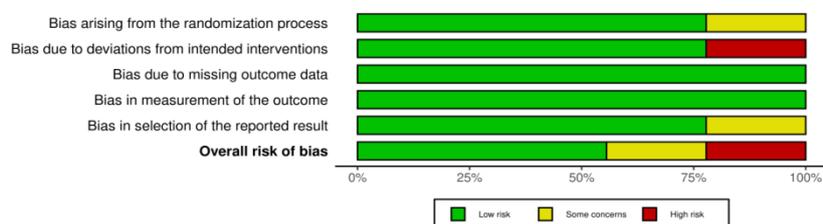
REVISÃO DA LITERATURA

Para confecção desse protocolo assistencial, foi realizada essa revisão sistemática com meta-análise de 9 ensaios clínicos randomizados⁶⁻¹⁴, incluindo 1.366 pacientes. Quando comparada à cirurgia convencional, via esternotomia mediana, a cirurgia minimamente invasiva sugeriu apresentar efeito benéfico no tratamento das doenças da valva mitral. A maioria dos estudos da nossa casuística apresentou forte confiança na estimativa do efeito. Os riscos de vieses dos estudos foram considerados baixos na maioria dos domínios avaliados pela ferramenta Cochrane. A qualidade geral da certeza da evidência foi alta em 85,7% dos desfechos avaliados.

Houve uma tendência à redução na mortalidade para MIMVS, porém sem significância estatística entre as técnicas de cirurgia valvar mitral (RR = 0,82; IC95% = 0,37 a 1,81; p = 0,62). Apesar de tempos cirúrgicos mais longos, incluindo tempo de CEC e de *clamp* aórtico, as técnicas minimamente invasivas determinaram redução estatisticamente significativa de mediastinite, reoperação por sangramento e nos tempos de internação hospitalar, de permanência em UTI e de ventilação mecânica. Não foi encontrada diferença estatística entre as duas técnicas para AVE, IAM, IRA e necessidade de transfusão sanguínea.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉSES – RoB 2

O risco de viés, avaliado através do *Risk of Bias – RoB2*¹⁵, na maioria dos domínios, foi considerado baixo, conforme demonstrado abaixo. Devido à natureza dos estudos sobre incisões cirúrgicas, todos os incluídos podem ter apresentado algum risco de viés por falta de cegamento dos cirurgiões ou da equipe cirúrgica na avaliação, mas isso, provavelmente, não afetaria consistentemente as várias medidas de desfecho estudadas, além dos pesquisadores responsáveis pelas análises estarem cegados quanto às intervenções realizadas. Os estudos de El-Ashkar *et al*¹² e Dogan *et al*⁷ apresentaram risco de viés alto para o segundo domínio, pois ambos informaram sobre a possibilidade de falha na implementação da intervenção devido à curva de aprendizagem da técnica minimamente invasiva, o que poderia, potencialmente, afetar os desfechos.



Risk of bias graph: Avaliação de cada aspecto representado como porcentagem em todos os estudos incluídos.

| Study | Risk of bias domains | | | | | Overall |
|----------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Akouwah,2023 | + | + | + | + | + | + |
| El-Ashkar,2016 | - | × | + | + | - | × |
| Malik,2015 | - | + | + | + | + | - |
| Nasso,2014 | + | + | + | + | + | + |
| Shah,2013 | + | + | + | + | + | + |
| Speziale,2011 | + | + | + | + | + | + |
| Kang,2011 | + | + | + | + | + | + |
| Dogan,2005 | + | × | + | + | + | × |
| El-Fiky,2000 | + | + | + | + | - | - |

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Risk of bias summary: Avaliação dos riscos de vieses de acordo com cada aspecto em cada estudo incluído.

Avaliação da certeza do conjunto final de evidência - GRADE

A certeza no conjunto final da evidência, avaliada pelo sistema GRADE¹⁶, variou de moderada a alta. O sumário de resultados pode ser consultado na tabela abaixo, junto às explicações para a penalização aplicada em cada um dos critérios, além do cálculo do tamanho ótimo da informação para cada desfecho.

As evidências foram de moderada certeza, com grande magnitude de efeito, quanto a redução de IRA nos pacientes submetidos à MIMVS. Para os demais desfechos avaliados pelo GRADE, as evidências sugerem que os procedimentos minimamente invasivos resultem em um efeito positivo para esse grupo, com alta certeza de evidência, com grande confiança na estimativa do efeito.

Os principais problemas encontrados se referem à imprecisão, pela pequena população dos estudos, e à inconsistência, pela heterogeneidade entre os resultados não explicada pela análise de subgrupos ou exclusão por *outliers*. Não houve rebaixamento da certeza da evidência por evidência indireta, para nenhum dos desfechos, pois os participantes não diferiram do público alvo, a intervenção foi a de interesse e não foram usados desfechos substitutos. Não foram detectados vieses de publicação em todos os estudos avaliados.

Sumário de Resultados da graduação da certeza da evidência - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*

| Avaliação da Certeza da Evidência | | | | | | |
|---|---------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|
| Participantes (estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza da Evidência |
| Mortalidade | | | | | | |
| 944 (5 ECR) | não grave | não grave | não grave | muito grave ^a | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Mediastinite | | | | | | |
| 854 (5 ECR) | não grave | não grave | não grave | grave ^b | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Insuficiência Renal Aguda | | | | | | |
| 469 (2 ECR) | não grave | não grave | não grave | muito grave ^c | não detectado | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Acidente Vascular Encefálico | | | | | | |
| 469 (2 ECR) | não grave | não grave | não grave | muito grave ^d | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Transfusão sanguínea | | | | | | |
| 509 (3 ECR) | não grave | não grave | não grave | não grave* | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Tempo de internação hospitalar | | | | | | |
| 1.114 (7 ECR) | não grave | grave ^e | não grave | não grave** | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Tempo de internação em unidade de terapia intensiva | | | | | | |
| 1.148 (8 ECR) | não grave | grave ^f | não grave | não grave** | não detectado | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

a. Imprecisão -2: Tamanho ótimo da informação (TOI) estimado em 1.416 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Malik, 2015) com maior incidência de óbitos de 6,86% e $RR=0,50$. O IC cruza a linha de efeito nulo e ambos os limiares de relevância clínica ($RR \leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 31 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 2 níveis. Com um número total de eventos menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

b. Imprecisão -1: TOI estimado em 1.016 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Shah, 2013) com maior incidência de mediastinite de 9,37% e $RR=0,50$. O IC não cruza a linha de efeito nulo, porém ultrapassa a linha inferior dos limiares de relevância clínica ($RR \leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 31 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 1 nível. Com um número total de eventos

menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

c. Imprecisão -2: TOI estimado em 2.312 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Speziale, 2011) com maior incidência de insuficiência renal aguda de 4,28% e $RR=0,50$. O IC cruza a linha de efeito nulo e ambos os limiares de relevância clínica ($RR \leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 13 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 2 níveis. Com um número total de eventos menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

d. Imprecisão -2: TOI estimado em 3.508 participantes. O cálculo considerou $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Speziale, 2011) com maior acidente vascular encefálico de 2,85% e $RR=0,50$. O IC cruza a linha de efeito nulo e ambos os limiares de relevância clínica ($RR \leq 0,75$ e $\geq 1,25$ para desfechos categóricos) e a amostra não atendeu aos critérios de TOI (conta com 9 eventos) e, por esse motivo, consideramos rebaixar a certeza da evidência em 2 níveis. Com um número total de eventos menor que 100, provavelmente esse desfecho nunca irá alcançar o limiar do TOI, independentemente da proporção de eventos no grupo controle.

e. Inconsistência -1: Houve alta heterogeneidade ($I^2=96\%$, $p<0,01$). Análise de subgrupos comparando plastia e troca valvar ($I^2=95\%$, $p<0,01$) e diferentes faixas etárias >40 e <40 anos ($I^2=96\%$, $p<0,01$) com tempo de permanência hospitalar persistiram com alta heterogeneidade.

f. Inconsistência -1: Houve alta heterogeneidade ($I^2=99\%$, $p<0,01$). Análise de subgrupos comparando plastia e troca valvar ($I^2=99\%$, $p<0,01$) e diferentes faixas etárias >40 e <40 anos ($I^2=99\%$, $p<0,01$) com tempo de permanência hospitalar persistiram com alta heterogeneidade.

*Não houve rebaixamento da certeza da evidência para inconsistência porque atingiu o TOI calculado (272 sujeitos), considerando $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, baseado no estudo (Speziale, 2011) com maior incidência de transfusão de hemoderivados de 29,7% e $RR=0,98$.

**Atingiu o TOI (140 sujeitos), considerando $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$, para determinar a diferença de -1 dia.

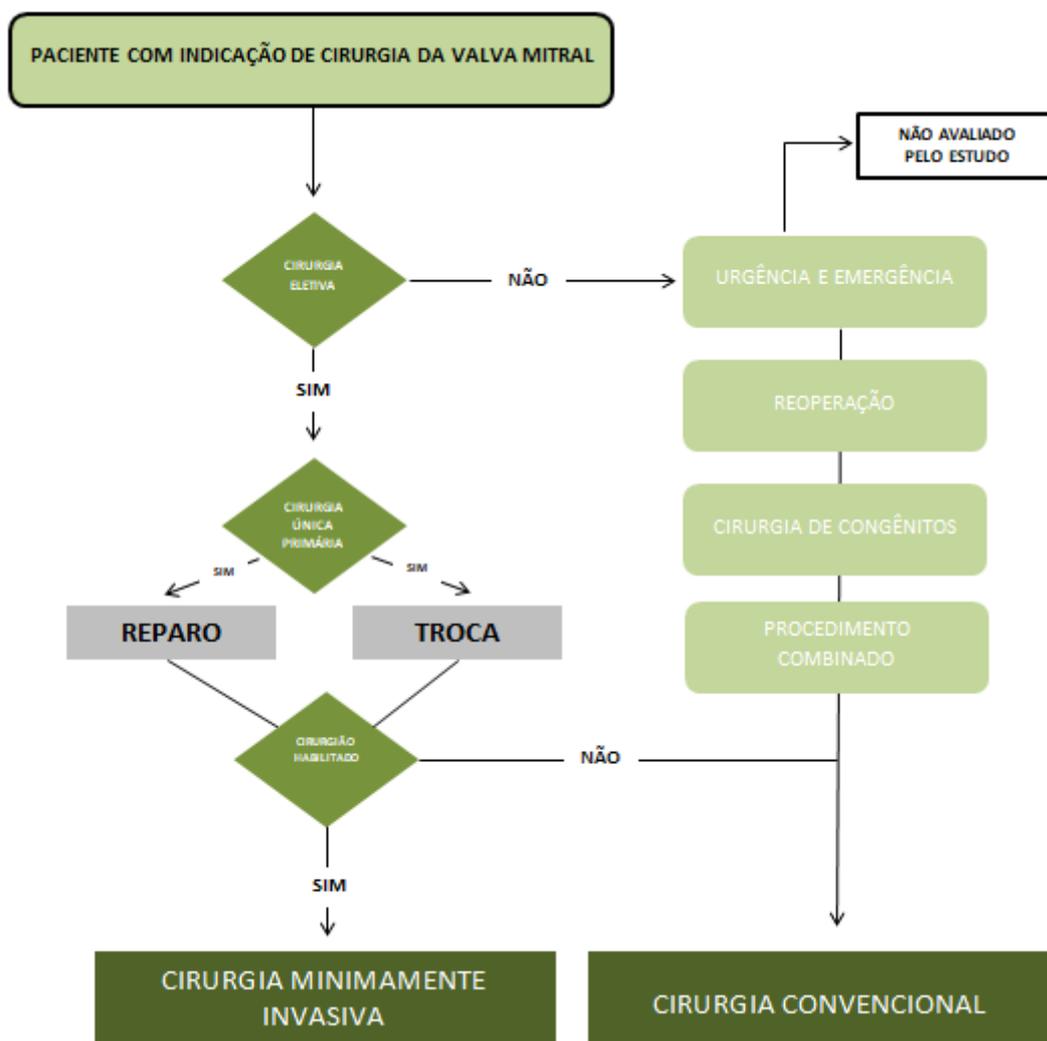
RECOMENDAÇÕES

A revisão sistemática e meta-análise de ECR demonstrou que a cirurgia minimamente invasiva para o tratamento das doenças da valva mitral oferece vantagens para diversos desfechos em comparação a cirurgia convencional, via esternotomia mediana. Considerando os desfechos primários de mortalidade e mediastinite, as evidências foram de forte confiança para que o efeito positivo da cirurgia minimamente invasiva seja benéfico para os pacientes com doença valvar mitral. Já para outro desfecho primário, insuficiência renal aguda, as evidências foram de moderada confiança para efeito positivo da MIMVS. Para os demais desfechos, como acidente vascular encefálico, transfusão sanguínea e tempos de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva, as evidências foram de forte confiança para o efeito positivo para a tecnologia avaliada.

Existem poucos ECR na literatura, entretanto as evidências de superioridade da MIMVS em comparação CMVS são robustas. As evidências são de forte confiança no benefício da cirurgia minimamente invasiva nos pacientes com doença valvar mitral, considerando os desfechos primários de mortalidade e de mediastinite. Além disso, a redução da IRA na MIMVS foi estatisticamente significativa, sendo a única com moderada certeza na qualidade da evidência. Para os demais desfechos como AVE, transfusão sanguínea e tempos de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva as evidências foram de forte confiança para que o efeito positivo para a tecnologia avaliada.

Os achados indicam que, apesar da complexidade técnica associada à cirurgia minimamente invasiva e do aumento nos tempos cirúrgicos, os benefícios em termos de recuperação mais rápida e menor incidência de complicações pós-operatórias justificam a escolha dessa abordagem cirúrgica em pacientes eletivos, submetidos à cirurgia primária da valva mitral, em determinados grupos de pacientes, especialmente aqueles com 40 anos ou mais. No entanto, a elevada heterogeneidade observada entre os estudos sublinha a necessidade de cautela na interpretação desses achados e aponta para a importância de estudos adicionais para confirmar esses efeitos. Sumariamente, os resultados encontrados sugerem que população-alvo seja beneficiada pelo uso da cirurgia minimamente invasiva para doença valvar mitral, ponderando a experiência e a habilidade do cirurgião.

FLUXOGRAMA ASSISTENCIAL



Fluxograma assistencial para o tratamento de doenças da valva mitral do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

IMPLEMENTAÇÃO

A implementação do protocolo assistencial seguirá as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁷ conforme quadro abaixo.

Quadro – Domínios de intervenções e ferramentas, ações e estratégias para implementação do Protocolo Assistencial da Cirurgia Minimamente Invasiva da Valva Mitral

| DOMÍNIO | FERRAMENTAS, AÇÕES E ESTRATÉGIAS |
|--|---|
| Intervenções dirigidas aos profissionais | <ul style="list-style-type: none"> • Discussão de casos em equipe multidisciplinar para indicação de MIMVS • Treinamento da técnica |
| Intervenções dirigidas aos pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • Orientações sobre a técnica, recuperação e cuidados pós-operatórios |
| Intervenções organizacionais | <ul style="list-style-type: none"> • Criação de departamento de cirurgia minimamente invasiva |
| Intervenções estruturais | <ul style="list-style-type: none"> • Aquisição de instrumental cirúrgico minimamente invasivo |

MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO CONTÍNUA

Será realizada através da análise de indicadores em prontuário eletrônico GHC Sistemas anualmente.

- **Indicadores de qualidade:** Definir indicadores específicos, como mortalidade cirúrgica, complicações pós-operatórias, tempo de internação, reinternações e satisfação do paciente.
- **Seguimento:** Acompanhar os pacientes ao longo do tempo com avaliações periódicas em consultas pós-operatórias ambulatoriais e com ecocardiografia de controle em 06 e 12 meses após a cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. ROGERS, M. A.; TARANTINI, G.; VEULEMANS, V. Editorial: Case reports in heart valve disease: 2022. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 10, 2023.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. **Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Produção hospitalar (SIH/SUS)** - a partir de 2014. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/aceso-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>>. Acesso em: 31 ago. 2024.
3. ACCORSI, Tarso A. D. Valvopatias. In: MANSUR, Antônio de P.; RAMIRES, José A. F. **Rotinas Ilustradas da Unidade de Clínica de Emergência do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 203-214).
4. ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020.
5. TARASOUTCHI, F. *et al.* Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 115, n. 4, p. 720–775, 2020.
6. EL-FIKY, Mohamed M. *et al.* Limited right anterolateral thoracotomy for mitral valve surgery, **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 17, n. 6, p. 710–713, 2000.
7. DOGAN, Selami *et al.* Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: Prospective randomized study, **Annals of Thoracic Surgery**, v. 79, n. 2, p. 492–498, 2005.
8. SPEZIALE, Giuseppe *et al.* Results of mitral valve repair for Barlow disease (bileaflet prolapse) via right minithoracotomy versus conventional median sternotomy: A randomized trial, **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 142, n. 1, p. 77–83, 2011.
9. AHMAD SHAH, Zamir *et al.* Comparison of right anterolateral thorocotomy with standard median steronotomy for mitral valve replacement, **International Cardiovascular Research Journal**, v. 7, n. 1, p. 15–20, 2013.

10. NASSO, Giuseppe *et al*, Three-year results of repaired barlow mitral valves via right minithoracotomy versus median sternotomy in a randomized trial, **Cardiology (Switzerland)**, v. 128, n. 2, p. 97–105, 2014.
11. MALIK, Abdul *et al*, Standard median sternotomy versus right anterolateral thoracotomy for mitral valve replacement, **Journal of Medical Sciences (Peshawar)**, v. 23, n. 1, p. 42–45, 2015.
12. EL ASHKAR, Ahmed M.; KHALLAF, Ahmed N., Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: Early experience, **Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 24, n. 3, p. 223–227, 2016.
13. PIROLA, Sergio *et al*, Right Ventricular Function After Minimally Invasive Mitral Valve Surgery, **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 36, n. 4, p. 1073–1080, 2022.
14. AKOWUAH, Enoch F. *et al*, Minithoracotomy vs Conventional Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Randomized Clinical Trial, **Jama**, v. 329, n. 22, p. 1957–1966, 2023.
15. HIGGINS, J.; WELCH, V. **Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.** Disponível em: <<http://www.training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 30 set. 2023.
16. SCHÜNEMANN, H. J.; HIGGINS, J.; VIST, G. E. Chapter 14: Completing “Summary of findings” tables and grading the certainty of the evidence. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1.** Disponível em: <<http://www.training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 30 set. 2023.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. **Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Diretrizes metodológicas : elaboração de diretrizes clínicas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.**
18. BRASIL. **Orientações sobre a elaboração, adaptação e implementação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)** – Porto Alegre: Grupo Hospitalar Conceição – Gerência de Ensino e Pesquisa, 2017.

13 ARTIGO ACADÊMICO

O artigo demonstrado abaixo será submetido ao periódico JAMA Open Network.

MINIMALLY INVASIVE *VERSUS* CONVENTIONAL MITRAL VALVE SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Spadini FA^{1,2}, Lira KB^{1,2}, Senandes RD², Kopittke L^{2,4}, Anschau F^{2,4}, AS Adriana^{1,2,3,4}

¹Department of Cardiovascular Surgery-Postgraduate Program in Cardiovascular Surgery, Nossa Senhora da Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Department of Education and Research-Postgraduate Program in Technology Assessment for the Brazilian National Health System, Conceição Hospital Group, Porto Alegre, RS, Brazil.

³Department of Cardiovascular Surgery, Nossa Senhora da Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Health Technology Assessment Center, Conceição Hospital Group, Porto Alegre, RS, Brazil.

INTRODUCTION

Mitral valve replacement surgery via median sternotomy has been established as the standard surgical approach since the last century. Due to its invasive nature and the healing process of the bone structures, sternotomy can be associated with higher postoperative complications and a delayed return to functional physical status. Since the 1990s, the minimally invasive cardiac surgery (MICS) approach, which avoids opening the sternum, has gained popularity, and consequently, mitral valve surgeries have also adopted this technique. Several studies have shown that MICS may reduce complications, length of hospital stay, pain, and the inflammatory response to surgical trauma, enabling an earlier return to daily activities and reducing hospital costs.

This systematic review and meta-analysis aim to assess the potential benefits of minimally invasive surgery compared to conventional surgery for mitral valve replacement in adult patients, focusing on short-term outcomes.

METHODS

This systematic review was conducted following Cochrane methodology and in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The protocol for this study is registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD42022321939.

All data are available within the article and its supplementary materials.

SEARCH STRATEGY AND INCLUSION CRITERIA

The following research question was formulated: "What are the potential benefits of the minimally invasive approach compared to conventional procedures in mitral valve surgery?" This was determined using the PICO

strategy (P: Population - adults undergoing mitral valve surgery; I: Intervention - minimally invasive mitral valve surgery; C: Comparison - conventional mitral valve surgery; O: Outcomes - mortality, acute kidney injury, mediastinitis, cardiovascular events (myocardial infarction, stroke), surgical times (extracorporeal circulation, aortic clamp, procedure duration), postoperative variables (blood transfusion, mechanical ventilation time, ICU stay, hospital stay, and reoperation for bleeding).

A systematic review of English-language literature was conducted using medical subject headings (MeSH) across the databases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, and SciELO, as well as through randomized clinical trial registries such as Clinical Trials and the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The search also included gray literature databases such as OpenGrey, medRxiv, the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD), and the CAPES Catalog of Theses and Dissertations. The full search strategy is available in the supplementary material.

Randomized clinical trials (RCT) involving adult humans of both genders, aged 18 years or older, who underwent mitral valve surgery were included without any date restriction. Studies comparing minimally invasive cardiac surgery (MICS) with conventional surgery via median sternotomy were included, while robotic, endovascular, and reoperation cases were excluded (Figure 1).

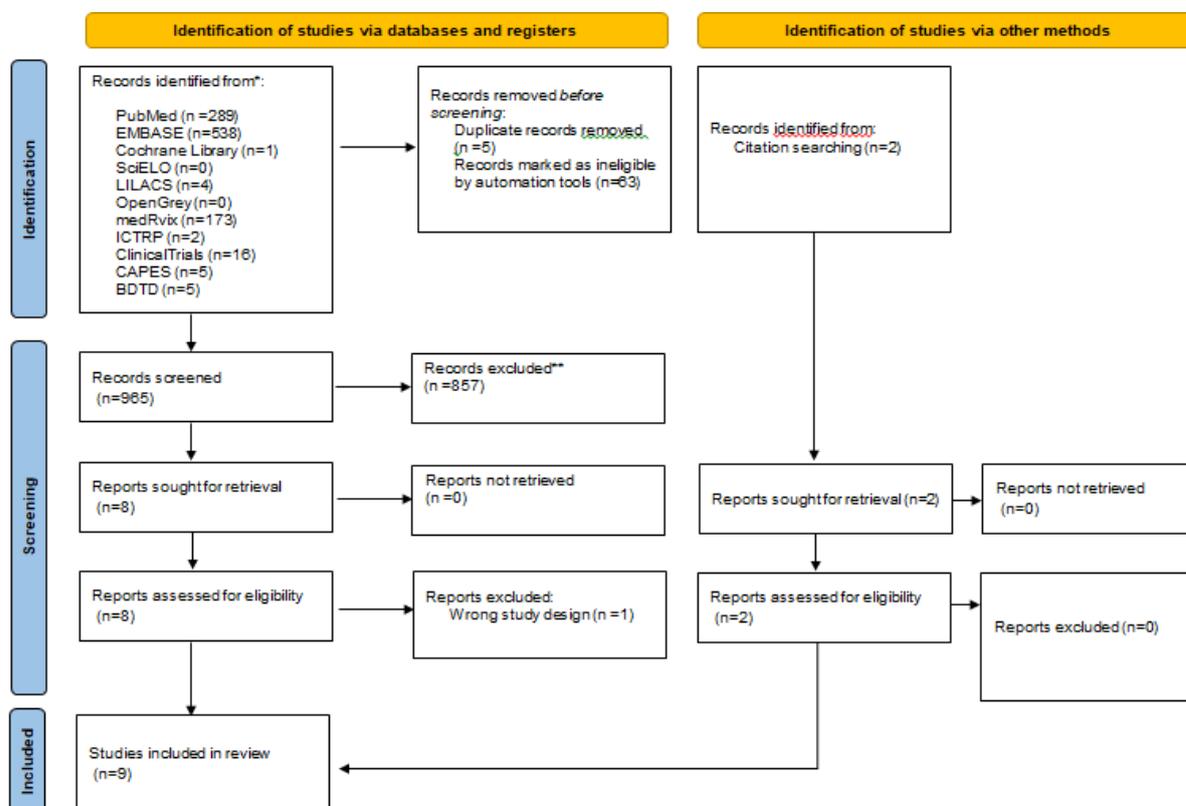


Figure 1. PRISMA Statement.

INTRODUCTION

Mitral valve replacement surgery via median sternotomy has been established as the standard surgical approach since the last century. Due to its invasive nature and the healing process of the bone structures, sternotomy can be associated with higher postoperative complications and a delayed return to functional physical status¹. Since the 1990s, the minimally invasive cardiac surgery (MICS) approach, which avoids opening the sternum, has gained popularity, and consequently, mitral valve surgeries have also adopted this technique²⁻⁵. Several studies have shown that MICS may reduce complications, length of hospital stay, pain, and the inflammatory response to surgical trauma, enabling an earlier return to daily activities and reducing hospital costs³⁻⁹.

This systematic review and meta-analysis aim to assess the potential benefits of minimally invasive surgery compared to conventional surgery for mitral valve replacement in adult patients, focusing on short-term outcomes.

METHODS

This systematic review was conducted following Cochrane methodology¹⁰ and in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines¹¹. The protocol for this study is registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD42022321939.

All data are available within the article and its supplementary materials.

SEARCH STRATEGY AND INCLUSION CRITERIA

The following research question was formulated: "What are the potential benefits of the minimally invasive approach compared to conventional procedures in mitral valve surgery?" This was determined using the PICO strategy (P: Population - adults undergoing mitral valve surgery; I: Intervention - minimally invasive mitral valve surgery; C: Comparison - conventional mitral valve surgery; O: Outcomes - mortality, acute kidney injury, mediastinitis, cardiovascular events (myocardial infarction, stroke), surgical times (extracorporeal circulation, aortic clamp, procedure duration), postoperative variables (blood transfusion, mechanical ventilation time, ICU stay, hospital stay, and reoperation for bleeding).

A systematic review of English-language literature was conducted using medical subject headings (MeSH) across the databases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, and SciELO, as well as through randomized clinical trial registries such as Clinical Trials and the World Health

Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The search also included gray literature databases such as OpenGrey, medRxiv, the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD), and the CAPES Catalog of Theses and Dissertations. The full search strategy is available in the supplementary material.

Randomized clinical trials involving adult humans of both genders, aged 18 years or older, who underwent mitral valve surgery were included without any date restriction. Studies comparing minimally invasive cardiac surgery (MICS) with conventional surgery via median sternotomy were included, while robotic, endovascular, and reoperation cases were excluded.

DATA COLLECTION AND OUTCOMES OF INTEREST

Two researchers (FAS, KBL) independently reviewed the titles and abstracts of each article identified in the literature review using the Rayyan tool¹². In the first phase, all articles that did not meet the inclusion criteria were excluded, and the remaining ones were reviewed for eligibility by analyzing the full text. Disagreements between the reviewers were resolved through discussion and consensus, with any unresolved conflicts being addressed by a third reviewer (ASA).

Potentially relevant data were fully extracted from the selected articles and then tabulated in Table 1 according to the following sequence: author, year of publication, geographical location, number of centers involved; sample size; gender, age, and baseline characteristics of the participants; type of intervention (valve repair or replacement); outcomes: mortality, acute kidney injury, mediastinitis, cardiovascular events (myocardial infarction, stroke), surgical times (extracorporeal circulation, aortic clamp, procedure duration), postoperative variables (blood transfusion, mechanical ventilation time, intensive care unit stay, hospital stay, and reoperation for bleeding); study objectives, follow-up duration, and funding sources.

Table 1. Studies Characteristics

| Firs year, author | Country | Characteristics | Number of participants | | | Surgical Approach | Outcomes | Follow-up | Funding |
|----------------------|----------------|-----------------|------------------------|------|-------|-----------------------|--|---------------|------------|
| | | | Total | CMVR | MIMVR | | | | |
| El-Fiky, 2000 | Egypt | Single center | 100 | 50 | 50 | Repair or replacement | <ul style="list-style-type: none"> • Limitations • PO results: clinical and aesthetic | Hospital stay | Not stated |
| Dogan, 2005 | Germany | Single center | 40 | 20 | 20 | Repair or replacement | <ul style="list-style-type: none"> • Efficiency • Security • Clinical data • Markers of myocardial, cerebral and lower limb ischemia | 2 months | Not stated |
| Kang, 2011 | South Korea | Single center | 100 | 50 | 50 | Repair | <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary gas exchange PO | ICU | None |
| Speziale, 2011 | Italy | Multicenter | 140 | 70 | 70 | Repair or replacement | <ul style="list-style-type: none"> • Clinical outcomes | 12 months | None |
| Shah, 2013 | India | Single center | 64 | 32 | 32 | Replacement | <ul style="list-style-type: none"> • Surgical incision • Clamp time • CPB time • Length of stay: ICU and hospital • Comorbidities | 22,5 years | None |
| Nasso, 2014 | Italy | Single center | 160 | 80 | 80 | Repair | <ul style="list-style-type: none"> • PO Results | 3 years | Not stated |
| Malik, 2015 | Pakistan | Single center | 281 | 204 | 77 | Replacement | <ul style="list-style-type: none"> • Motidity • Mortality | 2 years | None |
| El Ashkar, 2016 | Egypt | Single center | 34 | 17 | 17 | Replacement | <ul style="list-style-type: none"> • PO Results | Hospital stay | Not stated |
| Akowuah, 2023 | United Kingdom | Multicenter | 329 | 163 | 166 | Repair or replacement | <ul style="list-style-type: none"> • Security outcomes • Quality of life: SF-36 | 1 year | NIHR HTA |

CPB: cardiopulmonary bypass; HTA: Health Technology Assessment; NIHR: National Institute for Health and Care Research; PO: Post Operative period.

RISK OF BIAS ASSESSMENT IN STUDIES

Randomized clinical trials were assessed for potential biases using the Cochrane methodology through the revised risk-of-bias tool for randomized trials – RoB2¹⁰, considering randomization, deviations from intended interventions, incomplete data, outcome measurement, and selective reporting of results. This assessment was independently and blindly conducted by two authors (FAS and ASA), with consensus reached on the scores.

EVIDENCE CERTAINTY ASSESSMENT

The certainty of the overall evidence was assessed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach^{13,14} by two independent reviewers (FAS and ASA). Any disagreements were resolved through discussion, with a consensus reached by a third reviewer (KBL). The certainty of the evidence was classified into four levels: high, moderate, low, and very low. The criteria evaluated for downgrading the certainty of the evidence included risk of bias analysis, indirect evidence, imprecision, inconsistency, and publication bias. The results were reported according to Santesso et al¹⁴ and presented in the evidence certainty summary table, created using the GRADEpro GDT software¹³ for the following outcomes: mortality, mediastinitis, acute kidney injury, ICU and hospital stay, need for blood transfusion, and stroke. Visual inspection of funnel plots and the Egger test for assessing publication bias were not possible since fewer than 10 studies were included.

STATISTICAL ANALYSIS

Agreement in study inclusion between the reviewers was assessed using the kappa statistic, calculated with the Windows Programs for Epidemiologists (WinPEPI) software, version 11.65. The strength of agreement was defined as slight (0.00 to 0.20), fair (0.21 to 0.40), moderate (0.41 to 0.60), substantial (0.61 to 0.80), or almost perfect (0.81 to 1.00)¹⁵.

Clinical outcomes were analyzed using standard meta-analysis, with Mantel-Haenszel (MH) relative risk (RR) or weighted mean difference (MD) and a 95% confidence interval (CI). Data from each study were pooled using a conservative random-effects meta-analysis model to account for potential clinical diversity and methodological variation between studies. Study heterogeneity was tested with the Q statistic, and the degree of inconsistency between results was assessed using the I² statistic, with a value greater than 50% considered an indicator of substantial heterogeneity between studies. The estimated effects of outcomes were calculated for the values of each variable with statistical significance.

Additionally, sensitivity analyses were conducted to explore possible causes of heterogeneity when substantial. Subgroup analyses were performed to explain heterogeneity based on categorical variables, and outliers were excluded to remove studies with atypical characteristics that conflicted with the other studies. Sensitivity analyses considered patient age (< 40 years and ≥ 40

years), type of surgery (valve replacement or repair), and the publication year of the studies (to account for learning curve effects among surgical teams and surgical materials).

All statistical analyses for meta-analysis were conducted using RStudio, version 4.4.1. The optimal information size (OIS) was calculated according to GRADE guidelines for imprecision evaluation using PSS Health (https://hcupa-unidadebioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health)¹⁵⁻¹⁷. The calculation assumed an 80% power and a 5% significance level for all outcomes.

RESULTS

Study and Patient Characteristics

A total of 9 RCTs¹⁸⁻²⁶ with a sample of 1,248 patients were included in the systematic review, with 686 patients undergoing conventional mitral valve surgery (CMVS) and 562 undergoing minimally invasive mitral valve surgery (MIMVS) (Supplementary Material). Of these, 4 studies reported data on patients undergoing either valve replacement or repair^{18,19,21,26}, 3 studies focused exclusively on valve replacement^{22,24,25}, and 2 on valve repair^{20,23}. The agreement between the authors was almost perfect ($\kappa = 0.99$).

Risk of Bias Assessment: RoB-2

The risk of bias was considered low in most domains, as demonstrated in the Supplementary Material. Detailed documentation is included in Supplementary Material 2. Due to the nature of studies on surgical incisions, all included studies¹⁸⁻²⁶ may have presented some risk of bias due to the lack of blinding of surgeons or the surgical team in the evaluation. However, this likely did not consistently affect the various outcome measures studied, as the researchers responsible for the analyses were blinded to the interventions performed. The studies by El-Ashkar et al²⁵ and Dogan et al¹⁹ presented a high risk of bias for the second domain (deviations from intended intervention) because both reported the possibility of failure in implementing the intervention due to the learning curve of the minimally invasive technique, which could potentially affect the outcomes.

Primary Outcomes

Mortality analysis in 5 studies^{21,23-26}, involving 944 patients, indicated a possible 18% reduction in perioperative mortality risk with MIMVS compared to CMVS (RR = 0.82), but without statistical significance (95% CI = 0.37-1.81; $I^2 = 0$; high certainty of evidence). Regarding mediastinitis^{19,21,22,24,26}, 5 studies with 854 patients suggested a 53% reduction with MIMVS (RR = 0.47), though statistical significance was marginal (95% CI = 0.22-1.00; $I^2 = 0\%$; high certainty of evidence). For acute kidney injury (AKI), evaluated in 2 studies involving 469 patients^{21,26}, there was a 15% reduction in incidence with MIMVS (RR = 0.85), but without statistical significance (95% CI = 0.29-2.50; $I^2 = 0\%$; moderate certainty of evidence). All results are shown in Table 2.

Operative Variables

Meta-analysis of 8 RCTs^{17-23,25} with 1,278 participants showed that cardiopulmonary bypass (CPB) time was significantly longer in patients undergoing MIMVS, with a mean difference of 21.52 minutes (95% CI = 7.17 to 35.88; $I^2 = 98\%$). Aortic clamp time, assessed in 1,048 patients, showed no significant difference between the techniques (MD = 3.70 min; 95% CI = -6.52 to 13.91; $I^2 = 97\%$). Additionally, the meta-analysis of surgery duration, conducted with 803 patients from 6 RCTs^{18,19,21-26}, suggested a longer procedure time for MIMVS (MD = 25.06 min; 95% CI = -24.79 to 74.92; $I^2 = 94\%$). The high heterogeneity in all analyses indicates significant variability between studies, likely influenced by factors such as sample characteristics. The exploration of potential causes of heterogeneity is described below.

Postoperative Outcomes

Meta-analysis of 8 RCTs with 1,148 patients¹⁹⁻²⁶ showed that MIMVS significantly reduced ICU stay by 0.76 days (95% CI = -1.43 to -0.10; $I^2 = 99\%$; high certainty of evidence). Hospital stay, analyzed in 7 RCTs^{17-22,25} with 1,114 patients, was shorter by 2.01 days for the MIMVS group compared to the CMVS group (95% CI = -3.09 to -0.92; $I^2 = 96\%$; high certainty of evidence). Mechanical ventilation time, evaluated in 6 RCTs¹⁹⁻²⁶ with 755 patients, was also shorter with MIMVS (MD = 9.81 min; 95% CI = -3.09 to -0.92; $I^2 = 99\%$).

There was no significant difference in the need for blood transfusion (RR = 0.98; 95% CI = 0.74 to 1.28; $I^2 = 0\%$; high certainty of evidence)

Table 2. Results

| Outcomes | Number of studies | Sample Size | | % | | Estimated effect* RR/MD (95%IC) | Heterogeneity | | p value (overall effect) |
|------------------------------|-------------------|-------------|------|-------|-------|------------------------------------|----------------|---------|-----------------------------|
| | | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | | I ² | p value | |
| Major | | | | | | | | | |
| Mortality | 5 | 410 | 534 | 2,43 | 3,93 | 0,82 (0,37; 1,81) | 0 | 0,64 | 0,62 |
| Mediastinitis | 5 | 365 | 489 | 2,19 | 4,70 | 0,47 (0,22; 1,00) | 0 | 0,95 | 0,05 |
| Acute Kidney Injury | 2 | 236 | 233 | 2,54 | 3,00 | 0,85 (0,29; 2,50) | 0 | 0,78 | 0,76 |
| Secondary | | | | | | | | | |
| Operative | | | | | | | | | |
| Clamp | 8 | 512 | 636 | - | - | 3,70 (-6,52; 13,91) | 97 | <0,01 | 0,47 |
| CPB | 9 | 562 | 686 | - | - | 21,52 (7,17; 35,88) | 98 | <0,01 | 0,003 |
| Procedure | 6 | 403 | 400 | - | - | 25,06 (-24,79; 74,92) | 94 | <0,01 | 0,32 |
| Cardiovascular events | | | | | | | | | |
| MI | 2 | 236 | 233 | 0,42 | 0,42 | 0,99 (0,10; 9,48) | 0 | 0,34 | 0,99 |
| Stroke | 2 | 236 | 233 | 2,54 | 1,28 | 1,67 (0,18; 15,59) | 49 | 0,16 | 0,65 |
| Hematologic events | | | | | | | | | |
| Blood transfusion | 3 | 256 | 253 | 28,51 | 28,85 | 0,98 (0,74; 1,28) | 0 | 0,95 | 0,85 |
| Reoperation for bleeding | 5 | 350 | 474 | 1,42 | 4,00 | 0,48 (0,16; 1,46) | 0 | 0,53 | 0,19 |
| Post Operative | | | | | | | | | |
| ICU stay | 8 | 512 | 636 | - | - | -0,46 (-0,76; -0,10) | 99 | <0,01 | 0,02 |
| Mechanical ventilation | 6 | 314 | 441 | - | - | -9,81 (-19,43; -0,19) | 99 | <0,01 | 0,04 |
| Hospital stay | 7 | 495 | 619 | - | - | -2,01 (-3,09; -0,92) | 99 | <0,01 | 0,0003 |

CPB = cardiopulmonar bypass, MI = miocardial infarction, ICU = intensive care unit

*Statistical method: RR (Mantel-Haenszel, efeito randômico, 95%IC) = risco relativo; MD = mean difference

DISCUSSION

In our systematic review and meta-analysis of 9 randomized clinical trials, including 1,248 patients, it was observed that minimally invasive surgery showed beneficial effects in the treatment of mitral valve disease when compared to conventional surgery via median sternotomy. Most studies demonstrated strong confidence in the effect estimates. The risk of bias in the studies was considered low across most domains evaluated using the Cochrane tool. The overall quality of the evidence was high in 85.7% of the assessed outcomes. There was a trend towards reduced mortality with MIMVS, although this was not statistically significant when comparing mitral valve surgery techniques (RR = 0.82; 95% CI = 0.37 to 1.81; $p = 0.62$). Despite longer surgical times, including extracorporeal circulation (CPB) and aortic clamp times, minimally invasive techniques resulted in statistically significant reductions in mediastinitis, reoperation for bleeding, and shorter hospital stays, ICU stays, and mechanical ventilation times. No statistical differences were found between the two techniques for stroke, myocardial infarction (MI), acute kidney injury (AKI), and the need for blood transfusions.

In 2022, Eqbal et al²⁷ published a systematic review and meta-analysis of 38,106 patients, including 8 RCTs and 111 observational studies, demonstrating lower mortality in the minimally invasive surgery group in observational studies (RR = 0.6; 95% CI = 0.5 to 0.7; low-quality evidence), but no similar effect in RCTs (RR = 1.0; 95% CI = 0.4 to 2.3; very low-quality evidence). Another meta-analysis of 12 retrospective cohorts²⁸, involving 4,514 patients, also found a reduction in 30-day mortality for minimally invasive surgery (OR = 0.59; 95% CI = 0.39 to 0.90), while Hage et al (2021)²⁹ did not observe a significant difference in elderly patients (OR = 0.59; 95% CI = 0.20 to 1.77; $I^2 = 64\%$). Our meta-analysis shows that MIMVS reduces mortality by 18%, with high certainty of evidence (RR = 0.82; 95% CI = 0.37 - 1.81; $p = 0.64$). Although the low heterogeneity ($I^2 = 0$) among the analyzed studies provides confidence in the consistency of the results, the lack of statistical significance suggests that no definitive conclusion can yet be drawn about the superiority of MIMVS in terms of mortality.

The current analysis reveals a lower incidence of mediastinitis in patients undergoing MIMVS (RR = 0.47; $p = 0.05$), with high-quality evidence, consistent with Eqbal et al's meta-analysis²⁷ (RR = 0.6; 95% CI = 0.5 to 0.9; $p < 0.05$), which evaluated 15,792 patients from 111 observational studies. In contrast, the meta-analysis by Sá et al (2020)³⁰, involving 5,168 patients, did not show a significant difference (OR = 0.762; 95% CI = 0.45 to 1.29; $p = 0.312$), nor did the RCTs in Eqbal et al's study²⁷ (OR = 0.56; 95% CI = 0.25 to 1.1; $p = 0.14$). These discrepancies may be attributed to different methodologies and sample sizes in the studies evaluated, as this outcome is relatively rare. Therefore, more well-designed RCTs with adequate sample sizes are needed to corroborate these findings.

Our study identified a 15% reduction in AKI incidence in the MIMVS group (RR = 0.85; 95% CI = 0.29 to 2.50; $I^2 = 0\%$), with moderate quality of evidence. Similarly, Hage et al²⁹ also found no significant difference in

observational studies (RR = 0.87; 95% CI = 0.66 to 1.13; $I^2 = 0\%$). Eqbal et al²⁷, when analyzing RCTs, did not observe a significant difference (RR = 1.79; 95% CI = 0.38 to 8.48; $I^2 = 24\%$; low-quality evidence), but found a 44% reduction in AKI incidence in observational studies (95% CI = 0.56 to 0.77; $I^2 = 0\%$).

Observational studies, such as those by Sá et al³⁰ and Eqbal et al²⁷, showed significantly longer total procedure times in MIMVS groups, with increases of 35.6 minutes (95% CI = 15.14 to 56.05; $p < 0.001$) and 25 minutes (95% CI = 12 to 38; $p < 0.05$), respectively. However, this difference was not significant in RCTs analyzed by Eqbal et al²⁷ (MD = 29 minutes; $p = 0.06$) and in our review (MD = -3.7 minutes; $p = 0.32$). Aortic clamp time was longer in MIMVS groups in observational and RCT studies, with increases of 14.2 minutes (Sá et al³⁰) and 11.8 minutes (Hage et al²⁹) in addition to 9 minutes in the RCTs by Eqbal et al²⁷. Our analysis identified an increase of 3.70 minutes, with no clinical significance. Similarly, CPB time was longer in MIMVS groups, with increases of 23 minutes (Hage et al²⁹), 24.48 minutes (Sá et al³⁰), and 20 minutes in the RCTs by Eqbal et al²⁷, while our meta-analysis showed an increase of 21.52 minutes ($p = 0.003$). Although longer operative times reflect technical complexity, the benefits of MIMVS may outweigh these in specific clinical contexts, requiring more RCTs to confirm the clinical impact. This technical complexity, reflected in longer operative times, must be balanced with the potential benefits of MIMVS, such as reduced surgical trauma and faster recovery, which may justify the additional time in certain clinical settings. Nonetheless, the current evidence indicates the need for more RCTs to determine the real impact of these prolonged times on relevant clinical outcomes.

Observational meta-analyses, such as those by Shirke et al²⁸, Hage et al²⁹, and Sá et al³⁰, demonstrated a significant reduction in hospital stay duration for patients undergoing MIMVS. Sá et al³⁰ reported a mean reduction of 1.27 days (95% CI = -2.11 to -0.44; $p = 0.003$), and Shirke et al²⁸ reported a reduction of 3.71 days (95% CI = -4.92 to -2.49; $p < 0.001$). Hage et al²⁹ reported a smaller reduction of 0.7 days (95% CI = -0.8 to -0.5; $p < 0.05$), though with low-quality evidence. On the other hand, Eqbal et al's meta-analysis²⁷, which focused on RCTs, found no significant difference in hospital stay duration (MD = -0.9 days; $p = 0.07$), with high heterogeneity ($I^2 = 99\%$). Our meta-analysis showed a significant reduction of 2.01 days (95% CI = -3.09 to -0.92), with high-quality evidence, particularly in patients aged 40 and older, though this was not statistically significant. Moreover, ICU stay was shorter in the MIMVS group, with reductions ranging from 0.65 to 2.5 days, as observed in studies by Eqbal et al²⁷, Hage et al²⁹, and Sá et al³⁰, though with low certainty of evidence.

As observed by Sá et al³⁰ (MD = -13.17 hours, 95% CI = -39.04 to 12.69; $p < 0.001$; $I^2 = 99\%$), our meta-analysis also found a reduction in mechanical ventilation time in the MIMVS group (MD = 9.81 hours; 95% CI = 0.76 to -0.10; $I^2 = 99\%$; $p = 0.04$), with high certainty of evidence. This reduction suggests faster respiratory and overall recovery, associated with lower invasiveness and a reduced inflammatory response. However, the high

heterogeneity among studies indicates variability influenced by factors not fully determined, such as patient age, surgical approach, and surgeon experience.

Several meta-analyses indicate no statistically significant difference in the rate of reoperations for bleeding between MIMVS and CMVS. The study by Sá et al³⁰, involving 5,510 patients, showed a trend towards a higher chance of reoperation in the CMVS group, but without statistical significance (OR = 1.24; $p = 0.21$). Hage et al, in 1,100 patients, also found no significant difference (OR = 0.58; $p > 0.05$). Our meta-analysis, with 5 RCTs and 824 patients, corroborated these findings, without statistical significance (RR = 0.48; $p = 0.19$). These results suggest comparable safety profiles between the two approaches, with a favorable trend towards MIMVS.

Our meta-analysis showed that, although stroke was less frequent in the conventional surgery group (1.28% vs. 2.54%), the difference was not statistically significant (RR = 1.67; $p = 0.65$), with high-quality evidence. Similarly, Eqbal et al²⁷ found no significant difference in stroke risk between the techniques (RR = 0.8; $p = 0.75$), but in observational studies involving 25,542 patients, there was a lower incidence of thromboembolic events in the MIMVS group (RR = 0.8; $p < 0.05$). Regarding MI, our analysis, like the studies by Sá et al³⁰ and Eqbal et al²⁷, found no significant differences, though Eqbal et al²⁷ identified a 20% reduction in MI incidence in observational studies (RR = 0.80; 95% CI = 0.65 to 0.97), which may be explained by the rarity of this complication in mitral valve surgeries.

LIMITATIONS

This study has the limitation of not being able to explain the high heterogeneity for some outcomes, despite the subgroup and sensitivity analyses conducted with the available data.

Although not a limitation in itself, the number of included studies did not allow for exploring the causes of heterogeneity through meta-regression. Furthermore, the assessment of publication bias through hypothesis testing and funnel plot analysis could not be explored due to the low number of RCTs available in the literature.

CONCLUSIONS

The systematic review and meta-analysis of RCTs demonstrated that minimally invasive surgery for the treatment of mitral valve disease offers advantages compared to conventional surgery via median sternotomy. Considering the primary outcomes of mortality and mediastinitis, the evidence strongly supports that minimally invasive surgery provides positive effects for patients with mitral valve disease. For another primary outcome, AKI, the evidence was of moderate confidence for the positive effect of MIMVS. For other outcomes, such as stroke, blood transfusion, and hospital and ICU stays, the evidence strongly supports the positive effect of the evaluated technology. The findings indicate that, despite the technical complexity associated with minimally invasive surgery and the longer operative times, the benefits in terms

of faster recovery and lower incidence of postoperative complications may justify the choice of this approach in certain patient groups, especially those aged 40 and above. The main issues encountered relate to the imprecision and inconsistency of the articles included in the meta-analysis. In summary, the results suggest that the target population could benefit from the use of minimally invasive surgery for mitral valve disease, always considering the experience and skill of the surgeon.

REFERENCES

1. Sibilitz KL, Tang LH, Berg SK, Thygesen LC, Risom SS, Rasmussen TB, et al Long-term effects of cardiac rehabilitation after heart valve surgery - results from the randomised CopenHeartVR trial. *Scand Cardiovasc J* [Internet]. 2022;56(1):247–55.
2. Cohn LH, Adams DH, Couper GS, Bichell DP, Rosborough DM, Sears SP, et al Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. *Ann Surg* [Internet]. 1997;226(4):421–6; discussion 427-8.
3. Navia Cosgrove M, Byrne JG. Minimally invasive direct access mitral valve surgery. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;212–22.
4. Carpentier A, Frédéric, Loulmet D. Chirurgie à coeur ouvert par vidéo-chirurgie et mini-thoracotomie. Premier cas (valvuloplastie mitrale) opéré avec succès, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Series*. 1996;219–23.
5. Chitwood WR Jr, Elbeery JR, Chapman WH, Moran JM, Lust RL, Wooden WA, et al Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: the “micro-mitral” operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1997;113(2):413–4.
6. Iribarne A, Easterwood R, Chan EYH, Yang J, Soni L, Russo MJ, et al The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: current and future perspectives. *Future Cardiol* [Internet]. 2011;7(3):333–46.
7. Caffarelli AD, Robbins RC. Will minimally invasive valve replacement ever really be important? *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2004;19(2):123–7.
8. Holzhey DM, Shi W, Borger MA, Seeburger J, Garbade J, Pfannmüller B, et al Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery in patients greater than 70 years old: a propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011;91(2):401–5.
9. Ryan WH, Brinkman WT, Dewey TM, Mack MJ, Prince SL, Herbert MA. Mitral valve surgery: comparison of outcomes in matched sternotomy and port access groups. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(1):51–8; discussion 59.

10. Higgins J, Welch V. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Disponível em: <<http://www.training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 30 set. 2023.
11. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021 [citado 3 de setembro de 2024];372:n160. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>.
12. Shanaa A. Rayyan – intelligent systematic review [Internet]. Rayyan. Rayyan Systems; 2021 [citado 22 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://rayyan.ai>
13. Schünemann HJ, Higgins J, Vist GE. Chapter 14: Completing “Summary of findings” tables and grading the certainty of the evidence. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1. Disponível em: <<http://www.training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 30 set. 2023.
14. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol [Internet]. 2020;119:126–35.
15. Bartko JJ, Altman DG. Practical statistics for medical research. J Am Stat Assoc [Internet]. 1992;87(419):907.
16. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al Corrigendum to GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence- imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64:1283-1293. J Clin Epidemiol [Internet]. 2021;137:265.
17. Power and Sample Size for Health Researchers (PSS Health). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: < https://hcpa-unidadebioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health >. Acesso em: 30 set. 2023
18. El-Fiky MM. Limited right anterolateral thoracotomy for mitral valve surgery. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2000;(6):710–3.
19. Dogan S. Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: Prospective randomized study. Annals of Thoracic Surgery. 2005;79(2):492–8.
20. Kang W-S. Comparison of the PaO₂/FiO₂ ratio in sternotomy vs. thoracotomy in mitral valve repair: A randomised controlled trial. European journal of anaesthesiology. 2011;(11):807–12.

21. Speziale G. Results of mitral valve repair for Barlow disease (bileaflet prolapse) via right minithoracotomy versus conventional median sternotomy: A randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;(1):77–83.
22. Shah A. Comparison of right anterolateral thorocotomy with standard median steronotomy for mitral valve replacement. *International Cardiovascular Research Journal*. 2013;(1):15–20.
23. Nasso G, Bonifazi R, Romano V, Bartolomucci F, Rosano G, Massari F, et al Three-year results of repaired Barlow mitral valves via right minithoracotomy versus median sternotomy in a randomized trial. *Cardiology [Internet]*. 2014;128(2):97–105.
24. Malik A. Standard median sternotomy versus right anterolateral thoracotomy for mitral valve replacement. *Journal of Medical Sciences*. 2015;(23):42–5.
25. El Ashkar AM, Khallaf AN. Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: Early experience. *J Egypt Soc Cardio-Thorac Surg [Internet]*. 2016;24(3):223–7.
26. Akowuah EF, Maier RH, Hancock HC, Kharatikoopaei E, Vale L, Fernandez-Garcia C, et al Minithoracotomy vs conventional sternotomy for mitral valve repair: A randomized clinical trial. *JAMA [Internet]*. 2023;329(22):1957–66.
27. Eqbal AJ, Gupta S, Basha A, Qiu Y, Wu N, Rega F, et al Minimally invasive mitral valve surgery versus conventional sternotomy mitral valve surgery: A systematic review and meta-analysis of 119 studies. *J Card Surg [Internet]*. 2022;37(5):1319–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.16314>
28. Shirke MM, Ravikumar N, Shawn TJX, Mutsonziwa N, Soh V, Harky A. Mitral valve surgery via repeat median sternotomy versus right mini-thoracotomy: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *J Card Surg [Internet]*. 2022;37(12):4500–9.
29. Hage A, Hage F, Al-Amodi H, Gupta S, Papatheodorou SI, Hawkins R, et al Minimally invasive versus sternotomy for mitral surgery in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Innovations (Phila) [Internet]*. 2021;16(4):310–6.
30. Sá MPBO, Van den Eynde J, Cavalcanti LRP, Kadyraliev B, Enginoev S, Zhigalov K, et al Mitral valve repair with minimally invasive approaches vs sternotomy: A meta-analysis of early and late results in randomized and matched observational studies. *J Card Surg [Internet]*. 2020;35(9):2307–23.

Supplementary Material

Supplementary Table 1. Baseline and Demographics Characteristics

| First Author, year | Country | n | Type of surgery, n | | Male gender, n | | Mean age (years) \pm SD | | Mean LVEF (%), mean \pm SD | | NYHA class III and IV, n (%) | |
|--------------------|----------------|-----|--------------------|-------|----------------|-------|---------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|------------|
| | | | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | Egypt | 100 | 50 | 50 | 7 | 5 | 23 \pm 9 | 22 \pm 10 | 45 \pm 8 | 48 \pm 9 | NS | NS |
| Dogan, 2005 | Germany | 40 | 20 | 20 | 9 | 10 | 63.2 \pm 13.6 | 60.1 \pm 12.3 | 63.4 \pm 10.6 | 65.2 \pm 11.6 | NS | NS |
| Kang, 2011 | South Korea | 100 | 50 | 50 | 24 | 20 | 52.8 \pm 16.9 | 50.7 \pm 11.8 | 66.5 \pm 6.6 | 62.5 \pm 7.2 | NS | NS |
| Speziale, 2011 | Italy | 140 | 70 | 70 | 43 | 41 | 54 \pm 10.1 | 53.2 \pm 10.4 | NS | NS | 19 (27) | 21 (30) |
| Shah, 2013 | India | 64 | 32 | 32 | 10 | 13 | 42.56 \pm 6.2 | 44.41 \pm 8.2 | NS | NS | 32 (100) | 32 (100) |
| Nasso, 2014 | Italy | 160 | 80 | 80 | 45 | 46 | 54.3 \pm 10.5 | 53.9 \pm 10.5 | NS | NS | 20 (25.0) | 23 (28.8) |
| Malik, 2015 | Pakistan | 281 | 204 | 77 | 55 | 59 | 28 \pm 11 | 26 \pm 12 | NS | NS | NS | NS |
| El Ashkar, 2016 | Egypt | 34 | 17 | 17 | 13 | 12 | 41.6 \pm 11.94 | 43.4 \pm 11.41 | 62.54 \pm 8.2 | 63.2 \pm 4.7 | NS | NS |
| Akowuah, 2023 | United Kingdom | 329 | 163 | 166 | 111 | 118 | 67.0 \pm 11.5 | 67.3 \pm 10.1 | 67.0 \pm 9.0 | 68.0 \pm 8.0 | 66 (40.49) | 64 (38.55) |

Variables were described by mean \pm SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Supplementary Table 2. Operative Characteristics

| First Author, year | Mitral Valve Repair, n (%) | | Mitral Valve Replacement, n (%) | | Cardiopulmonary bypass time (min), mean SD | | Aortic cross clamp time (min), mean SD | | Duration of procedure (min), mean (SD) | | Blood transfusion*, n (%) | |
|-----------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------------|------------|--|-------------|---|------------|---|-------------|---------------------------------|--------------|
| | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | 46 | 4 | 47 | 3 | 59±11 | 64±12 | 31±9 | 27±8 | 168±16 | 142±20 | NS | NS |
| Dogan, 2005 | 14 (70) | 14 (70) | 6 (30) | 6 (30) | 132.6±35.6 | 141.7±32.1 | 88±28.7 | 84.8±24.4 | 239.4±55.5 | 253.9±50.3 | 8 (20) | 8 (20) |
| Kang, 2011 | 50 (50) | 50 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 130.9±23.6 | 132.0±25.2 | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Speziale, 2011 | 68 (100) | 67 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 101±24 | 139±28 | 70±18 | 92±23.3 | 249±91 | 296±118 | 21 (30.0) | 19 (27.1) |
| Shah, 2013 | 0 (0) | 0 (0) | 32 (50) | 32 (50) | 82.3±9.1 | 83.3±10.7 | 45.3±8.3 | 41.7±5.7 | NS | NS | NS | NS |
| Nasso, 2014 | 80 (50) | 80 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 102±23 | 137±28 | 91±22 | 69±19 | 249±90 | 292±110 | NS | NS |
| Malik, 2015 | 281 (100) | 0 (0) | 204 (72.59) | 77 (27.40) | 92±2 | 100±14 | 61±15 | 69±12 | NS | NS | NS | NS |
| El Ashkar, 2016 | 0 (0) | 0 (0) | 17 (50) | 17 (50) | 54.3±7.94 | 116.56±5.63 | 63.7±2.34 | 83.41±7.21 | 196.2±73.2 | 337.2±100.2 | NS | NS |
| Akowuah, 2023 | 142 (97.3) | 153 (95.6) | 5 (3.1) | 8 (4.8) | 102.0±74.6 | 134.8±41.0 | 74.5±24.5 | 85.6±30.8 | 228.7±56.4 | 184.3±42.6 | 44 (26.5) | 45 (27.6) |

*red blood cell or blood product transfusion; Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Supplementary Table 2 (continuation). Operative Characteristics

| First Author, year | Death, n (%) | | Atrial Fibrillation, n (%) | | Stroke, n (%) | | Myocardial infarction, n (%) | | Acute kidney injury*, n (%) | |
|--------------------|--------------|---------|----------------------------|-----------|---------------|---------|------------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| EI-Fiky, 2000 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Dogan, 2005 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Kang, 2011 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Speziale, 2011 | 1 (1.4) | 3 (4.3) | NS | NS | 2 (2.8) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.4) | 3 (4.3) | 3 (4.3) |
| Shah, 2013 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Nasso, 2014 | 2 (2.5) | 2 (2.5) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Malik, 2015 | 14 (6.86) | 4 (5.2) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| El Ashkar, 2016 | 0 (0) | 0 (0) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Akowuah, 2023 | 4 (2.5) | 1 (0.6) | 69 (41.8) | 69 (43.1) | 1 (0.6) | 5 (3.1) | 1 (0.6) | 0 | 4 (2.5) | 3 (1.8) |

*Increase in serum creatinine by 0.3 mg/dL or more (26.5 μ mol/L or more) within 48 hours. Increase in serum creatinine to 1.5 times or more than the baseline of the prior 7 days. Urine volume less than 0.5 mL/kg/h for at least 6 hours. Variables were described by mean \pm SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Supplementary Table 2 (continuation). Operative Characteristics

| First Author, year | Ventilation time (h) mean, SD | | Stay in intensive care (days) mean, SD | | Reoperation for bleeding, n (%) | | Thoracic wound infection, n (%) | | Hospital stay, n (days) | |
|--------------------|----------------------------------|------------|--|-----------|------------------------------------|---------|------------------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 7±2 | 7±2 |
| Dogan, 2005 | 11.9±9.4 | 8.9±3.8 | 1.6±1.1 | 1.3±0.9 | 1 (5) | 0 (0) | 1 (5) | 0 (0) | 9.1±8.3 | 7.9±4.1 |
| Kang, 2011 | 11.2±3.99 | 11.87±3.99 | 1.94±0.55 | 1.93±0.68 | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Speziale, 2011 | 2.3±0.5 | 1.2±0.2 | 3.2±1.1 | 2.1±0.9 | 3 (4.3) | 4 (5.7) | 1 (1.4) | 0 | 11.8±5.2 | 8.6±4.7 |
| Shah, 2013 | NS | NS | 0.91±0.15 | 0.71±0.17 | NS | NS | 3 (9.3) | 1 (3.1) | 11.1±1.8 | 9.2±1.1 |
| Nasso, 2014 | 52.8±14.4 | 28.8±21.6 | 3.2±1.1 | 2.1±1.1 | NS | NS | NS | NS | 11.6±5 | 8.5±4.5 |
| Malik, 2015 | 8.9±0.08 | 6.75±1 | 4.7±1 | 2.0±0.5 | 10 (4.87) | 0 | 6 (2.92) | 0 | 8.5±1 | 5±1 |
| El Ashkar, 2016 | 9.85±6.5 | 5.67±1.63 | 3.72±1.9 | 3±1.78 | 1 (5.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | NS | NS |
| Akouwah, 2023 | NS | NS | 102±74.6 | 134.8±41 | 4 (2.5) | 1 (0.6) | 12 (7.0) | 7 (4.2) | 6±2.22 | 5±2.22 |

Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Supplementary Material 2

Table 1. PubMed Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | "mitral valve"[MeSH Terms] OR mitral valve[Text Word] | 31,987 |
| #2 | ((("heart valve prosthesis"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) AND "prosthesis"[All Fields])) OR "heart valve prosthesis"[All Fields]) OR ((("heart"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) AND "protheses"[All Fields])) OR "heart valve protheses"[All Fields] OR ((("protheses"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) AND "valve"[All Fields]) OR ((("valve"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields]) AND "cardiac"[All Fields])) OR "valve prosthesis cardiac"[All Fields] | 30,470 |
| #3 | "Minimally Invasive Surgical Procedures"[MeSH Terms] OR "Surgical Procedures, Minimal" OR "Surgical Procedures, Minimal Access" OR "Surgical Procedures, Minimally Invasive" OR "Minimal Access Surgical Procedures" OR "Minimal Surgical Procedure" OR "Procedures, Minimally Invasive Surgical" OR "Minimally Invasive Surgery" OR "Minimally Invasive Surgeries" OR "Surgeries, Minimally Invasive" OR "Surgery, Minimally Invasive" OR "Procedure, Minimal Surgical" OR "Procedures, Minimal Access Surgical" OR "Procedures, Minimal Surgical" OR "Surgical Procedure, Minimal" OR "Minimal Surgical Procedures" OR "ministernotomies"[All Fields] | 298,933 |
| #4 | "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Procedure, Cardiac Surgical" OR "Procedures, Cardiac Surgical" OR "Surgical Procedure, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Heart" OR "Cardiac Surgical Procedure" OR "Heart Surgical Procedures" OR "Procedure, Heart Surgical" OR "Procedures, Heart Surgical" OR "Surgical Procedure, Heart" OR "Heart Surgical Procedure" | 128,268 |
| #5 | "Surgeries, Video-Assisted Thoracic" OR "Surgery, Video-Assisted Thoracic" OR "Thoracic Surgeries, Video-Assisted" OR "Thoracic Surgery, Video Assisted" OR "Video-Assisted Thoracic Surgeries" OR "Video-Assisted Thoracoscopic Surgery" OR "Surgeries, Video-Assisted Thoracoscopic" OR "Surgery, Video-Assisted Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgeries, Video-Assisted" OR "Thoracoscopic Surgery, Video-Assisted" OR "Video Assisted Thoracoscopic Surgery" OR "Video-Assisted Thoracic Surgery" OR "Video Assisted Thoracic Surgery" OR "Surgery, Thoracic, Video-Assisted" OR "VATS" OR "VATs" OR "Thoracoscopies" OR "Surgical Procedures, Thoracoscopic" OR "Surgical Procedure, Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgical Procedure" OR "Thoracoscopic Surgery" OR "Thoracoscopic Surgical Procedures" OR "Surgery, Thoracoscopic" OR "Surgeries, Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgeries" OR "Procedures, Thoracic Surgical" OR "Surgical Procedures, Thoracic" OR "Thoracic Surgical Procedure" OR "Procedure, Thoracic Surgical" OR "Surgical Procedure, Thoracic" OR "Thoracotomy" | 175,333 |
| #6 | (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) | 2,682,227 |
| #7 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 | 179 |

PubMed Search conducted January 23, 2024. Filters applied: *Humans, English language, Adult: 19+ years.*

Table 2. EMBASE Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | 'valve mitral'/exp OR 'valve mitral' OR (('valve'/exp OR valve) AND mitral) | 139,106 |
| #2 | ('heart valve prosthesis'/exp OR 'artificial heart valve' OR 'cardiac prosthetic valve' OR 'cardiac valve prosthesis' OR 'disc valve prosthesis' OR 'disk valve' OR 'disk valve prosthesis' OR 'heart prosthetic valve' OR 'heart valve prostheses' OR 'heart valve prosthesis' OR 'heart valve prosthesis holder' OR 'heart valve prosthesis holder safety clip' OR 'heart valve prosthesis tester' OR 'prosthetic cardiac valve' OR 'prosthetic heart valve' OR 'prosthetic valve' OR 'artificial cardiac valve' OR 'mitral valve replacement') | 70,496 |
| #3 | ('minimally invasive surgery'/exp OR 'mini-invasive surgery' OR 'mini-invasive surgical procedure' OR 'mini-invasive surgical procedures' OR 'minimally invasive surgery' OR 'minimally invasive surgical method' OR 'minimally invasive surgical methods' OR 'minimally invasive surgical procedure' OR 'minimally invasive surgical procedures' OR 'minimally invasive surgical technique' OR 'minimally invasive surgical techniques' OR 'minithoracotomy' OR 'ministernotomy'/de OR 'thoracotomy'/de OR 'hemisternotomy'/de) | 116,504 |
| #4 | ('heart surgery'/exp OR 'cardiac surgery' OR 'cardiac surgical procedures' OR 'cardiosurgery' OR 'heart operation' OR 'heart surgery') | 530,644 |
| #5 | ('video assisted thoracoscopic surgery'/exp OR 'vats' OR 'thoracic surgery, video-assisted' OR 'video assisted thoracic surgery' OR 'video assisted thoracoscopic surgery' OR 'video-assisted thoracic surgery' OR 'videothoracoscopic surgery' OR 'thoracic surgeries, video-assisted' OR 'video-assisted thoracic surgeries' OR 'video-assisted thoracoscopic surgeries' OR 'videothoracoscopic surgeries') OR ('thoracoscopy'/exp OR 'pleural endoscopy' OR 'thoracoscopy') OR ('thorax surgery'/exp OR 'cardiothoracic surgery' OR 'chest surgery' OR 'chest wall surgery' OR 'surgery, chest' OR 'surgery, thoracic' OR 'surgery, thorax' OR 'thoracic operation' OR 'thoracic surgery' OR 'thoracic surgical procedures' OR 'thorax surgery') OR ('thoracotomy'/exp OR 'chest operation' OR 'incision, pleura' OR 'pleura incision' OR 'pleuracotomy' OR 'pleural incision' OR 'pleurotomy' OR 'rethoracotomy' OR 'thoracotomy') | 915,227 |
| #6 | ('crossover procedure'/exp) AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim) | 3,924,504 |
| #7 | #1 AND #2 AND #6 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 | 380 |
| #7 | #1 AND #2 AND #6 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 | 380 |

EMBASE Search conducted January 23, 2024.

Table 3. Cochrane Library Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|------------------------------|-------------|
| #1 | "mitral valve" | 2144 |
| #2 | "heart valve prosthesis" | 1439 |
| #3 | "minimally invasive surgery" | 2206 |
| #4 | "cardiac surgery" | 11033 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 1 |

Cochrane Library Search conducted January 23, 2024. Category *Trials*.

Table 4. SciELO (Scientific Electronic Library Online) Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|---|-------------|
| #1 | "Mitral Valve" | 527 |
| #2 | "Heart Valve Prosthesis" | 231 |
| #3 | "Minimally Invasive Surgical Procedures" | 390 |
| #4 | ("Cardiac Surgical Procedures") OR ("Cardiovascular Surgical Procedures") | 602 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 0 |

SciELO Search conducted January 23, 2024.

Table 5. LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | tw:("mitral valve") | 2104 |
| #2 | tw:("heart valve prosthesis") | 1179 |
| #3 | tw:("minimally invasive surgical procedures") | 1635 |
| #4 | tw:(("cardiac surgical procedures") OR ("Cardiovascular Surgical Procedures")) | 2894 |
| #6 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 4 |

Biblioteca Virtual Search conducted January 23, 2024. Filters: (db:("LILACS"))

Table 6. ClinicalTrials Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------------------|------------------------------|-------------|
| Condition/disease | "mitral valve disease" | 16 |
| Intervention/treatment | "minimally invasive surgery" | |

ClinicalTrials Search conducted January 23, 2024.

Table 7. ICTRP Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|------------------------------|-------------|
| #1 | mitral valve | 736 |
| #2 | "minimally invasive surgery" | 292 |
| #3 | #1 AND #2 | 2 |

Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search conducted January 23, 2024.

Table 8. OpenGrey Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|------------------------------|-------------|
| #1 | "mitral valve" | 16 |
| #2 | "minimally invasive surgery" | 4 |
| #3 | #1 AND #2 AND | 0 |

OpenGrey Search conducted January 23, 2024.

Table 9. medRxiv Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|-----------------------------------|-------------|
| #1 | “mitral valve” | 330 |
| #2 | “minimally invasive surgery” | 1,322 |
| #3 | “clinical trial” | 49,942 |
| #4 | transcatheter | 176 |
| #5 | robotic | 1,003 |
| #6 | (#1 AND #2 AND #3) NOT (#4 OR #5) | 173 |

medRxiv by Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), Yale University and British Medical Journal (BMJ) Search conducted January 23, 2024.

Table 10. BDTD Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | Cirurgia cardíaca minimamente invasiva | 32 |
| #2 | Cirurgia cardiovascular minimamente invasiva | 22 |
| #3 | Cirurgia minimamente invasiva | 327 |
| #4 | Valva mitral | 216 |
| #5 | (#1 OU #2 OU #3) E #4 | 5 |

Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) Search conducted January 23, 2024.

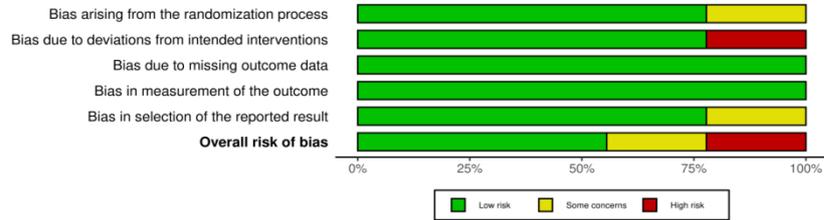
Table 11. Catálogo de Teses e Dissertações CAPES Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--------------------------------------|-------------|
| #1 | “minimally invasive cardiac surgery” | 5 |

Catálogo de Teses e Dissertações CAPES Search conducted January 23, 2024.

Supplementary Material 3

Risk of Bias 2 – RoB2



Risk of bias graph: Authors' evaluations on each risk of bias aspect represented as percentages across all studies included.

| Study | Risk of bias domains | | | | | Overall |
|----------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Akouwah,2023 | + | + | + | + | + | + |
| El-Ashkar,2016 | - | X | + | + | - | X |
| Malik,2015 | - | + | + | + | + | - |
| Nasso,2014 | + | + | + | + | + | + |
| Shah,2013 | + | + | + | + | + | + |
| Speziale,2011 | + | + | + | + | + | + |
| Kang,2011 | + | + | + | + | + | + |
| Dogan,2005 | + | X | + | + | + | X |
| El-Fiky,2000 | + | + | + | + | - | - |

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Risk of bias summary: Risk of bias summary: Evaluation of authors' assessments regarding each risk of bias aspect for every included study.

Supplementary Material 4

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

| Certainty of Evidence Assessment | | | | | | |
|----------------------------------|--------------|----------------------|-------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|
| Participants (studies) | Risk of Bias | Inconsistency | Indirect evidency | Imprecision | Publication bias | Certainty of Evidence |
| Mortality | | | | | | |
| 944 (5 ECR) | Not serious | Not serious | Not serious | muito grave ^a | Not detected | ⊕⊕⊕⊕ High |
| Mediastinitis | | | | | | |
| 854 (5 ECR) | Not serious | Not serious | Not serious | Serious ^b | Not detected | ⊕⊕⊕⊕ High |
| Acute Renal Failure | | | | | | |
| 469 (2 ECR) | Not serious | Not serious | Not serious | Very serious ^c | Not detected | ⊕⊕⊕○ Moderate |
| Stroke | | | | | | |
| 469 (2 ECR) | Not serious | Not serious | Not serious | Very serious ^d | Not detected | ⊕⊕⊕⊕ High |
| Blood Transfusion | | | | | | |
| 509 (3 ECR) | Not serious | Not serious | Not serious | Not serious * | Not detected | ⊕⊕⊕⊕ High |
| Hospital Stay | | | | | | |
| 1.114 (7 ECR) | Not serious | Serious ^e | Not serious | Not serious ** | Not detected | ⊕⊕⊕⊕ High |
| ICU Stay | | | | | | |
| 1.148 (8 ECR) | Not serious | Serious ^f | Not serious | Not serious ** | Not detected | ⊕⊕⊕⊕ High |

a. Imprecision -2: Optimal Information Size (OIS) estimated at 1,416 participants. The calculation considered $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, based on the study (Malik, 2015) with the highest mortality incidence of 6.86% and $RR=0.50$. The confidence interval crosses the null effect line and both clinical relevance thresholds ($RR \leq 0.75$ and ≥ 1.25 for categorical outcomes), and the sample did not meet OIS criteria (31 events), so we downgraded the certainty of evidence by 2 levels. With fewer than 100 total events, this outcome likely will never meet the OIS threshold, regardless of the control group event proportion.

b. Imprecision -1: OIS estimated at 1,016 participants. The calculation considered $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, based on the study (Shah, 2013) with the highest mediastinitis incidence of 9.37% and $RR=0.50$. Although the confidence interval does not cross the null effect line, it surpasses the lower clinical relevance threshold ($RR \leq 0.75$ and ≥ 1.25 for categorical outcomes), and the sample did not meet OIS criteria (31 events). We downgraded the certainty of evidence by 1 level. With fewer than 100 total events, this outcome likely will never meet the OIS threshold, regardless of the control group event proportion.

c. Imprecision -2: OIS estimated at 2,312 participants. The calculation considered $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, based on the study (Speziale, 2011) with the highest acute kidney injury incidence of 4.28% and $RR=0.50$. The confidence interval crosses the null effect line and both clinical relevance thresholds ($RR \leq 0.75$ and ≥ 1.25 for categorical outcomes), and the sample did not meet OIS criteria (13 events). We downgraded the certainty of evidence by 2 levels. With fewer than 100 total events, this outcome likely will never meet the OIS threshold, regardless of the control group event proportion.

d. Imprecision -2: OIS estimated at 3,508 participants. The calculation considered $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, based on the study (Speziale, 2011) with the highest stroke incidence of 2.85% and $RR=0.50$. The confidence interval crosses the null effect line and both clinical relevance thresholds ($RR \leq 0.75$ and ≥ 1.25 for categorical outcomes), and the sample did not meet OIS criteria (9 events). We downgraded the certainty of evidence by 2 levels. With fewer than 100 total events, this outcome likely will never meet the OIS threshold, regardless of the control group event proportion.

e. Inconsistency -1: There was high heterogeneity ($I^2=96\%$, $p<0.01$). Subgroup analysis comparing valve repair and replacement ($I^2=95\%$, $p<0.01$) and different age groups >40 and <40 years ($I^2=96\%$, $p<0.01$) for hospital stay duration continued to show high heterogeneity.

f. Inconsistency -1: There was high heterogeneity ($I^2=99\%$, $p<0.01$). Subgroup analysis comparing valve repair and replacement ($I^2=99\%$, $p<0.01$) and different age groups >40 and <40 years ($I^2=99\%$, $p<0.01$) for ICU stay duration continued to show high heterogeneity.

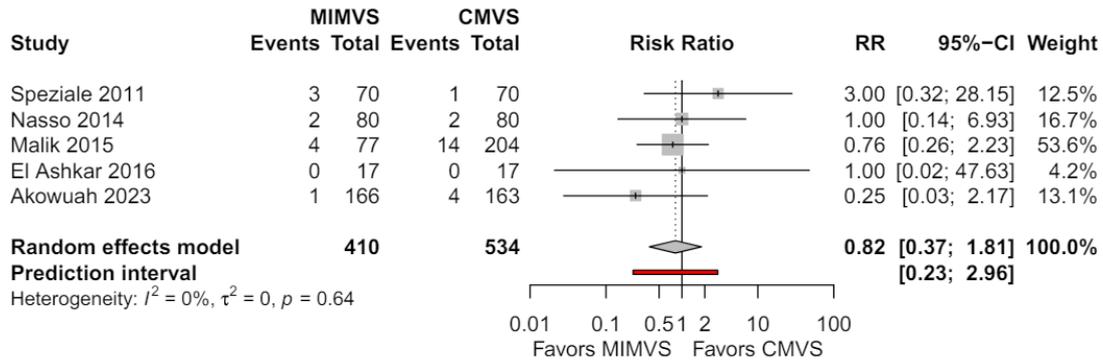
* No downgrading of evidence certainty for inconsistency because it reached the calculated OIS (272 subjects), considering $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, based on the study (Speziale, 2011) with the highest incidence of blood transfusions of 29.7% and $RR=0.98$.

** Reached the OIS (140 subjects), considering $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, to determine the difference of -1 day.

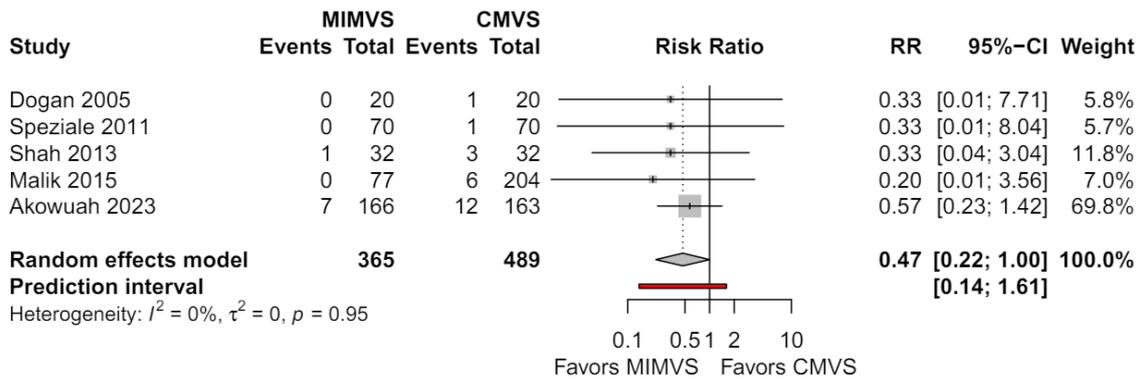
META-ANALYSIS

The forest plots below illustrate the outcomes analyzed in the meta-analysis*.

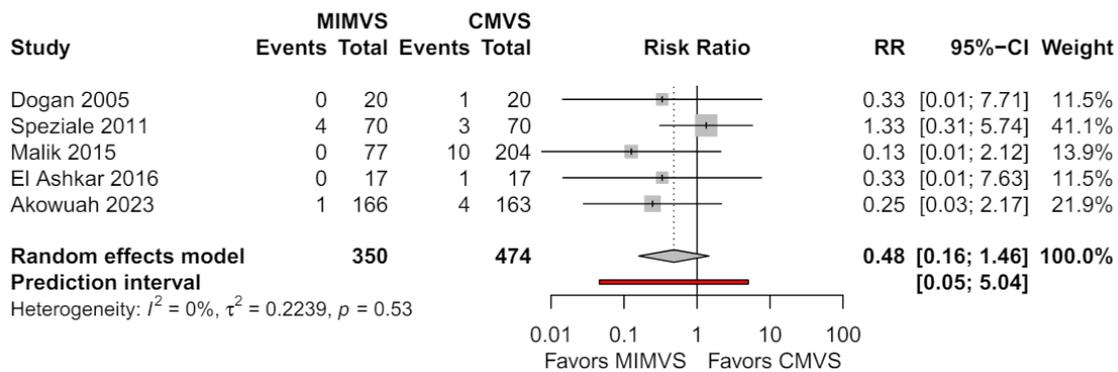
1 Mortality



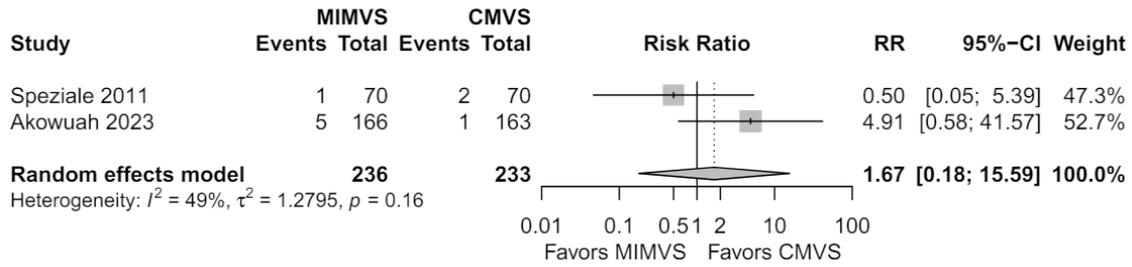
2 Wound Infection



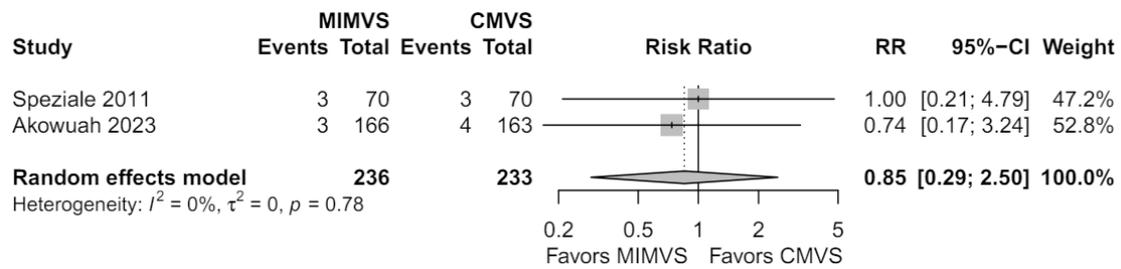
3 Reoperation for bleeding*



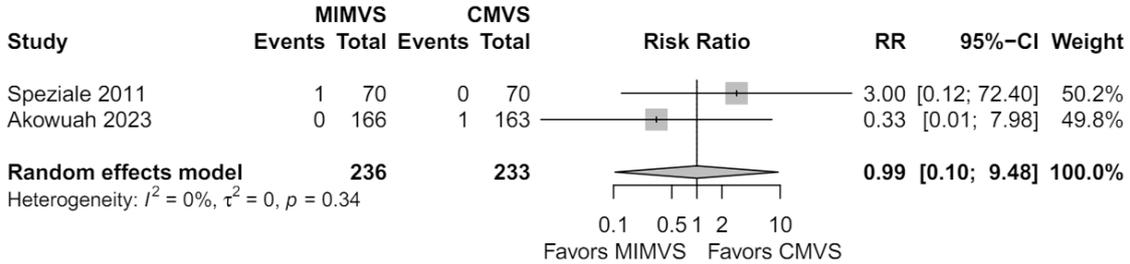
4 Stroke



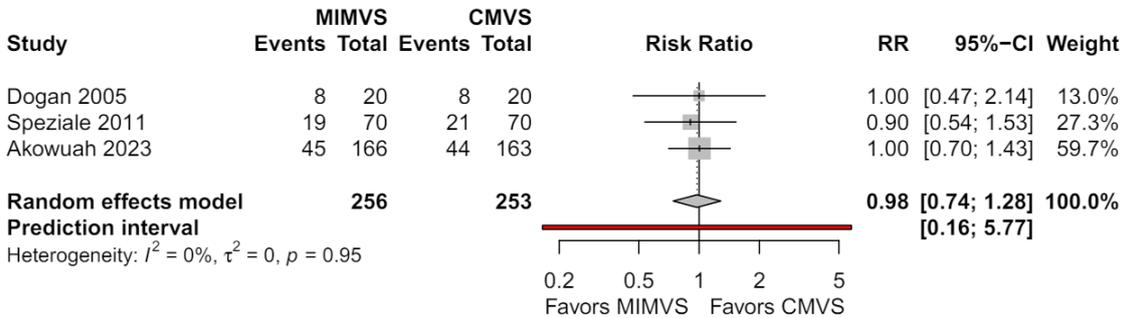
5 Acute Kidney Injury



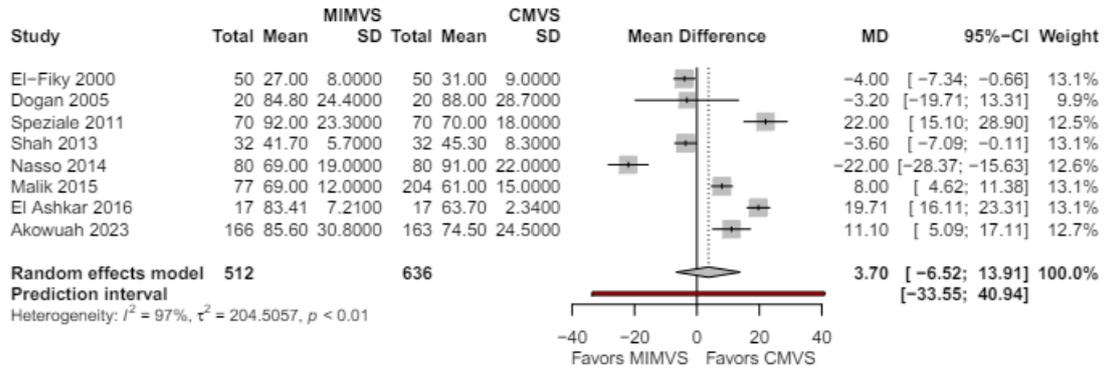
6 Myocardial Infarction



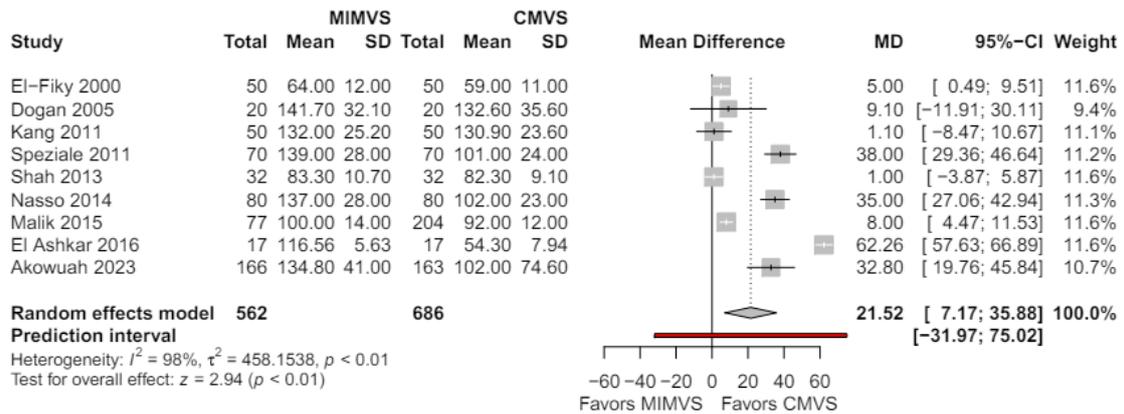
7 Blood transfusion



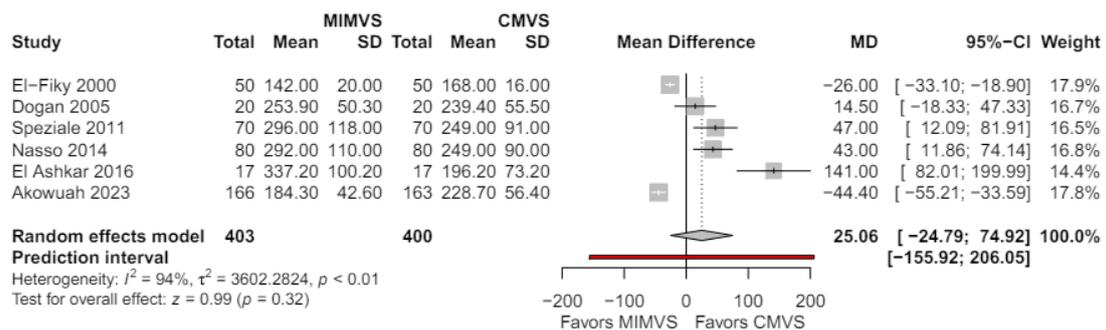
8 Cross clamp (minutes)



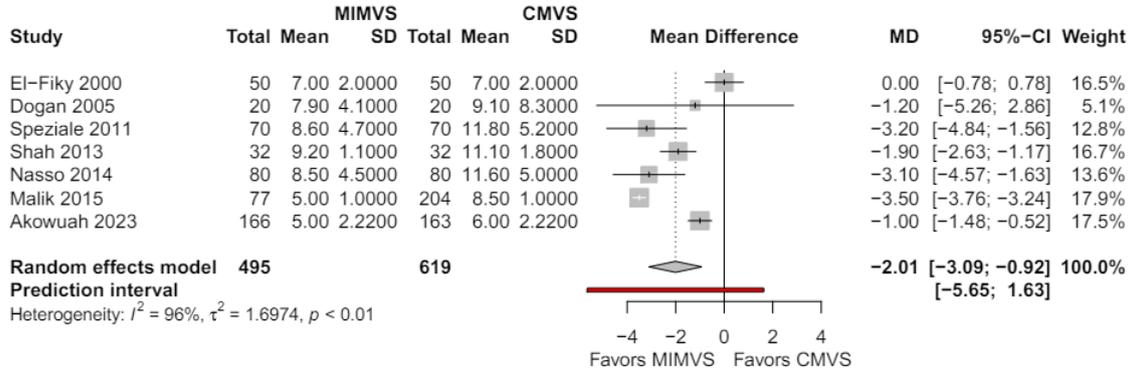
9 Cardiopulmonary bypass time (minutes)



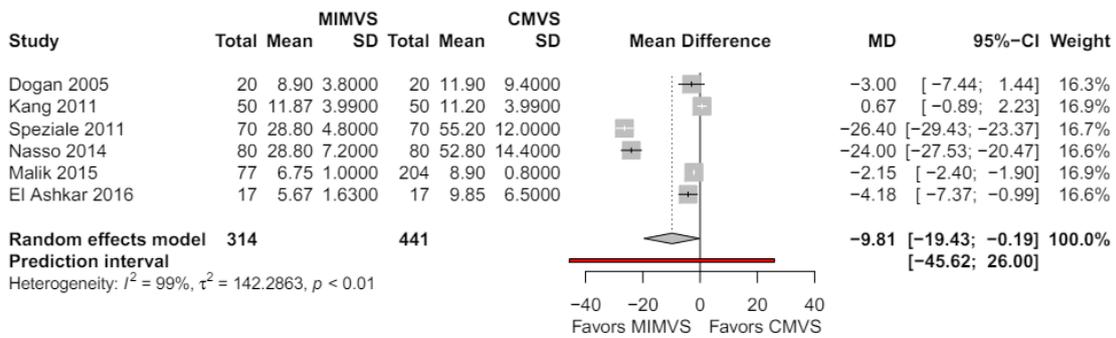
10 Procedure time (minutes)



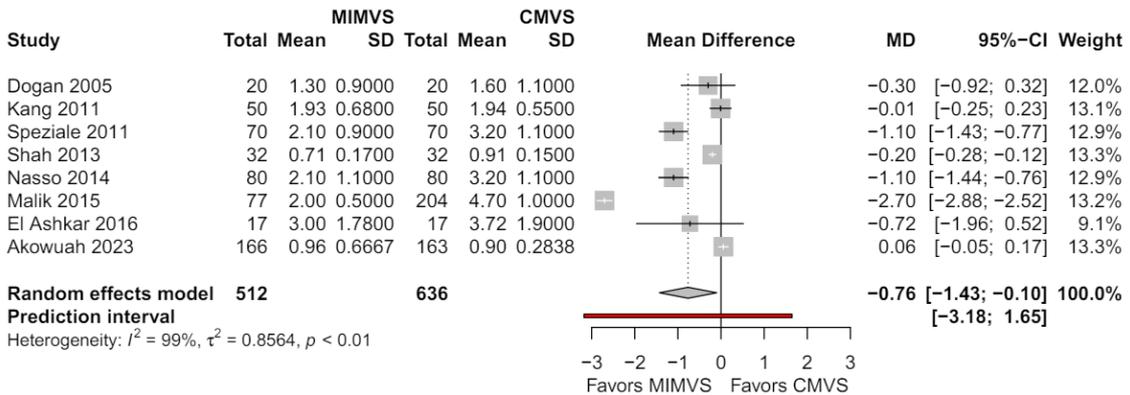
11 Lengh of Stay (days)



12 Ventilation time (hours)



13 Intensive Care Unit Lengh of Stay (days)

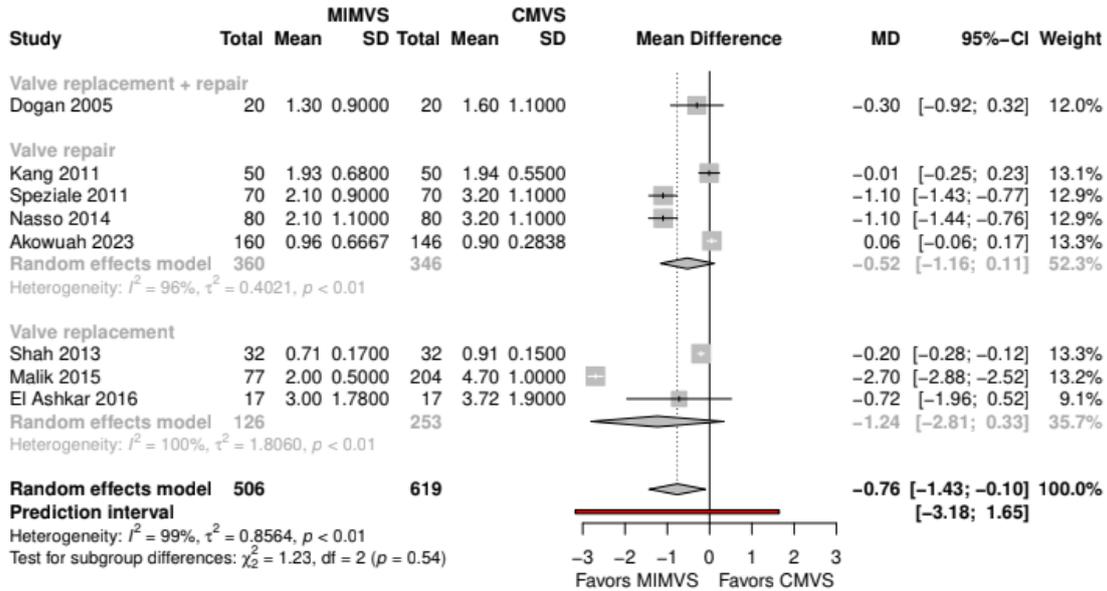


*Forest Plots. The solid squares are proportional to the weight of each study in the analysis, and the horizontal lines represent their 95% confidence intervals (CIs). The solid vertical line indicates no effect. The diamond represents the pooled risk ratio or mean difference, and its width represents its 95% CI. The plotted results on the left side indicate the effects favoring minimally invasive techniques (MIMVS), while those on the right indicate the effects favoring the control group (CMVS). IV: inverse variance; SD: standard deviation; M-H: Mantel-Haenszel test.

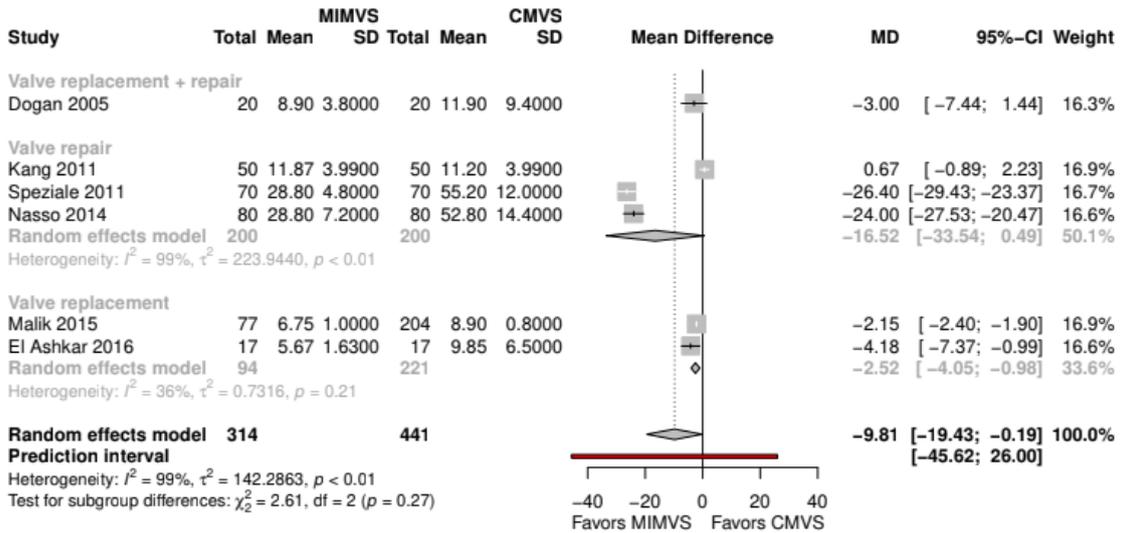
SUBGROUP ANALYSIS

The following forest plots are subgroup analyses of the outcomes divided per surgical approach (valve replacement + repair; valve replacement; valve repair)*.

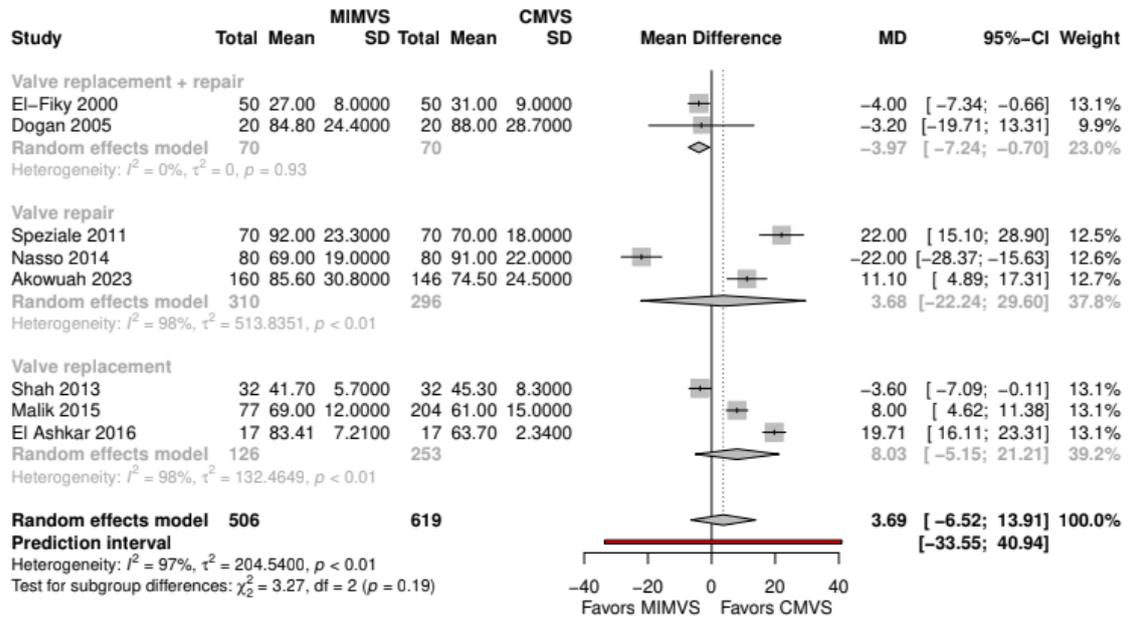
1 Hospital stay



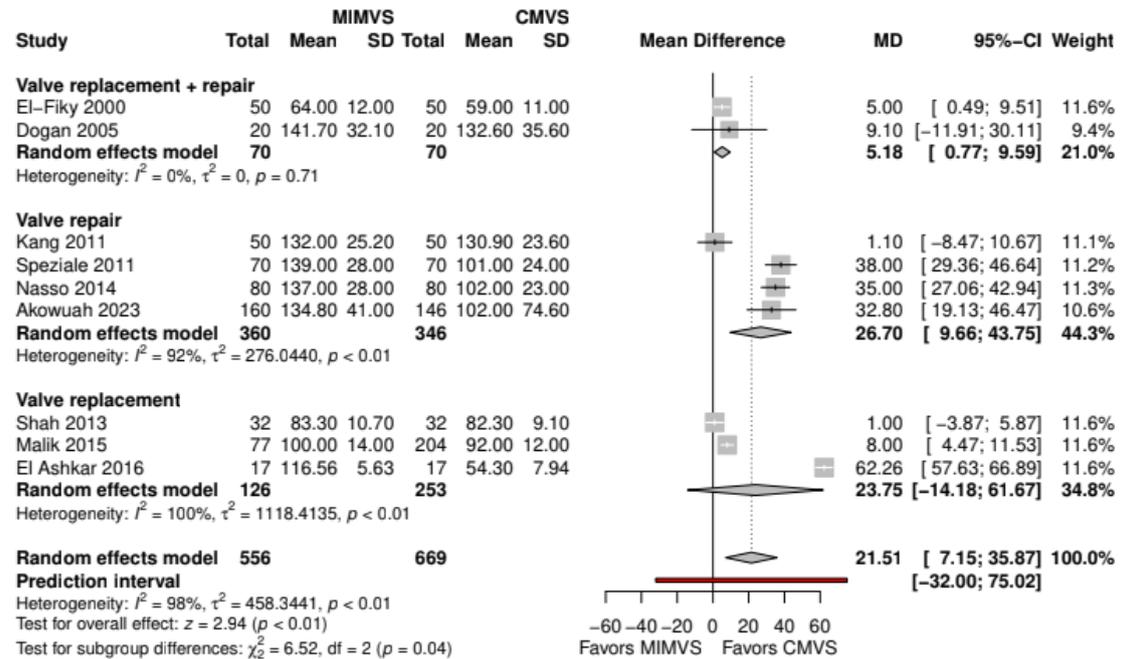
2 VM time



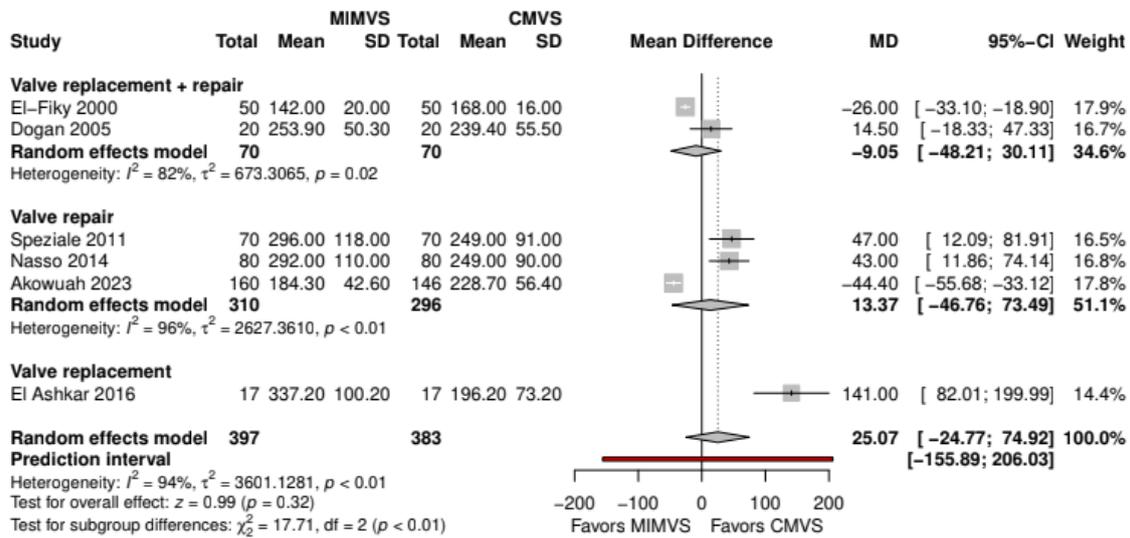
3 Cross Clamp Time



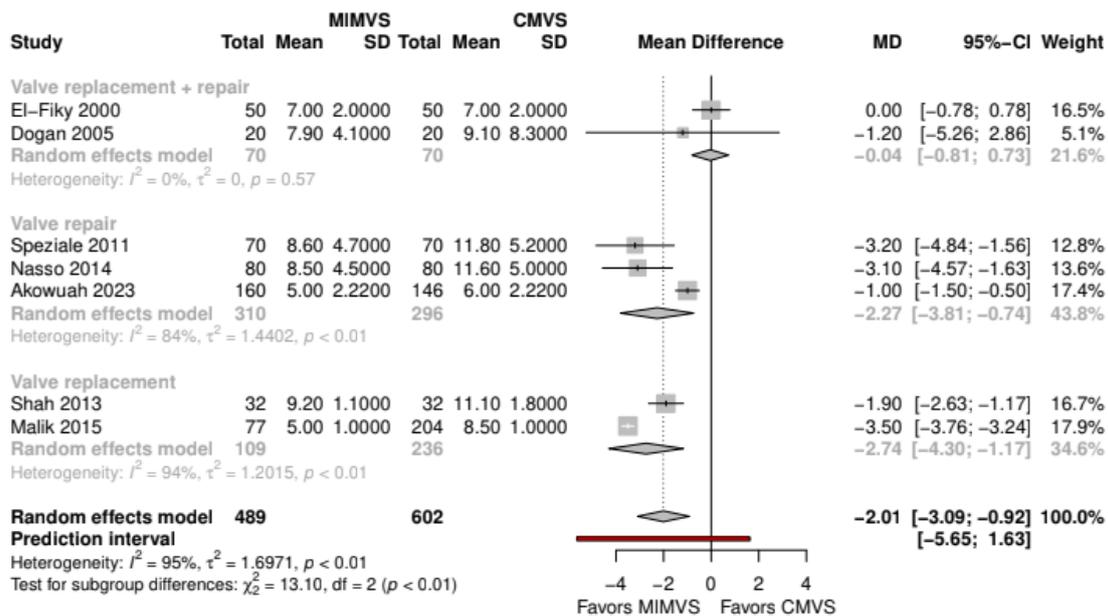
4 CPB time



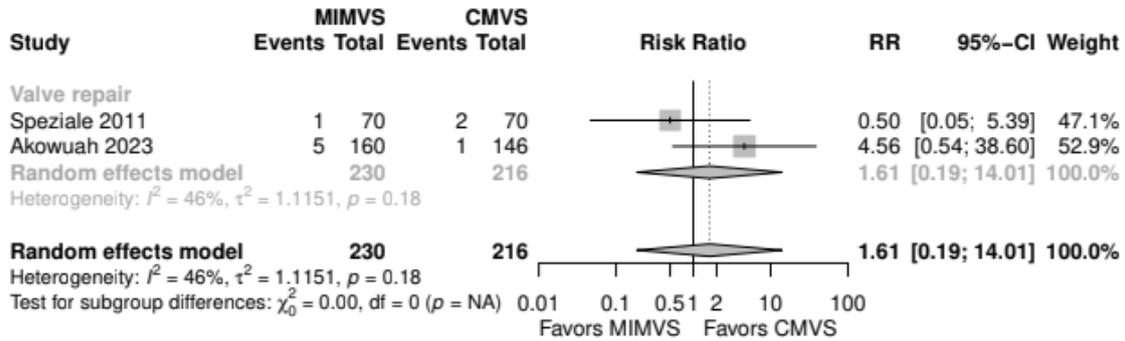
5 Procedure time



6 Hospital stay

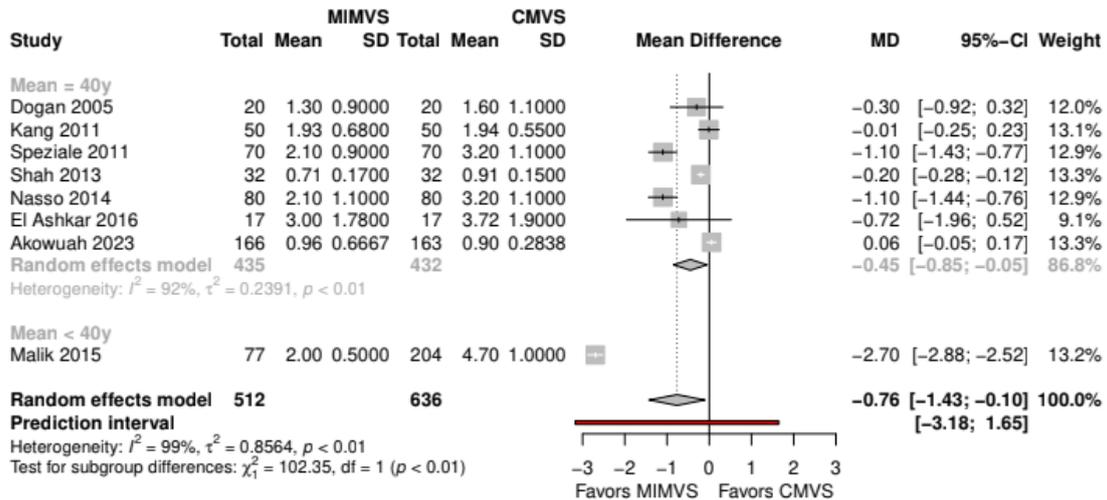


7 Stroke

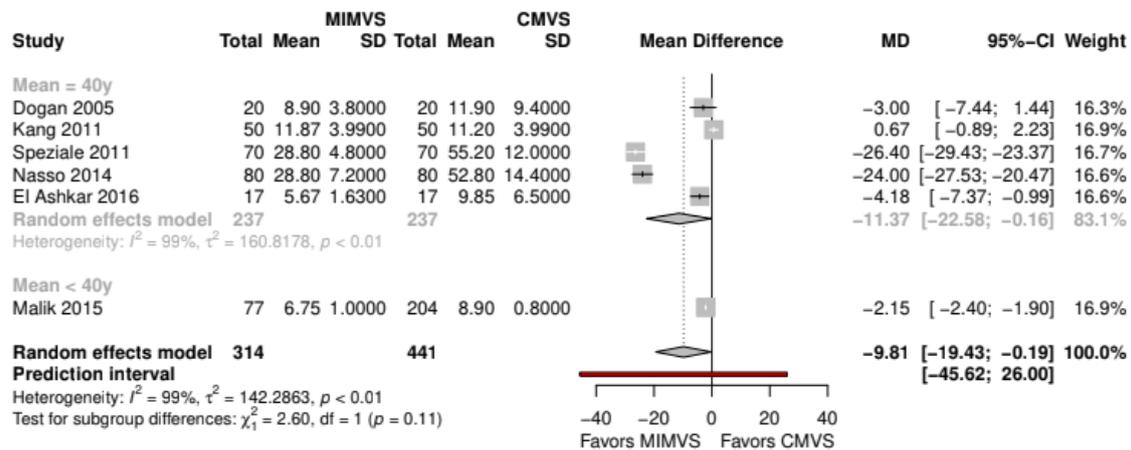


The following forest plots are subgroup analyses of the outcomes divided per age category (<40 years and ≥40 years)*.

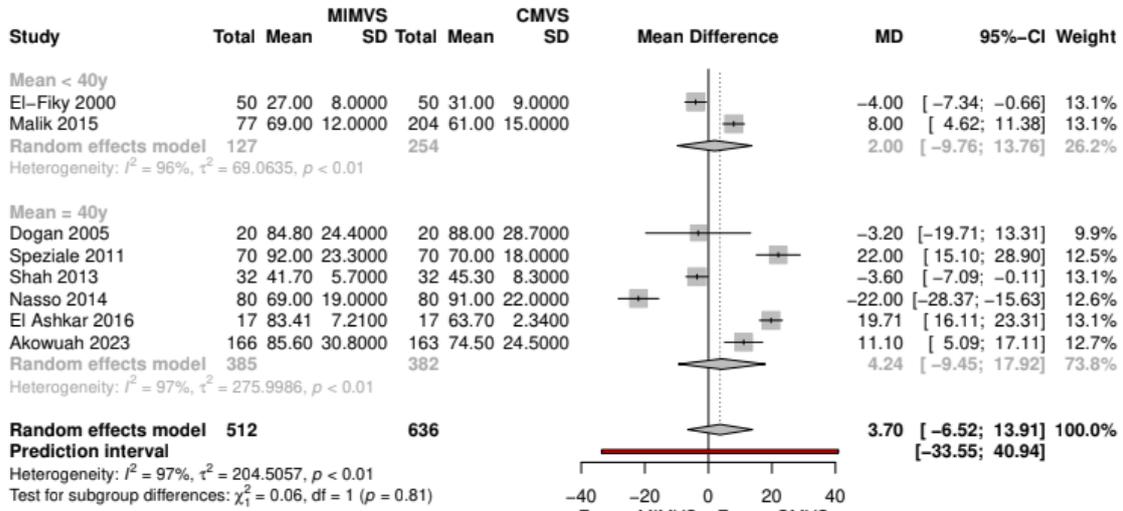
1 ICU stay



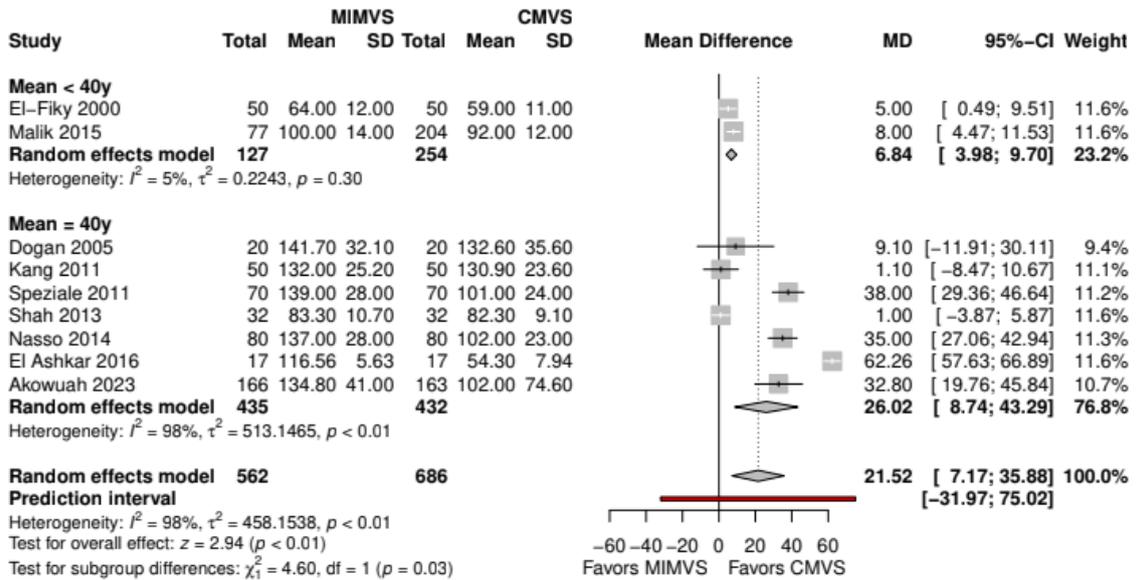
2 VM time



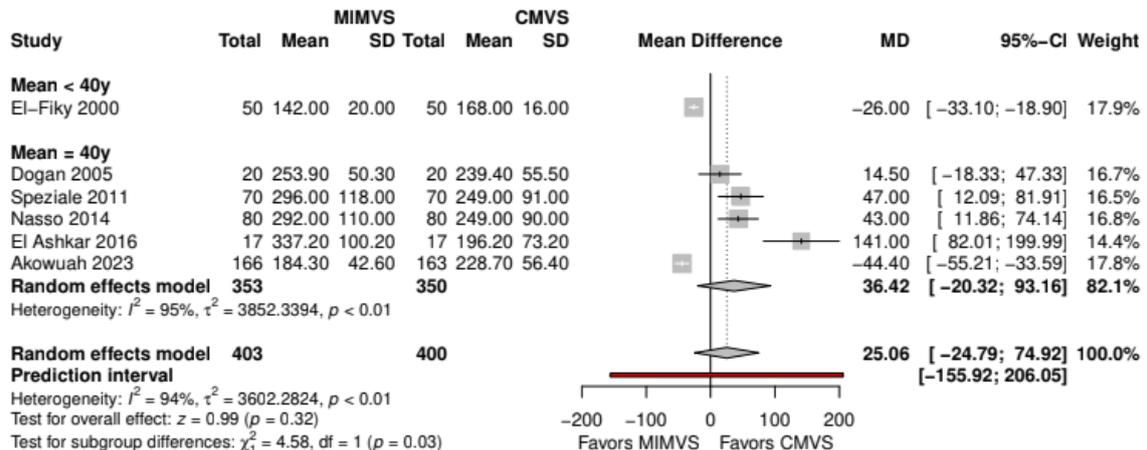
4 Cross clamp time



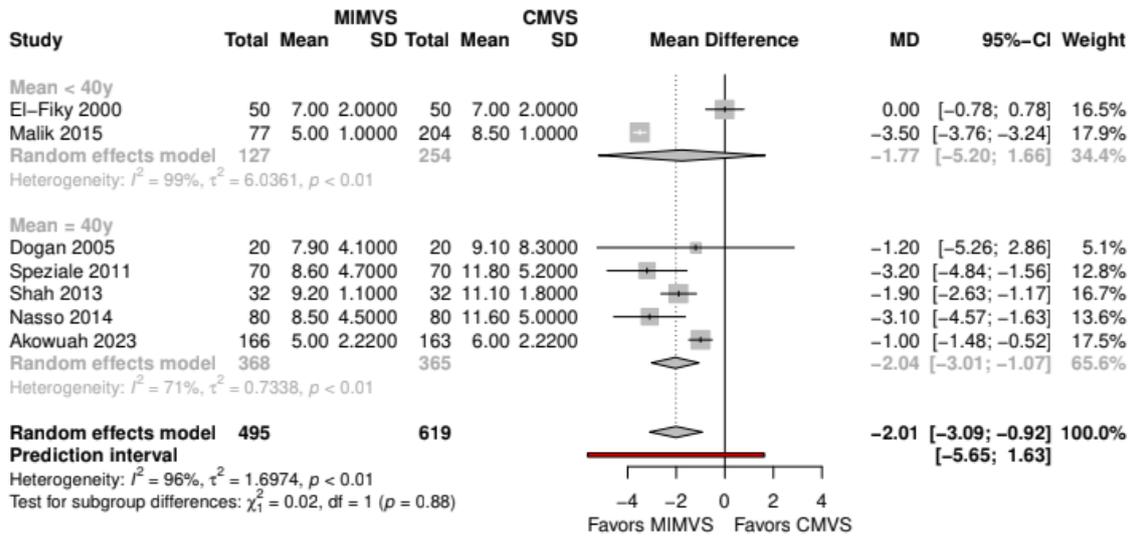
5 CPB time



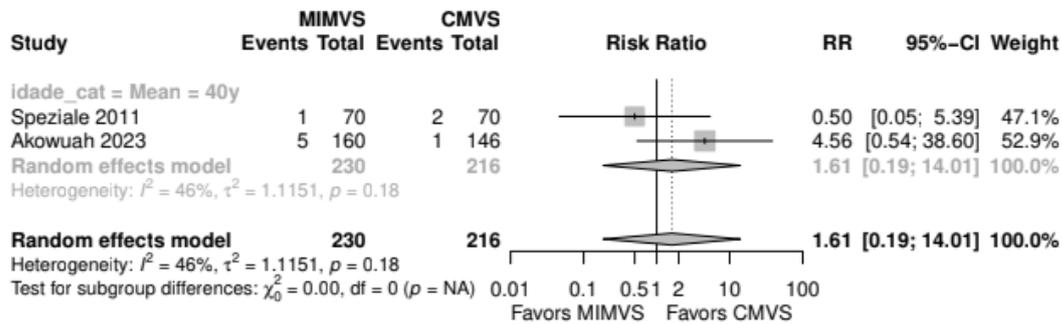
6 Procedure time



7 Hospital Stay



8 Stroke



*Forest Plots of subgroup analysis. The solid squares are proportional to the weight of each study in the analysis, and the horizontal lines represent their 95% confidence intervals (CIs). The solid vertical line indicates no effect. The diamond represents the pooled risk ratio or mean difference, and its width represents its 95% CI. The plotted results on the left side indicate the effects favoring minimally invasive techniques (MIMVS), while those on the right indicate the effects favoring the control group (CMVS). IV: inverse variance; SD: standard deviation; M-H: Mantel-Haenszel test.

ANEXO A

Tabela 1. *PubMed Advanced Search Builder*

| Search set | Query | Items found |
|------------|---|-------------|
| #1 | "mitral valve"[MeSH Terms] OR mitral valve[Text Word] | 31,987 |
| #2 | ((("heart valve prosthesis"[MeSH Terms] OR (("heart"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) AND "prosthesis"[All Fields])) OR "heart valve prosthesis"[All Fields]) OR ((("heart"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) AND "protheses"[All Fields])) OR "heart valve protheses"[All Fields] OR ((("protheses"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) AND "valve"[All Fields]) OR ((("valve"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields]) AND "cardiac"[All Fields])) OR "valve prosthesis cardiac"[All Fields] | 30,470 |
| #3 | "Minimally Invasive Surgical Procedures"[MeSH Terms] OR "Surgical Procedures, Minimal" OR "Surgical Procedures, Minimal Access" OR "Surgical Procedures, Minimally Invasive" OR "Minimal Access Surgical Procedures" OR "Minimal Surgical Procedure" OR "Procedures, Minimally Invasive Surgical" OR "Minimally Invasive Surgery" OR "Minimally Invasive Surgeries" OR "Surgeries, Minimally Invasive" OR "Surgery, Minimally Invasive" OR "Procedure, Minimal Surgical" OR "Procedures, Minimal Access Surgical" OR "Procedures, Minimal Surgical" OR "Surgical Procedure, Minimal" OR "Minimal Surgical Procedures" OR "ministernotomies"[All Fields] | 298,933 |
| #4 | "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Procedure, Cardiac Surgical" OR "Procedures, Cardiac Surgical" OR "Surgical Procedure, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Heart" OR "Cardiac Surgical Procedure" OR "Heart Surgical Procedures" OR "Procedure, Heart Surgical" OR "Procedures, Heart Surgical" OR "Surgical Procedure, Heart" OR "Heart Surgical Procedure" | 128,268 |
| #5 | "Surgeries, Video-Assisted Thoracic" OR "Surgery, Video-Assisted Thoracic" OR "Thoracic Surgeries, Video-Assisted" OR "Thoracic Surgery, Video Assisted" OR "Video-Assisted Thoracic Surgeries" OR "Video-Assisted Thoracoscopic Surgery" OR "Surgeries, Video-Assisted Thoracoscopic" OR "Surgery, Video-Assisted Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgeries, Video-Assisted" OR "Thoracoscopic Surgery, Video-Assisted" OR "Video Assisted Thoracoscopic Surgery" OR "Video-Assisted Thoracic Surgeries" OR "Video-Assisted Thoracic Surgery" OR "Video Assisted Thoracic Surgery" OR "Surgery, Thoracic, Video-Assisted" OR "VATS" OR "VATs" OR "Thoracoscopies" OR "Surgical Procedures, Thoracoscopic" OR "Surgical Procedure, Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgical Procedure" OR "Thoracoscopic Surgery" OR "Thoracoscopic Surgical Procedures" OR "Surgery, Thoracoscopic" OR "Surgeries, Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgeries" OR "Procedures, Thoracic Surgical" OR "Surgical Procedures, Thoracic" OR "Thoracic Surgical Procedure" OR "Procedure, Thoracic Surgical" OR "Surgical Procedure, Thoracic" OR "Thoracotomy" | 175,333 |
| #6 | (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) | 2,682,227 |
| #7 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 | 179 |

Pesquisa realizada em 23 de janeiro de 2024 na PubMed. Filtros aplicados: *Humans, English language, Adult: 19+ years.*

Tabela 2. EMBASE Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | 'valve mitral'/exp OR 'valve mitral' OR (('valve'/exp OR valve) AND mitral) | 139,106 |
| #2 | ('heart valve prosthesis'/exp OR 'artificial heart valve' OR 'cardiac prosthetic valve' OR 'cardiac valve prosthesis' OR 'disc valve prosthesis' OR 'disk valve' OR 'disk valve prosthesis' OR 'heart prosthetic valve' OR 'heart valve prostheses' OR 'heart valve prosthesis' OR 'heart valve prosthesis holder' OR 'heart valve prosthesis holder safety clip' OR 'heart valve prosthesis tester' OR 'prosthetic cardiac valve' OR 'prosthetic heart valve' OR 'prosthetic valve' OR 'artificial cardiac valve' OR 'mitral valve replacement') | 70,496 |
| #3 | ('minimally invasive surgery'/exp OR 'mini-invasive surgery' OR 'mini-invasive surgical procedure' OR 'mini-invasive surgical procedures' OR 'minimally invasive surgery' OR 'minimally invasive surgical method' OR 'minimally invasive surgical methods' OR 'minimally invasive surgical procedure' OR 'minimally invasive surgical procedures' OR 'minimally invasive surgical technique' OR 'minimally invasive surgical techniques' OR 'minithoracotomy' OR 'ministernotomy'/de OR 'thoracotomy'/de OR 'hemisternotomy'/de) | 116,504 |
| #4 | ('heart surgery'/exp OR 'cardiac surgery' OR 'cardiac surgical procedures' OR 'cardiosurgery' OR 'heart operation' OR 'heart surgery') | 530,644 |
| #5 | ('video assisted thoracoscopic surgery'/exp OR 'vats' OR 'thoracic surgery, video-assisted' OR 'video assisted thoracic surgery' OR 'video assisted thoracoscopic surgery' OR 'video-assisted thoracic surgery' OR 'videothoracoscopic surgery' OR 'thoracic surgeries, video-assisted' OR 'video-assisted thoracic surgeries' OR 'video-assisted thoracoscopic surgeries' OR 'videothoracoscopic surgeries') OR ('thoracoscopy'/exp OR 'pleural endoscopy' OR 'thoracoscopy') OR ('thorax surgery'/exp OR 'cardiothoracic surgery' OR 'chest surgery' OR 'chest wall surgery' OR 'surgery, chest' OR 'surgery, thoracic' OR 'surgery, thorax' OR 'thoracic operation' OR 'thoracic surgery' OR 'thoracic surgical procedures' OR 'thorax surgery') OR ('thoracotomy'/exp OR 'chest operation' OR 'incision, pleura' OR 'pleura incision' OR 'pleuracotomy' OR 'pleural incision' OR 'pleurotomy' OR 'rethoracotomy' OR 'thoracotomy') | 915,227 |
| #6 | ('crossover procedure'/exp) AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim) | 3,924,504 |
| #7 | #1 AND #2 AND #6 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 | 380 |

Pesquisa EMBASE realizada em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 3. Cochrane Library Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|------------------------------|-------------|
| #1 | "mitral valve" | 2144 |
| #2 | "heart valve prosthesis" | 1439 |
| #3 | "minimally invasive surgery" | 2206 |
| #4 | "cardiac surgery" | 11033 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 1 |

Pesquisa realizada na *Cochrane Library* em 23 de janeiro de 2024 na categoria *Trials*.

Tabela 4. SciELO (Scientific Electronic Library Online) Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|---|-------------|
| #1 | "Mitral Valve" | 527 |
| #2 | "Heart Valve Prosthesis" | 231 |
| #3 | "Minimally Invasive Surgical Procedures" | 390 |
| #4 | ("Cardiac Surgical Procedures") OR ("Cardiovascular Surgical Procedures") | 602 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 0 |

Pesquisa realizada na SciELO em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 5. LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) Advanced Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | tw:("mitral valve") | 2104 |
| #2 | tw:("heart valve prosthesis") | 1179 |
| #3 | tw:("minimally invasive surgical procedures") | 1635 |
| #4 | tw:(("cardiac surgical procedures") OR ("Cardiovascular Surgical Procedures")) | 2894 |
| #6 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 4 |

Pesquisa realizada na Biblioteca Virtual em Saúde em 23 de janeiro de 2024. Filtro aplicado: (db:("LILACS"))

Tabela 6. ClinicalTrials Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------------------|------------------------------|-------------|
| Condition/disease | "mitral valve disease" | 16 |
| Intervention/treatment | "minimally invasive surgery" | |

Pesquisa realizada no ClinicalTrials em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 7. ICTRP Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|------------------------------|-------------|
| #1 | mitral valve | 736 |
| #2 | "minimally invasive surgery" | 292 |
| #3 | #1 AND #2 | 2 |

Pesquisa realizada no Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 8. OpenGrey Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|------------------------------|-------------|
| #1 | "mitral valve" | 16 |
| #2 | "minimally invasive surgery" | 4 |
| #3 | #1 AND #2 AND | 0 |

Pesquisa realizada no OpenGrey em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 9. medRxiv Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|-----------------------------------|-------------|
| #1 | “mitral valve” | 330 |
| #2 | “minimally invasive surgery” | 1,322 |
| #3 | “clinical trial” | 49,942 |
| #4 | transcatheter | 176 |
| #5 | robotic | 1,003 |
| #6 | (#1 AND #2 AND #3) NOT (#4 OR #5) | 173 |

Pesquisa realizada no medRxiv by Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), Yale University and British Medical Journal (BMJ) em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 10. BDTD Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--|-------------|
| #1 | Cirurgia cardíaca minimamente invasiva | 32 |
| #2 | Cirurgia cardiovascular minimamente invasiva | 22 |
| #3 | Cirurgia minimamente invasiva | 327 |
| #4 | Valva mitral | 216 |
| #5 | (#1 OU #2 OU #3) E #4 | 5 |

Pesquisa realizada na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) em 23 de janeiro de 2024.

Tabela 11. Catálogo de Teses e Dissertações CAPES Search Builder

| Search set | Query | Items found |
|------------|--------------------------------------|-------------|
| #1 | “minimally invasive cardiac surgery” | 5 |

Pesquisa realizada no Catálogo de Teses e Dissertações CAPES em 23 de janeiro de 2024

ANEXO B

Tabelas suplementares 1 e 2 da análise do risco de viés – RoB2.

| Unique ID | 4 | Study ID | Nasso,2014 | Assessor | |
|--|---|-------------------|--|---|--------------------|
| Ref or Label | | Aim | assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect) | | |
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | patients were randomized with the aid of a computerized algorithm | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | Y | to undergo mitral repair surgery via either conventional MS or MI access. | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | N | | |
| | Risk of bias judgement | | Low | | |
| Bias due to deviations from intended | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | | N | | |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | | N | | |

| | | | |
|---|--|------------|--|
| interventions | 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context? | NA | |
| | 2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome? | N | |
| | 2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups? | NA | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | Y | The initial calculation indicated that 60 observations per group would be sufficient, but considering the 3-year follow-up outcomes, a new calculation suggested the need for 74 observations per group to detect significant differences with 90% power.. |
| | 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Study protocol |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |

| | | | | | |
|--|---|-------------------|--|--|--|
| | Risk of bias judgement | Low | | | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | The enrollment criteria for the present trial have been published previously | | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | | | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | | | |
| | Risk of bias judgement | Low | | | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | | | |
| Unique ID | 1 | Study ID | Akowuah,2023 | Assessor | |
| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol' effect) | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | Eligible participants were randomized at sites in a 1:1 ratio to mitral valve repair via minithoracotomy or sternotomy using a 24-hour, central, secure, web-based randomization system with concealed allocation. | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | Y | | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | N | Groups were well matched for demographic, clinical, and echocardiographic characteristics | |

| | | | |
|---|--|-------------------------------|---|
| | | | at baseline. |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | Y | Masking of patients and clinical teams was not possible. |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | Y | |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | NA | |
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | N | Expertise-based allocation was implemented to minimize bias, with participants assigned to expert surgeons who had performed at least 50 procedures. A central independent researcher, blinded to allocation, collected SF-36 data, while an independent core laboratory interpreted all echocardiograms. |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | NA | |
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | NA | |
| | | Risk of bias judgement | Low |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | The primary outcome was the change in physical functioning 12 weeks after surgery, measured by the SF-36 survey. Secondary outcomes included mitral regurgitation, physical activity, and quality of life. Safety outcomes tracked death, repeat surgery, or heart failure hospitalization within 1 year. |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | | Risk of bias judgement | Low |
| Bias in measurement | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | |

| | | | |
|---|---|------------|--|
| of the outcome | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | PN | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | Instead, a central independent researcher, blind to allocation, collected all SF-36 data beyond baseline for all participants. A central independent core laboratory masked to allocation interpreted all echocardiograms |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | The trial design and protocol (Supplement 1) were previously published. ¹⁹ |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | |

| Unique ID | 2 | Study ID | EI-Ashkar,2016 | Assessor | |
|---|--|-------------------|--|--|--|
| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol' effect) | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | 34 patients with isolated rheumatic mitral valve disease requiring MVR were randomly selected for this study and were divided into two groups: | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | NI | | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | N | | |
| | Risk of bias judgement | | Some concerns | | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | | NI | | |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | | NI | | |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | | NA | | |
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | | PY | There are still many limitations to the widespread use of this technique. Its cost is still higher than the conventional | |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | | NA | | |
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | | NI | technique. It needs a long learning curve. Ideal patients with isolated mitral | |

| | | | |
|---|---|-------------|---|
| | | | valve disease with no other co-morbidities and with a suitable BMI (less than 30) are fewer |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Data were analyzed using SPSS version 16, with normality tested via the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were assessed using Chi-square or Fisher's exact test, while continuous variables were presented as mean \pm SD for parametric data. |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | The two groups were compared with Student t test and paired t test were used to compare paired data. |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | NI | |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | PN | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | NI | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the | NI | |

| | | | |
|---------------------|---|----------------------|--|
| | outcome domain? | | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | NI | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| | | | | | |
|---|--|-------------------|--|--|--|
| Unique ID | 3 | Study ID | Malik,2015 | Assessor | |
| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol' effect) | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | Patients were randomly allocated into two groups using computer generated random numbers who required mitral valve replacement (MVR) | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | NI | | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | N | | |
| | Risk of bias judgement | | Some concerns | | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | | NI | | |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | | NI | | |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | | NA | | |

| | | | |
|---|--|------------|--|
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | N | |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | NA | |
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | All the data was analyzed |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | in SPSS vesion 17.0. Mean and Standard Daviation |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | NI | was calculated for frequency and percentage was |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | N | calculated for categorical variables like gender and |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | sepsis, healing, cosmetic quality. The results were presented as mean \pm 2 standard deviation. Statistical analysis was performed between the two groups using the independent sample t test and Chi square test. A significant difference was recorded if the P value was less than or equal to 0.05 |

| | | | |
|---|---|----------------------|---|
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | All patients appearing in our department meeting the inclusion criteria were enrolled in the study. Complete history, detailed clinical examination and routine laboratory investigations were taken on already designed questionnaire. |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Some concerns | |

| | | | | | |
|--|--|-------------------|--|--|--|
| Unique ID | 5 | Study ID | Shah,2013 | Assessor | |
| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol' effect) | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | Patients were randomly allocated into two groups using computer generated random numbers The groups were matched with respect to age, sex, NYHA Class, and ejection fraction. | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | Y | | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | N | | |

| | | | |
|---|--|------------|--|
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | NI | |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | NI | |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | NA | |
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | N | |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | NA | |
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | The patients in study were matched with respect to age, sex, NYHA class and ejection fraction and randomized in two groups using computer generated numbers. |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | NI | |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | N | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |

| | | | |
|---|---|------------|--|
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | |

| | | | | | |
|--|--|-------------------|--|--|--|
| Unique ID | 7 | Study ID | Kang,2011 | Assessor | |
| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol' effect) | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | The trial design of the study was parallel and the patients were randomly allocated before anaesthesia (allocation | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | Y | | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | N | ratio 1 : 1) using sealed envelopes to undergo either TLV or OLV. Cardiac anaesthesiologist | |

| | | | |
|---|--|------------|--|
| | | | <p>s, cardiac surgeons,</p> <p>nurses and perfusionists were blind to the study. All data</p> <p>were collected by trained observers who did not participate</p> <p>in patient care and who were blinded to the study.</p> |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Cardiac anaesthesiologists, cardiac surgeons, |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | nurses and perfusionists were blind to the study. All data were collected by trained observers who did not participate in patient care and who were blinded to the study. |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | NA | |
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | N | |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | NA | |
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |

| | | | |
|---|---|------------|---|
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Statistical analyses were conducted using the SigmaStat software (version 3.1, SYSTAT Software, San Jose, California, USA). Continuous variables were analysed using the t-test between two groups and the paired t-test within each group and categorical variables using the x2-test. Data are expressed as meanSD and number. A P value less than 0.05 was considered significant. |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | Cardiac anaesthesiologists, cardiac surgeons, nurses and perfusionists were blind to the study. All data were collected by trained observers who did not participate in patient care and who were blinded to the study. |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | |

| | | | | | |
|---------------------|---|-----------------|---|--|---|
| Unique ID | 8 | Study ID | Dogan,2005 | Assessor | |
| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol') | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention |

| | | | effect) | | that could have affected the outcome |
|---|---|-------------------|-----------------------------|---|--------------------------------------|
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | Y | Forty consecutive adult patients with severe mitral valve | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | NI | disease scheduled for elective mitral valve operation were prospectively randomized | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | PN | There was no significant difference between the groups in terms of preoperative status. | |
| | Risk of bias judgement | | Low | | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | | NI | | |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | | NI | | |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | | NA | | |
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | | PY | The cumulative experience with the minimally invasive port access technique for MVS before randomization was suboptimal and some of the technical problems experienced in these series may be attributed to the learning curve. | |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | | NA | | |

| | | | |
|---|---|-------------|--|
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | NI | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | NA | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | NA | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | NI | |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | N | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | NI | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| | | | | | |
|------------------|---|-----------------|--------------|-----------------|--|
| Unique ID | 9 | Study ID | El-Fiky,2000 | Assessor | |
|------------------|---|-----------------|--------------|-----------------|--|

| Ref or Label | | Aim | adhering to intervention (the 'per-protocol' effect) | The effect of adhering to intervention... | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
|---|--|-------------------|--|--|--|
| Experimental | Minimally Invasive Mitral Surgery | Comparator | Conventional Mitral Surgery | Source | Journal article(s) |
| Outcome | | Results | | Weight | 1 |
| Domain | Signalling question | | Response | Comments | |
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | | PY | Once the patient entered the operating theater, she/he was randomized to either group by drawing an envelope to decide the approach. | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | | PY | | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | | PN | | |
| | Risk of bias judgement | | Low | | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | | PN | | |
| | 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | | PN | | |
| | 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | | NA | | |
| | 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | | | | |
| | 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | | NA | | |
| | 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? | | NA | | |
| | Risk of bias judgement | | Low | | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | | Y | | |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | | NA | | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | | NA | | |

| | | | |
|---|---|----------------------|--|
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | The results were presented as mean [±] 1 standard deviation from the mean. Statistical analysis was performed between the two groups using the Mann-Whitney test for parametric data and Fisher's exact test for nonparametric data. A significant difference was recorded if the P-value was less than or equal to 0.05. SPSS for Windows was used for statistical analysis. |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | PN | |
| | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | NA | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| | | | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | N | There is no study protocol registered or but the authors has to seem done what they had proposed. They don't specify before which clinical outcomes were intended. |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Some concerns | |

ANEXO C

Tabela Suplementar 1. Características basais e demográficas

| First Author, year | Country | n | Type of surgery, n | | Male gender, n | | Mean age (years) ± SD | | Mean LVEF (%), mean ± SD | | NYHA class III and IV, n (%) | |
|--------------------|----------------|-----|--------------------|-------|----------------|-------|-----------------------|------------|--------------------------|-----------|------------------------------|------------|
| | | | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | Egypt | 100 | 50 | 50 | 7 | 5 | 23±9 | 22±10 | 45±8 | 48±9 | NS | NS |
| Dogan, 2005 | Germany | 40 | 20 | 20 | 9 | 10 | 63.2±13.6 | 60.1±12.3 | 63.4±10.6 | 65.2±11.6 | NS | NS |
| Kang, 2011 | South Korea | 100 | 50 | 50 | 24 | 20 | 52.8±16.9 | 50.7±11.8 | 66.5±6.6 | 62.5±7.2 | NS | NS |
| Speziale, 2011 | Italy | 140 | 70 | 70 | 43 | 41 | 54±10.1 | 53.2±10.4 | NS | NS | 19 (27) | 21 (30) |
| Shah, 2013 | India | 64 | 32 | 32 | 10 | 13 | 42.56±6.2 | 44.41±8.2 | NS | NS | 32 (100) | 32 (100) |
| Nasso, 2014 | Italy | 160 | 80 | 80 | 45 | 46 | 54.3±10.5 | 53.9±10.5 | NS | NS | 20 (25.0) | 23 (28.8) |
| Malik, 2015 | Pakistan | 281 | 204 | 77 | 55 | 59 | 28±11 | 26±12 | NS | NS | NS | NS |
| El Ashkar, 2016 | Egypt | 34 | 17 | 17 | 13 | 12 | 41.6±11.94 | 43.4±11.41 | 62.54±8.2 | 63.2±4.7 | NS | NS |
| Akouwah, 2023 | United Kingdom | 329 | 163 | 166 | 111 | 118 | 67.0±11.5 | 67.3±10.1 | 67.0±9.0 | 68.0±8.0 | 66 (40.49) | 64 (38.55) |

Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Tabela Suplementar 2. Características cirúrgicas.

| First Author, year | Mitral Valve Repair, n (%) | | Mitral Valve Replacement, n (%) | | Cardiopulmonary bypass time (min), mean SD | | Aortic cross clamp time (min), mean SD | | Duration of procedure (min), mean (SD) | | Blood transfusion*, n (%) | |
|--------------------|----------------------------|------------|---------------------------------|------------|--|-------------|--|------------|--|-------------|---------------------------|-----------|
| | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | 46 | 4 | 47 | 3 | 59±11 | 64±12 | 31±9 | 27±8 | 168±16 | 142±20 | NS | NS |
| Dogan, 2005 | 14 (70) | 14 (70) | 6 (30) | 6 (30) | 132.6±35.6 | 141.7±32.1 | 88±28.7 | 84.8±24.4 | 239.4±55.5 | 253.9±50.3 | 8 (20) | 8 (20) |
| Kang, 2011 | 50 (50) | 50 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 130.9±23.6 | 132.0±25.2 | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Speziale, 2011 | 68 (100) | 67 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 101±24 | 139±28 | 70±18 | 92±23.3 | 249±91 | 296±118 | 21 (30.0) | 19 (27.1) |
| Shah, 2013 | 0 (0) | 0 (0) | 32 (50) | 32 (50) | 82.3±9.1 | 83.3±10.7 | 45.3±8.3 | 41.7±5.7 | NS | NS | NS | NS |
| Nasso, 2014 | 80 (50) | 80 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 102±23 | 137±28 | 91±22 | 69±19 | 249±90 | 292±110 | NS | NS |
| Malik, 2015 | 281 (100) | 0 (0) | 204 (72.59) | 77 (27.40) | 92±2 | 100±14 | 61±15 | 69±12 | NS | NS | NS | NS |
| El Ashkar, 2016 | 0 (0) | 0 (0) | 17 (50) | 17 (50) | 54.3±7.94 | 116.56±5.63 | 63.7±2.34 | 83.41±7.21 | 196.2±73.2 | 337.2±100.2 | NS | NS |
| Akouwah, 2023 | 142 (97.3) | 153 (95.6) | 5 (3.1) | 8 (4.8) | 102.0±74.6 | 134.8±41.0 | 74.5±24.5 | 85.6±30.8 | 228.7±56.4 | 184.3±42.6 | 44 (26.5) | 45 (27.6) |

*red blood cell or blood product transfusion; Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Tabela Suplementar 2 (continuação). Características cirúrgicas.

| First Author, year | Death, n (%) | | Atrial Fibrillation, n (%) | | Stroke, n (%) | | Miocardial infarction, n (%) | | Acute kidney injury*, n (%) | |
|--------------------|--------------|---------|----------------------------|-----------|---------------|---------|------------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Dogan, 2005 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Kang, 2011 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Speziale, 2011 | 1 (1.4) | 3 (4.3) | NS | NS | 2 (2.8) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.4) | 3 (4.3) | 3 (4.3) |
| Shah, 2013 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Nasso, 2014 | 2 (2.5) | 2 (2.5) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Malik, 2015 | 14 (6.86) | 4 (5.2) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| El Ashkar, 2016 | 0 (0) | 0 (0) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Akouwah, 2023 | 4 (2.5) | 1 (0.6) | 69 (41.8) | 69 (43.1) | 1 (0.6) | 5 (3.1) | 1 (0.6) | 0 | 4 (2.5) | 3 (1.8) |

*Increase in serum creatinine by 0.3 mg/dL or more (26.5 µmol/L or more) within 48 hours. Increase in serum creatinine to 1.5 times or more than the baseline of the prior 7 days. Urine volume less than 0.5 mL/kg/h for at least 6 hours. Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.

Tabela Suplementar 2 (continuação). Características cirúrgicas.

| First Author, year | Ventilation time (h) mean, SD | | Stay in intensive care (days) mean, SD | | Reoperation for bleeding, n (%) | | Thoracic wound infection, n (%) | | Hospital stay, n (days) | |
|--------------------|----------------------------------|------------|--|-----------|------------------------------------|---------|------------------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS | CMVS | MIMVS |
| El-Fiky, 2000 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 7±2 | 7±2 |
| Dogan, 2005 | 11.9±9.4 | 8.9±3.8 | 1.6±1.1 | 1.3±0.9 | 1 (5) | 0 (0) | 1 (5) | 0 (0) | 9.1±8.3 | 7.9±4.1 |
| Kang, 2011 | 11.2±3.99 | 11.87±3.99 | 1.94±0.55 | 1.93±0.68 | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Speziale, 2011 | 2.3±0.5 | 1.2±0.2 | 3.2±1.1 | 2.1±0.9 | 3 (4.3) | 4 (5.7) | 1 (1.4) | 0 | 11.8±5.2 | 8.6±4.7 |
| Shah, 2013 | NS | NS | 0.91±0.15 | 0.71±0.17 | NS | NS | 3 (9.3) | 1 (3.1) | 11.1±1.8 | 9.2±1.1 |
| Nasso, 2014 | 52.8±14.4 | 28.8±21.6 | 3.2±1.1 | 2.1±1.1 | NS | NS | NS | NS | 11.6±5 | 8.5±4.5 |
| Malik, 2015 | 8.9±0.08 | 6.75±1 | 4.7±1 | 2.0±0.5 | 10 (4.87) | 0 | 6 (2.92) | 0 | 8.5±1 | 5±1 |
| El Ashkar, 2016 | 9.85±6.5 | 5.67±1.63 | 3.72±1.9 | 3±1.78 | 1 (5.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | NS | NS |
| Akouwah, 2023 | NS | NS | 102±74.6 | 134.8±41 | 4 (2.5) | 1 (0.6) | 12 (7.0) | 7 (4.2) | 6±2.22 | 5±2.22 |

Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage). n=population; CMVR=conventional mitral valve surgery; MIMVS=minimally invasive mitral valve surgery; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; NS=not stated; SD=standard deviation; MD=mean difference.