

TRATAMENTO DA REGURGITAÇÃO MITRAL FUNCIONAL: DO MANEJO CLÍNICO À INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA

Aluisio Proença dos Santos;
Fabio de Jesus Ferreira Amaral;
Glória Elizabete dos Santos Braga;
Juliana Mendes de Mattos;
Manuel Dominguez de La Cruz;
Patricia Faversani Rodrigues Nunes;
Thiago Augusto Costa;
João Carlos Matos Pinto Junior;
Camila Gomes Canzian;
Carlos Arturo Molina Ospino

Resumo A regurgitação mitral funcional (RMF) é uma condição valvar caracterizada pelo refluxo de sangue do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo, em decorrência de alterações estruturais ou funcionais no ventrículo, com válvula mitral estruturalmente normal. Sua fisiopatologia está frequentemente associada à dilatação e disfunção do ventrículo esquerdo, sendo comum em pacientes com insuficiência cardíaca e cardiomiopatias dilatadas. O manejo da RMF representa um desafio clínico, exigindo uma abordagem individualizada que considere a gravidade da insuficiência valvar, a função ventricular e o perfil clínico do paciente. As opções terapêuticas incluem tratamento clínico otimizado para insuficiência cardíaca, intervenções cirúrgicas e procedimentos percutâneos. O tratamento clínico permanece a primeira linha de manejo, com foco no controle dos sintomas e na modulação da remodelação ventricular. A cirurgia, tradicionalmente realizada por meio de anuloplastia ou substituição valvar, é reservada para casos refratários, com evidência de benefício especialmente em pacientes com sintomas persistentes e anatomia favorável. Nos últimos anos, intervenções percutâneas, como o reparo transcater com clipe mitral (ex: MitraClip), emergiram como alternativas promissoras para pacientes de alto risco cirúrgico. Estudos como o COAPT demonstraram redução significativa na hospitalização por insuficiência cardíaca e melhora da qualidade de vida em pacientes com RMF secundária moderada a grave, quando tratados com MitraClip associado à terapia medicamentosa otimizada. As indicações atuais para intervenção consideram a gravidade da regurgitação, a resposta ao tratamento clínico, a fração de ejeção ventricular e a presença de sintomas refratários. As diretrizes enfatizam a importância da avaliação multidisciplinar, envolvendo equipe de cardiologia clínica, imagem cardiovascular e cardiologia intervencionista, para uma tomada de decisão baseada em evidências e centrada no paciente.

Palavras-chave: Regurgitação da valva mitral. Insuficiência cardíaca. Terapia por cateterismo cardíaco. Procedimentos cirúrgicos cardíacos. Diretrizes clínicas.

1. INTRODUÇÃO

Definida como regurgitação mitral (RM), a regurgitação mitral funcional ou secundária (RMF) corresponde, principalmente, a anormalidades funcionais das câmaras cardíacas esquerdas. A principal base fisiopatológica da RM secundária é a perturbação no equilíbrio entre as forças de fechamento e a fixação dos folhetos mitrais, o que leva à coaptação pobre ou incompleta^{1,2}. As duas principais formas morfológicas de RMF são a RMF atrial e ventricular. Na RM funcional do ventrículo esquerdo (RMFV), o ventrículo esquerdo (VE) sofre remodelação e disfunção regional ou global, resultando na fixação apical dos folhetos mitrais. Tem sido associada a inúmeras doenças – isquêmicas ou não – que afetam os miócitos do ventrículo esquerdo³.

A regurgitação mitral funcional atrial (RMFA), por sua vez, se refere a uma condição menos comum, em que a RM, causada pelo aumento anular, está associada à dilatação do átrio esquerdo (AE), enquanto o tamanho e a função do VE são preservados⁴. A diferenciação de pacientes selecionados em diferentes tipos de estudos se concentra nas múltiplas vias fisiopatológicas envolvidas – relacionadas à doença cardíaca isquêmica e não isquêmica – e no reconhecimento da gravidade da RM, além da falta de dados longitudinais, que dificultam o tratamento dos verdadeiros dados epidemiológicos em relação à RM secundária, ainda mais para a RMFA^{4,5}. A RMFA está associada à fibrilação atrial (FA), enquanto a cardioversão em ritmo

sinusal parece estar relacionada a uma melhora na gravidade da RM, ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) do VE⁶⁻⁸.

A sobrecarga atrial esquerda desempenha um papel importante na promoção da patogênese da RMFA. Segundo a classificação de Carpentier, isso inclui tanto o tipo I (aumento do anel) quanto o tipo IIIb (restrição do folheto posterior)⁹. Porém, a apresentação usual é a RM central, principalmente nos estágios iniciais da dilatação atrial esquerda, embora a RMFA também possa se apresentar com ancoragem do folheto posterior, pseudoprolapso do folheto anterior e jato excêntrico grave no estágio avançado¹¹.

2. FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA REGURGITAÇÃO MITRAL FUNCIONAL

2.1. Epidemiologia e evidências prognósticas

A RM é uma das valvulopatias mais comuns no mundo. Foi relatado que cerca de 2% da população global sofre de RM, com estimativas indicando um aumento nos próximos anos, atingindo quase 5 milhões de pessoas, somente nos Estados Unidos, até 2030^{12,13}. Conforme mencionado, a RMF conta com dois fenótipos distintos, cada um com um histórico fisiopatológico diferenciado, que apontam para o espectro de seu diagnóstico. Essa observação se tornou evidente, pois alguns pacientes com RMF não apresentavam disfunção ventricular esquerda (VE) significativa, enquanto a RM estava relacionada à dilatação do anel mitral secundária à fibrilação atrial (FA), que melhorou após a restauração do ritmo sinusal. Por isso, houve vários esforços para avaliar a epidemiologia específica da RMFA e RMFV. As taxas relatadas de RMFA em estudos de coorte pequenos e de centro único, avaliando pacientes com RM ou FA e FE preservada, mostraram uma taxa de RMFA entre 8 e 27%, com índices maiores naqueles com FA de longa data^{14,15}.

Uma análise do National Echo Database of Australia forneceu uma estimativa em larga escala de RMFA em pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de RMF. Compreendendo cerca de 14.000 pacientes, este estudo identificou que a RMFA é evidente em 40% e a RMFV em 60% dos diagnósticos de RMF, indicando que a verdadeira prevalência de RMFA pode ser maior do que se pensava a princípio¹⁶. Esses achados são consistentes com coortes menores, que encontraram uma prevalência de 32 a 41% entre pacientes com RMF^{15,17}.

Juntamente com o exame da prevalência desse fenótipo, os pesquisadores também questionaram se havia uma diferença prognóstica nesses indivíduos. O estudo do Australian Database¹⁶ verificou que, após o ajuste de idade, sexo, FA e hipertensão pulmonar, a RMFA teve um prognóstico melhor do que a RMFV. Em uma mediana de 65 meses de acompanhamento, a morte cardiovascular ocorreu em 51% da RMFA e 57% da RMFV, enquanto a mortalidade cumulativa de 5 anos por todas as causas e cardiovascular foi maior na RMFV, em comparação com a RMFA. Resultados semelhantes revelam o aumento da mortalidade tanto da RMFV quanto da RMFA, em comparação à população em geral, mas mostram taxas de mortalidade e IC maiores¹⁵.

Em comparação com a RM degenerativa, a RMFA teve pior sobrevida e aumentou as hospitalizações por IC. Esses pacientes também apresentaram menor probabilidade de passar por intervenções mitrais¹⁸. Apesar do aumento de eventos em comparação com pacientes sem RMFA, em pacientes com RMFA leve a moderada, a regressão da patologia é mais comum do que sua progressão, sendo sua a progressão associada apenas a um nível univariado, com eventos de mortalidade. Outros fatores não associados à RMFA, como idade avançada, doença pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico, enchimento do VE e pressão sistólica do ventrículo direito foram relacionados à mortalidade nesta coorte. A progressão da RMFA foi associada a um índice de volume do AE aumentado por gênero feminino e a uma fração de ejeção do AE diminuída (na ausência de FA)¹⁹.

2.2 Fisiopatologia da regurgitação mitral funcional

Alterações do átrio esquerdo (AE) e do anel mitral, promovidas pela presença de FA, são os principais aspectos da RMFA. As mudanças patológicas na válvula mitral, que resultam em RM, exigem uma compreensão de algumas características anatômicas e dinâmicas mitrais. O anel mitral, por exemplo, é uma estrutura paraboloide hiperbólica – em forma de sela –, que separa anatomicamente o átrio e o ventrículo esquerdos. É dividido em uma parte anterior e posterior, com a parte anterior acoplada ao anel aórtico e a parte posterior independentemente relacionada ao fluxo de entrada do VE e às regiões do átrio esquerdo²⁰. Seu formato está relacionado ao menor estresse do folheto da válvula mitral durante a sístole cardíaca²¹. Ele é composto principalmente de tecido fibroso, limitando assim sua capacidade de contração ativa.

Assim, o anel mostra três tipos de movimento passivo: translação anular, contração anular e dobramento anular, que são facilitados pela contração ventricular e atrial, na sístole e diástole, respectivamente²⁰.

A contração atrial influencia a proporção da translação anular durante a diástole final, pois a contração das fibras anulares atriais atrai o anel para longe do ápice do VE, facilitando assim um aumento adicional no volume do VE. Na contração anular, que ocorre durante a sístole atrial e ventricular, o papel do átrio tem sido questionado. Porém, pesquisadores relatam que a contração pré-sistólica é responsável por mais de 50% da diminuição da área do anel e é baseada em uma contração para dentro do aparelho mitral. Isso é devido às fibras circunferenciais do AE, que contraem passivamente a parte interna do anel durante a diástole tardia, seguida por uma contração para dentro, semelhante do anel externo no início da sístole, em que ocorre a contração das fibras do VE²²⁻²⁴. O dobramento anular também pode ter a contribuição de um elemento atrial. Mas, essa mecânica específica não é totalmente compreendida. Por meio desses movimentos, o anel mitral auxilia na coaptação do folheto mitral e na redução das forças de fechamento da válvula mitral²¹.

O acoplamento atrioventricular, por sua vez, é essencial para a função normal do anel e a coaptação adequada dos folhetos da válvula mitral. A FA afeta a capacidade do átrio de se contrair, resultando em uma perda do chute atrial e levando à mecânica anular baseada no ventrículo. A perda da contribuição contrátil atrial durante a diástole foi considerada uma das responsáveis pela patogênese e progressão da RMFA, promovendo a má coaptação do folheto e a coaptação tardia. Assim, a perda da redução do tamanho anular durante a diástole final resulta em uma área anular maior, o que aumenta o desequilíbrio anel-folheto e causa regurgitação do volume sanguíneo²¹.

Estudos de ecocardiografia, comparando RMFA com indivíduos controle de FA, relacionaram a presença de alteração fracionária da área anular mitral reduzida com a presença de regurgitação²⁵⁻²⁷. Deferm et al²⁸ observaram, em indivíduos com FA, que a dinâmica anular mitral diminui na FA persistente, em comparação ao ritmo sinusal, e está relacionada à limitação da contração anular pré-sistólica, presente no ritmo sinusal, mas ausente na FA. Diferenças no dobramento anular entre os dois grupos também foram avaliadas, mas não atingiram significância estatística.

Após a restauração do ritmo sinusal, foram registradas melhorias na gravidade da RM. A contratilidade reduzida do anel mitral em pacientes com RMFA foi relatada por Bai et al²⁹, que também encontraram evidências sobre o achatamento do aparelho em forma de sela, assim como por Cong et al³⁰, que constataram que uma relação reduzida entre a altura anular e a largura comissural, indicando achatamento da sela, é um preditor independente da gravidade da RM na FA. Esses resultados mostram que, no contexto da FA e da ausência do elemento atrial do movimento anular, a redução do movimento anular e a alteração do dobramento anular aumentam o desequilíbrio da área do anel e da coaptação dos folhetos, além do estresse aplicado aos folhetos durante a sístole, resultando em RM.

Outra implicação fisiopatológica em pacientes com FA e RM é a dilatação anular, secundária à dilatação atrial. É bem conhecido que alterações atriais estruturais em indivíduos com FA causam dilatação do AE³¹. Isso resulta em dilatação anular, aumenta a área da valva mitral e, quando expandida patologicamente, interrompe a coaptação fisiológica dos folhetos mitrais. Porém, foi demonstrado que os folhetos mitrais não são estáticos, mas têm a capacidade de aumentar em comprimento em modelos animais de RM funcional, ligados à transição endotelial-mesenquimal³².

Estudos clínicos, por sua vez, indicam que em pacientes com FA que desenvolvem RM, a remodelação insuficiente está relacionada à progressão da doença. Nesse caso, Kim et al³³ aumentaram a área do folheto mitral em pacientes com FA, em comparação aos controles, em compensação à dilatação anular. Eles verificaram que essa adaptação foi menor em pacientes que desenvolveram RM, mostrando que não apenas a dilatação anular, mas que também o platô de mecanismos compensatórios leva à regurgitação³³.

Em seu estudo, Kagiya et al¹¹ relataram que em pacientes com RMFA, a área do anel não foi um preditor independente de RM, embora uma pequena proporção de área total do folheto/área do anel tenha indicado uma resposta insuficiente de remodelação do folheto. Apesar desses achados, ainda existe uma lacuna na evidência sobre preditores ou marcadores de resposta suficiente de remodelação do folheto, que precisa ser analisada mais detalhadamente em ensaios futuros.

As relações anatômicas locais entre o AE, VE, anel/folheto posterior e dilatação anular associada à RMFA podem explicar ainda mais o desenvolvimento da RM. Segundo Silbiger³⁴ –

em relação ao aumento do AE e sobre como o anel posterior, ao contrário do anel anterior bem ancorado, separa internamente de forma anatômica e independente a margem do AE da parte externa da entrada livre do VE –, quando ocorre qualquer aumento, o anel mitral posterior tem que ser deslocado em direção à crista da entrada do VE. Isso resulta em uma área de coaptação do folheto posterior diminuída e uma distância anulopapilar aumentada, que amarra o folheto mitral posterior, o que é descrito como amarração do folheto atriogênico.

Em concordância com a teoria de Silbiger³⁴, Machino-Ohtsuka et al²⁷ identificaram que, em pacientes com FA que desenvolveram qualquer grau de RM e tinham função sistólica normal, a área do anel era maior, assim como o ângulo de ancoragem – ângulo entre o plano anular e a linha que conecta o anel e o ponto de coaptação – e o ângulo de não planaridade do folheto mitral posterior. Comparando pacientes com RMFA, FA sem RM e controles, Ito et al³⁵ encontraram um ângulo de coaptação do folheto anular-anterior diminuído na coorte de RMFA e um ângulo maior da ponta do folheto anular-posterior, com o folheto posterior curvado em direção ao VE. Isso indica que a constatação de Silbiger³⁴ é ecocardiograficamente evidente em alguns pacientes. Mas, as diferentes definições do ângulo de ancoragem podem limitar a aplicabilidade desses achados. Conforme sugerido por pesquisadores, este subtipo fisiopatológico, apesar de clinicamente identificado, é raro e pode indicar uma remodelação mais avançada do AE, considerando os diâmetros aumentados do AE relatados³⁶.

Um modelo patoanatômico de progressão de RMFA foi descrito por Farhan et al¹⁰, sendo, no estágio inicial, um aumento leve do AE pode causar um ligeiro aumento do anel, o que permite que o folheto posterior coapte com o anterior. Apesar de o folheto posterior ainda estar no plano anular, a maior dilatação faz com que a altura da coaptação diminua. A progressão da doença promove o deslocamento do folheto posterior e o alargamento do ângulo do folheto posterior, obstruindo a coaptação. Por fim, ocorre um deslocamento adicional do folheto posterior, provocando uma redução maior da altura e um alargamento do ângulo. Nos estágios mais recentes, nota-se o movimento paradoxal da parede póstero-basal do VE. Esta descrição mecanicista fornece uma visão geral, principalmente, da fixação do folheto atriogênico e da progressão da doença AFMR. Porém, a patogênese da RMFA é multifatorial e o efeito cumulativo de todos esses parâmetros leva à manifestação da doença¹⁰.

A fisiopatologia da RMFA, portanto, é complicada e não pode ser explicada por um único mecanismo. A dinâmica anular mitral prejudicada, secundária à perda da contração atrial, dilatação direta promovendo má coaptação e ausência de aumento do folheto combinados resultam em RM sem disfunção do VE. No entanto, alguns pesquisadores observam que a RMFA não pode ser explicada inteiramente por alterações atriais, em vez de uma combinação de disfunção ventricular e atrial³⁷.

Tang et al³⁷ avaliaram pacientes com RMFA, FA e controle, em relação à sua dinâmica atrial e ventricular, e encontraram uma dinâmica pré-sistólica diminuída na RMFA e FA. Concomitantemente, eles observaram uma dinâmica ventricular esquerda prejudicada apenas na coorte de RMFA. Os preditores independentes de RM incluíram tanto atrial (aprofundamento da sela) quanto ventricular (deformação longitudinal global do VE). Essa análise apoia que a desregulação da mecânica atrial não pode explicar sozinha a progressão da dinâmica prejudicada associada à FA para RM clinicamente evidente.

3. CONSIDERAÇÕES PROGNÓSTICAS

A RMF está associada a maior mortalidade cardiovascular em pacientes com IC com FE reduzida (ICFER). Estudos demonstraram que pacientes com ICFe e RMF significativa apresentam função atrial esquerda prejudicada, maior enchimento do VE e pressões pulmonares, maior incidência de disfunção ventricular direita e pior estado clínico geral. Em pacientes com IM sem elevação do segmento ST (IAMSSST), a presença e o grau de RM foram associados a pior prognóstico a longo prazo, especialmente após o primeiro evento de síndrome coronariana aguda^{38,39}.

Também foi demonstrado que a RMF é como um preditor independente de morte e transplante cardíaco em pacientes com sintomas menos graves (IC não avançada) de IC, indicando que ela desempenha um papel importante na fase inicial da IC⁴⁰. Ao comparar a RM cinco dias, um mês e 20 meses após o IM, a gravidade da RM no início foi associada a maiores volumes diastólicos e sistólicos finais do VE, aumento do índice de esfericidade e redução da FE e pior função do VE, indicando maior probabilidade de resultados adversos⁴¹.

Estudos demonstraram que a RMF significativa se desenvolveu em aproximadamente 50% dos pacientes após um IM e está associada a mais mortes e complicações do que a combinação de todas as outras consequências do IM⁴². Além disso, ela foi associada a mais

mortes e complicações, do que a combinação de todas as outras consequências do IM, e a mais hospitalizações e pior prognóstico a longo prazo do que pacientes com IC crônica, mas sem RMF significativa⁴²⁻⁴⁴.

4. AVALIAÇÃO POR IMAGEM

4.1 Ecocardiograma

O ecocardiograma é o principal método diagnóstico de avaliação. A ecocardiografia fornece uma avaliação abrangente da função sistólica e diastólica do VE, morfologia do anel mitral e da válvula mitral (VM), tamanho do átrio esquerdo e função do ventrículo direito. A gravidade da RM é avaliada pela integração de avaliações qualitativas e quantitativas. As avaliações qualitativas incluem morfologia da VM, imagem de fluxo em cores e avaliação Doppler de onda contínua do jato da RM. Os jatos funcionais da RM são centrais se houver dilatação anular mais simétrica ou direcionados posteriormente quando houver restrição do folheto mitral posterior^{45,46}.

A análise de convergência de fluxo é o método mais utilizado para quantificar a regurgitação mitral, onde a imagem de fluxo colorido proximal ao orifício regurgitante é usada para medir a área de superfície de isovelocidade proximal (PISA). Este método permite a medição da área efetiva do orifício regurgitante (EROA) e do volume regurgitante (RVol). O método PISA é o método mais quantitativo e aplica o princípio de que o sangue que se aproxima de um orifício circular formará uma concha hemisférica concêntrica de velocidade crescente e área de superfície decrescente^{45,46}.

Porém, a limitação deste método é a suposição de que a EROA tem formato circular. Esta constatação é problemática no cenário de RMF, onde o orifício tende a ter formato ovoide. Além disso, é importante que o sinal Doppler de onda colorida esteja bem alinhado com o jato regurgitante para medir a EROA e o desalinhamento com um jato excêntrico levará à velocidade subestimada e superestimação da EROA pelo PISA^{45,46}.

A quantificação da RMF, usando o método EROA, tem sido um tópico de muita controvérsia. Diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) diminuíram o limite para RMF grave para EROA $\geq 0,2$ cm ou volume regurgitante (VR) ≥ 30 mL, com base em estudos que demonstram um aumento do risco de mortalidade com EROA $\geq 0,2$ cm²⁴⁷⁻⁴⁹. Essa mudança no limite da EROA resulta do fato de que o volume sistólico total do VE (VS) pode ser reduzido no cenário de cardiomiopatia. Assim, o volume de RM resultante provavelmente seria menor do que na RM primária na maioria dos casos. Além disso, como o ERO na RMF é elíptico e dinâmico, e como o método 2D PISA assume um orifício redondo e estático, as medidas da largura da EROA e da vena contracta podem ser subestimadas^{50,51}.

Houve muito debate sobre a validade da mudança nos critérios e se os critérios de quantificação para RMF deveriam ser baseados apenas no prognóstico⁵⁰⁻⁵³. Assim, o ACC/AHA divulgou uma atualização de suas diretrizes, afirmando que os critérios de limite para RMF deveriam agora ser os mesmos que para RM primária (EROA $\geq 0,4$ cm², RVol ≥ 60 mL, fração regurgitante $\geq 50\%$)⁵⁴. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC), por sua vez, mantiveram o limite de RM secundária EROA $\geq 0,2$ cm², e um estudo sugeriu que o corte ideal poderia ser EROA $\geq 0,3$ cm²⁵⁵.

De forma alternativa, o método de contrato de veia pode ser usado para quantificar a RMF. A vena contracta se refere à largura do jato regurgitante quando ele escapa do orifício regurgitante, refletindo a área do orifício regurgitante. A vena contracta na regurgitação mitral isquêmica (RMI) é alongada ao longo da linha de coaptação mitral, e uma largura média da vena contracta é obtida a partir de 4 câmaras e 2 câmaras com vena contracta $< 0,3$ cm, considerada RM leve, e $> 0,7$ cm, considerada RM grave. Com a RMF, a principal limitação para a avaliação da vena contracta é que o orifício é em forma de fenda ou elíptico. Portanto, o método de contrato de veia tende a subestimar a gravidade da RM³².

A ecocardiografia 3D fornece uma avaliação mais abrangente da VM em comparação à ecocardiografia 2D e delinea melhor a relação espacial entre VM e VE e o formato bimodal/em sela do anel mitral. Pode ser usada para medir a profundidade de coaptação, a área de tenda e o ângulo subtendido pelo folheto VM posterior. Esses detalhes permitem que a etiologia da RMF seja elucidada. Por exemplo, na RMI, normalmente o músculo papilar (MP) posteriomedial é deslocado, levando à amarração assimétrica e ao fechamento restrito da porção medial do folheto posterior, e a RM não isquêmica geralmente envolve o deslocamento de ambos os MPs, levando à RM central e até mesmo comprimentos de amarração demonstrados na imagem 3D⁵⁶. A câmera de eco 3D supera as suposições de uma área de orifício regurgitante circular,

permitindo a planimetria direta da vena contracta, independentemente do formato do orifício ou do número de jatos⁵⁷.

4.2 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada padrão ouro na quantificação do tamanho, da função ventricular e da remodelação ventricular⁵⁸. A RM também pode ser quantificada pela RMC, derivando o volume regurgitante mitral e a fração de RM como a diferença calculada entre o VS do VE (determinado pela segmentação endocárdica de imagens cine) e o volume de fluxo aórtico direto, usando imagens de contraste de fase em retenção respiratória. A fração regurgitante mitral é calculada usando a equação: $(RMV/VE\ VR) \times 100\%$. Este método foi apresentado em várias publicações anteriores, como tendo excelente reprodutibilidade (menor variabilidade em comparação à ecocardiografia)⁵⁹.

A RMC fornece avaliação superior do aparelho mitral subvalvar, assim como a caracterização do tecido do miocárdio, o que pode ser um componente essencial para entender a etiologia da cardiomiopatia subjacente e a saúde geral do miocárdio. A presença de anormalidades globais do movimento da parede com deslocamento igual do MP pode fazer com que a RM pareça semelhante à RM funcional não isquêmica e a localização e a gravidade da fibrose miocárdica do VE com cardiomiopatia isquêmica podem impactar a progressão da RMC funcional isquêmica⁶⁰⁻⁶².

A RMC pode ser usada para quantificar com precisão a RM e prever resultados em pacientes submetidos à intervenção cirúrgica de VM para RM. Por exemplo, a avaliação de viabilidade com imagens de RMC demonstrou que pacientes com RM e grande carga cicatricial apresentam maior risco de mortalidade após intervenção cirúrgica⁶³. Dados de um estudo apresentaram uma nova interação entre a quantificação de RMI por RM e o tamanho do miocárdio, em que a taxa de risco de pacientes com RMI significativa (fração regurgitante mitral $\geq 35\%$) e tamanho pequeno de infarto do miocárdio foi de 1,51, enquanto para pacientes com RMI significativa e MIS grande ($\geq 30\%$) foi de 5,41⁶⁴.

Este estudo demonstrou que o risco associado à RMI é descrito de forma mais abrangente como uma interação entre a gravidade da RMI e o tamanho do infarto do miocárdio, quantificado pela RMC. A fibrose miocárdica, avaliada pela RMC, foi demonstrada como um preditor significativo da remodelação do VE após terapia de cardio-ressincronização (TRC) e a gravidade da RM está associada ao aumento da fibrose miocárdica difusa, independentemente da presença de quantificação do realce tardio com gadolínio (LGE). Embora a RMC forneça uma avaliação abrangente da RMF, suas limitações incluem qualidade de imagem abaixo do ideal em pacientes com arritmias cardíacas, marcapassos e desfibriladores cardioversores implantáveis, incapacidade de realizar apneia adequada e claustrofobia⁶⁴.

4.3 Tomografia computadorizada cardíaca

A tomografia computadorizada cardíaca (TCC) também pode ser usada na avaliação de RM e fornecer medidas volumétricas precisas das dimensões da câmara e avaliação da VM e da geometria anular mitral. A TCC cine, por sua vez, pode avaliar a função do VE, embora a resolução temporal seja inferior à da ecocardiografia e da RMC e exija um tempo de exposição significativamente aumentado à radiação. O exame exerce um papel importante para o planejamento pré-procedimental para intervenções de substituição percutânea de MV, sendo rotineiramente solicitada como parte da avaliação pré-procedimental para substituição percutânea de VM, que está atualmente em desenvolvimento e sendo implantadas como parte de vários ensaios de pesquisa⁶⁵.

Em relação à substituição percutânea de VM por cateter, estudos demonstraram a importância do planejamento pré-procedimental com o uso da TCC para prever o risco de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE), que tem sido associado ao aumento da mortalidade processual⁶⁵. Por meio de imagens de TC cardíaca, um neo-LVOT pode ser reconstruído com software de pós-processamento dedicado, e uma área de menos de 2cm² aumenta o risco de obstrução⁶⁶.

5. CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa visa principalmente otimizar a remodelação do VE. Orientada por diretrizes para IC (GDMT), ela é normalmente o tratamento de primeira linha para pacientes com RMF⁶⁷. Betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são

recomendados para todos os pacientes com RMF com disfunção do VE, para reduzir ou reverter a remodelação do VE e, assim, diminuir a gravidade da RM^{68,69}.

A combinação sacubitril/Valsartana demonstrou melhorar de forma significativa a remodelação sistólica do VE e RM menos relevante⁷⁰. Entre os pacientes com RM funcional secundária, essa combinação reduziu a RM em maior extensão, demonstrada pela diminuição do ERO e do volume regurgitante do que valsartana isoladamente⁷¹.

Os diuréticos também podem reduzir os sintomas da doença. No entanto, nenhum estudo mais recente relatou seus efeitos na prevenção da progressão da doença subjacente. Poucos estudos de coorte de pequeno porte demonstraram efeitos benéficos de vasodilatadores farmacológicos, como nitroprussiato, nitratos e hidralazina no tratamento de RM grave. Os pacientes apresentaram melhora hemodinâmica e dos sintomas, menor pressão venosa central e melhora geral do débito cardíaco⁷².

5.2 Terapia de ressincronização cardíaca

Embora a GDMT para RM secundária seja importante na redução da pós-carga e no tratamento dos sintomas de IC, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) também demonstrou ser eficaz no tratamento da RM. Trata-se de uma recomendação de classe I para pacientes em ritmo sinusal com sintomas de classe funcional II a IV da NYHA na GDMT com FEVE $\leq 35\%$, bloqueio do ramo esquerdo e QRS ≥ 150 ms. A TRC pode ter efeito benéfico na RM secundária por meio da reversão da remodelação do VE, melhorando a função sistólica do VE e restaurando a contração ventricular síncrona⁷³.

Pacientes com alto risco cirúrgico com RM secundária podem se beneficiar da TRC, conforme relatado por van Bommel et al⁷⁴, onde pacientes com RMF grave, submetidos a TRC, tiveram redução significativa na RM medida pela largura da vena contracta, EROA, área de tenda, volume do átrio esquerdo e área do jato com sobrevida superior após a TRC. Porém, o benefício da TRC pode ser limitado em pacientes com RMI, uma vez que esses pacientes tendem a ter dilatação do VE e fixação do folheto ou cicatriz na ponta do eletrodo de estimulação do VE, o que pode impedir a ressincronização⁷⁵.

5.3 Procedimento cirúrgico

A anuloplastia VM é uma técnica cirúrgica em que o alvo primário é a dilatação do anel mitral. Introduzida pela primeira vez em 1968, por Alain Carpentier, esse procedimento envolve o uso de um anel rígido ou semirrígido para reduzir o diâmetro do anel à sua geometria nativa. Isso unirá o anel e os folhetos e os alinhará para atingir uma linha central de coaptação⁷⁶. A RM recorrente é um resultado frequente após a anuloplastia VM para pacientes com RM secundária, com fatores de risco de recorrência que incluem RM pré-operatória grave, jatos múltiplos ou centralmente direcionados, maior quantidade de dilatação do VE, amarração simétrica do folheto anterior, altura de coaptação ≥ 11 mm e presença de aneurisma/discinesia basal. O reparo da VM está associado a menor mortalidade perioperatória, enquanto a substituição fornece melhor correção a longo prazo com menor risco de recorrência⁷⁷.

Estudos na população de RMI mostraram que a substituição da VM é uma opção adequada para aqueles com RMI crônica com função VE prejudicada. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada na remodelação reversa do VE ou na sobrevivência em pacientes submetidos ao reparo da VM, em comparação aos pacientes submetidos à substituição da VM⁷⁸. Embora tenha havido estudos mostrando menores taxas de recorrência de RM após a substituição em comparação ao reparo, uma meta-análise sugeriu que o reparo da VM pode estar associado à melhora da sobrevivência a curto e longo prazo⁷⁹.

Ainda não há benefício claro na mortalidade ao comparar ambas as intervenções cirúrgicas em RM secundária isquêmica ou não isquêmica. As diretrizes do ACC/AHA sobre doença cardíaca valvar recomendam a cirurgia de VM para RMF grave crônica que estão passando por CABG ou substituição da válvula aórtica, uma substituição de VM com preservação de cordas, em vez de reparo de VM para pacientes gravemente sintomáticos com RMI grave crônica, apesar da GDMT como indicação de classe IIA. Ao comparar o reparo da VM com a substituição, a RM ocorreu com mais frequência no grupo de reparo, resultando em mais sintomas de IC e internações. Em pacientes submetidos ao reparo, foi observado risco precoce de aumento de eventos neurológicos e arritmias supraventriculares⁵⁴.

5.4 Terapia percutânea

A abordagem percutânea minimamente invasiva para corrigir RM ganhou popularidade e interesse nos últimos anos. O dispositivo MitraClip – inspirado na técnica de reparo de VM de

ponta a ponta, realizada pela sutura das bordas principais das vieiras dos folhetos mitrais no local da regurgitação, criando um orifício duplo VM – é indicado a pacientes com alto risco cirúrgico. Este é um sistema de reparo de folheto de ponta a ponta com um clipe distribuível que agarra os folhetos A2/P2 no local da regurgitação, criando o orifício duplo⁸⁰.

O estudo EVEREST II foi um dos primeiros estudos a comparar o MitraClip com o reparo ou substituição cirúrgica de VM em pacientes com regurgitação grave. Os resultados mostraram que o MitraClip não foi tão eficaz quanto a cirurgia para resolução completa de RM ou remodelação do VE. Mas, demonstrou um melhor perfil de segurança em 30 dias em comparação com a cirurgia. No entanto, 73% dos pacientes neste estudo tinham RM primária e apenas 27% tinham RM secundária^{81,82}. O estudo Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) incluiu 1.064 pacientes que, mais tarde, foram tratados com MitraClip. Entre os pacientes, 71% tinham RMF com sintomas de IC classe III/IV da NYHA. Não houve mortes durante o procedimento e, no acompanhamento de 3 meses, cerca de 66% dos pacientes permaneceram na classe I/II da NYHA⁸³.

Dois grandes ensaios clínicos randomizados de controle (ERCs) do MitraClip avaliaram o benefício de sobrevivência em pacientes com RMF e demonstraram resultados conflitantes e geraram controvérsias. Um deles foi o MitraClip Device for severe functional/secondary mitral regurgitation (MITRA-FR), sobre reparo percutâneo com o dispositivo MitraClip para regurgitação mitral secundária/funcional grave, e o outro foi o ensaio Cardiovascular Outcomes Assessment of MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT)⁸⁴.

O ensaio MITRA-FR foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico que comparou o MitraClip à terapia médica ideal em pacientes com RM secundária crônica e grave – definida como RV ≥ 30 mL/batimento ou EROA ≥ 22 mm² – em que todos os pacientes foram considerados inoperáveis. Os resultados deste estudo não mostraram nenhuma diferença significativa no desfecho primário de morte composta por qualquer causa ou hospitalização por IC não planejada em 12 meses. Além disso, relatou maiores taxas de acidente vascular cerebral, insuficiência renal e hemorragia no grupo de intervenção⁸⁴.

Porém, as críticas a este estudo consideram que a cardiomiopatia subjacente, em vez da RM, foi o verdadeiro fator subjacente aos resultados mais precários em pacientes com RM grave. Um número maior de pacientes também apresentou RM residual após o procedimento MitraClip, teve maior taxa de falha de implantação do dispositivo e altas taxas de mortalidade e re-hospitalização da coorte, gerando preocupações, pois a população inscrita estava simplesmente doente demais para se beneficiar de qualquer intervenção⁸⁴.

Estudo randomizado e multicêntrico de MitraClip, em pacientes com IC sintomática com RM moderada a grave ou grave com sintomas NYHA II-IVa, o COAPT também foi apresentou resultados contrastantes. O desfecho primário foi hospitalizações por IC em 24 meses, e os pacientes no braço MitraClip demonstraram taxas menores de hospitalizações por IC do que os pacientes no braço GDMT, com melhores pontuações de qualidade de vida, capacidade funcional, grau de RM e remodelação do VE no braço de intervenção. Os resultados apresentaram uma redução em hospitalizações recorrentes e mortalidade por todas as causas após a colocação percutânea de MitraClip, em comparação com a terapia medicamentosa sozinha. De forma geral, os pacientes do COAPT eram mais saudáveis do que os do MITRA-FR e tiveram que apresentar GDMT com tolerância máxima antes da inscrição, o que pode representar uma coorte mais seletiva⁸⁵.

O estudo COAPT também incluiu pacientes com remodelação VE menos adversa e os pacientes apresentaram menores taxas de RM residual no braço de intervenção, o que pode explicar o benefício positivo de sobrevivência, em contraste aos estudos MITRA-FR e EVEREST II. Os resultados do COAPT levaram à aprovação do MitraClip pela FDA para o tratamento de RMF. Porém, com os dados conflitantes dos estudos MITRA-FR e COAPT, muitas questões permanecem sobre os critérios ideais de seleção de pacientes, sendo improvável que todos aqueles com FMR se beneficiem igualmente do reparo da VM⁸⁵.

O reparo de folheto de ponta a ponta é o único tratamento transcaterter recomendado para RMF. Mas, existem novos dispositivos em desenvolvimento para reparo percutâneo de VM, como o sistema de contorno mitral Carillon e o Cardioband, entre outros⁸⁶. Dispositivos como o NeoChord, que são menos invasivos, já estão em uso para reparo de VM. Normalmente, o reparo de VM é realizado com o paciente em parada cardioplégica, para permitir a exposição da VM. Dispositivos de substituição de VM transcaterter para RMF estão em desenvolvimento. Mas, esses dispositivos são frequentemente volumosos e limitados ao método de entrega transapical. Por fim, o MV-in-valve transcaterter e o anel valve-in-valve, usando dispositivos de implantação

de válvula aórtica transcater, são atualmente estratégias alternativas, que podem ser adotadas em pacientes com intervenção cirúrgica prévia de VM, que são considerados de alto risco cirúrgico na RMF significativa⁸⁷⁻⁸⁹.

REFERÊNCIAS

1. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution. *Circulation*. 2005;112:745-758.
2. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation*. 1997;96:1999-2008.
3. Akashi J, Otsuji Y, Nishimura Y, Levine RA, Kataoka M. Updated pathophysiological overview of functional MR (ventricular and atrial). *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2024.
4. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231-1248.
5. Sannino A, Smith RL, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1130.
6. Klimek K, Tworek M, Kłoczek K, Dołęga J, Majta G, Marcinkiewicz K, et al. Functional tricuspid regurgitation and efficacy of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial functional mitral regurgitation. *Cardiol J*. 2024.
7. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1474-1481.
8. Zoghbi WA, Levine RA, Flachskampf F, Grayburn P, Gillam L, Leipsic J, et al. Atrial functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:1870-1882.
9. Fan Y, Wan S, Wong RHL, Lee APW. Atrial functional mitral regurgitation: mechanisms and surgical implications. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2020;28:421-426.
10. Farhan S, Silbiger JJ, Halperin JL, Zhang L, Dukkupati SR, Vogel B, et al. Pathophysiology, echocardiographic diagnosis, and treatment of atrial functional mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2314-2330.
11. Kagiya N, Hayashida A, Toki M, Fukuda S, Ohara M, Hirohata A, et al. Insufficient leaflet remodeling in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005451.
12. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
13. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M, et al. The global burden of valvular heart disease: from clinical epidemiology to management. *J Clin Med*. 2023;12:2178.
14. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circ J*. 2018;82:1451-1458.
15. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40:2194-2202.
16. Moonen A, Ng MKC, Playford D, Strange G, Scalia GM, Celermajer DS. Atrial functional mitral regurgitation: prevalence, characteristics and outcomes from the National Echo Database of Australia. *Open Heart*. 2023;10:e002180.

17. Kim K, Kitai T, Kaji S, Pak M, Toyota T, Sasaki Y, et al. Outcomes and predictors of cardiac events in medically treated patients with atrial functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2020;316:195-202.
18. Mesi O, Gad MM, Crane AD, Ramchand J, Puri R, Layoun H, et al. Severe atrial functional mitral regurgitation: clinical and echocardiographic characteristics, management and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:797-808.
19. Naser JA, Alexandrino FB, Harada TI, Michelena HI, Borlaug BA, Eleid MF, et al. The natural history of atrial functional mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83:1495-1507.
20. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012;164:163-176.
21. Salgo IS, Gorman JH, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation.* 2002;106:711-717.
22. Timek A, Miller D. Experimental and clinical assessment of mitral annular area and dynamics: what are we actually measuring? *Ann Thorac Surg.* 2001;72:966-974.
23. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, Piasentini E, Peluso D, Cucchini U, et al. Normal mitral annulus dynamics and its relationships with left ventricular and left atrial function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31:279-290.
24. Silbiger JJ, Bazaz R. The anatomic substrate of mitral annular contraction. *Int J Cardiol.* 2020;306:158-161.
25. Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Utsunomiya H, Shiota T. Distant position of chordae from coaptation causes mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. *J Heart Valve Dis.* 2016;25:323-331.
26. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;15:500-508.
27. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sato K, Sugano A, Yamamoto M, et al. Novel mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation—3-dimensional echocardiographic study. *Circ J.* 2016;80:2240-2248.
28. Deferm S, Bertrand PB, Verhaert D, Verbrugge FH, Dauw J, Thoelen K, et al. Mitral annular dynamics in AF versus sinus rhythm. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15:1-13.
29. Bai W, Chen Y, Zhong Y, Deng L, Li D, Zhu W, et al. Assessment of mitral valve geometry in nonvalvular atrial fibrillation patients with or without ventricular dysfunction: insights from high volume rate three-dimensional transesophageal echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2023;39:2427-2436.
30. Cong T, Gu J, Lee APW, Shang Z, Sun Y, Sun Q, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in atrial functional mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018;16:13.
31. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9:17-28.
32. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve. *Circulation.* 2009;120:334-342.
33. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi YS, Kim KR, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:665-677.

34. Silbiger JJ. Does left atrial enlargement contribute to mitral leaflet tethering in patients with functional mitral regurgitation? Proposed role of atriogenic leaflet tethering. *Echocardiography*. 2014;31:1310-1311.
35. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, et al. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: a study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol*. 2017;70:584-590.
36. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of atrial functional mitral regurgitation: imaging insights into their mechanisms and therapeutic implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:820-835.
37. Tang Z, Fan YT, Wang Y, Jin CN, Kwok KW, Lee APW. Mitral annular and left ventricular dynamics in atrial functional mitral regurgitation: a three-dimensional and speckle-tracking echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:503-513.
38. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-48.
39. Palmiero G, Melillo E, Ferro A, et al. Significant functional mitral regurgitation affects left atrial function in heart failure patients: haemodynamic correlations and prognostic implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1012-9.
40. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:382-8.
41. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J* 2007;28:326-33.
42. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005;111:295-301.
43. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.
44. Nickenig G, Schueler R, Dager A, et al. Treatment of Chronic Functional Mitral Valve Regurgitation With a Percutaneous Annuloplasty System. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2927-36.
45. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation* 2012;126:2005-17.
46. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991;84:1481-9.
47. Dalton JE, Kattan MW. Recent advances in evaluating the prognostic value of a marker. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010;242:59-62.
48. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;108:1713-7.
49. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:2440-92.

50. Buck T, Plicht B, Kahlert P, et al. Effect of dynamic flow rate and orifice area on mitral regurgitant stroke volume quantification using the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:767-78.
51. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-8.
52. Antonelli P, Chiumello D, Cesana BM. Statistical methods for evidence-based medicine: the diagnostic test. Part II. *Minerva Anestesiol* 2008;74:481-8.
53. Ogundimu EO, Altman DG, Collins GS. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol* 2016;76:175-82.
54. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
55. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2017;38:2739-91.
56. Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, et al. Quantification of mitral apparatus dynamics in functional and ischemic mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:347-54.
57. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniques using real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: in vitro and clinical validation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:125-33.
58. Kwon DH, Hachamovitch R, Popovic ZB, et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation* 2012;126:S3-8.
59. Krieger EV, Lee J, Branch KR, et al. Quantitation of mitral regurgitation with cardiac magnetic resonance imaging: a systematic review. *Heart* 2016;102:1864-70.
60. Chinitz JS, Chen D, Goyal P, et al. Mitral apparatus assessment by delayed enhancement CMR: relative impact of infarct distribution on mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:220-34.
61. Hagendorff A, Doenst T, Falk V. Echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation: opening Pandora's box? *ESC Heart Fail* 2019;6:678-85.
62. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:326-34.
63. Kusunose K, Obuchowski NA, Gillinov M, et al. Predictors of Mortality in Patients With Severe Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Mitral Valve Intervention. *Journal of the American Heart Association* 2017;6:e007163.
64. Cavalcante JL, Kusunose K, Obuchowski NA, et al. Prognostic Impact of Ischemic Mitral Regurgitation Severity and Myocardial Infarct Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1489-501.
65. Yoon SH, Bleiziffer S, Latib A, et al. Predictors of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction After Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:182-93.
66. Kohli K, Wei ZA, Yoganathan AP, et al. Transcatheter Mitral Valve Planning and the Neo-LVOT: Utilization of Virtual Simulation Models and 3D Printing. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:99.

67. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:e1-132.
68. Levine AB, Muller C, Levine TB. Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling. *Am J Cardiol* 1998;82:1299-301, a10.
69. Comin-Colet J, Sanchez-Corral MA, Manito N, et al. Effect of carvedilol therapy on functional mitral regurgitation, ventricular remodeling, and contractility in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Transplant Proc* 2002;34:177-8.
70. Bayard G, Da Costa A, Pierrard R, et al. Impact of sacubitril/valsartan on echo parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction a prospective evaluation. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;25:100418.
71. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019;139:1354-65.
72. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, et al. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1819-24.
73. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
74. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912-9.
75. Kang DH, Sun BJ, Kim DH, et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2011;124:S156-62.
76. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, et al. Surgical treatment for functional ischemic mitral regurgitation: current options and future trends. *Acta Biomed* 2015;86:17-26.
77. Bach DS, Bolling SF. Improvement Following Correction of Secondary Mitral Regurgitation in End-Stage Cardiomyopathy With Mitral Annuloplasty. *The American Journal of Cardiology* 1996;78:966-9.
78. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32.
79. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, et al. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:295-303.
80. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674-81.
81. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844-54.
82. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:172-81.

83. Schillinger W, Hunlich M, Baldus S, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention* 2013;9:84-90.
84. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.
85. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.
86. Prendergast BD, Baumgartner H, Delgado V, et al. Transcatheter heart valve interventions: where are we? Where are we going? *Eur Heart J* 2019;40:422-40.
87. Eleid MF, Cabalka AK, Williams MR, et al. Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1161-74.
88. Frerker C, Schmidt T, Schluter M, et al. Transcatheter implantation of aortic valve prostheses into degenerated mitral valve bioprostheses and failed annuloplasty rings: outcomes according to access route and Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) criteria. *EuroIntervention* 2016;12:1520-6.
89. Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM, et al. Pushing the limits-further evolutions of transcatheter valve procedures in the mitral position, including valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-native-ring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:210-9.