

Andrezza de Oliveira Mendes
Brenner Humberto Costa Fernandes
José Joelson Alves de Lima Júnior
Paulo Roberto Ramos Alves

Resumo A doença valvular cardíaca é uma causa comum de morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo, sendo doença cardíaca reumática a principal responsável por esses resultados, especialmente em países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, o diagnóstico de doença valvular cardíaca também é comum, porém, ao longo do tempo, a prevalência de doença cardíaca reumática foi substituída por um aumento nos registros de doença valvular cardíaca degenerativa, representada por estenose aórtica e regurgitação mitral. O processo de envelhecimento e o crescimento populacional levaram a um crescimento de 50% no número de pessoas afetadas por doença valvular cardíaca degenerativa, assim como o dobro da taxa de mortalidade decorrente entre 1990 e 2017. No último século, a carga de doença cardíaca valvular mudou dramaticamente em todo o mundo, devido às diferenças geográficas e ao desenvolvimento socioeconômico. Além disso, avanços recentes, como o uso da tecnologia transcaterter no tratamento da doença, mudaram de forma benéfica o panorama do tratamento. Por ser considerada um foco importante na medicina cardiovascular, compreender a epidemiologia atual da doença valvular cardíaca é essencial para o desenvolvimento de diretrizes de prática clínica e o estabelecimento de políticas de saúde que atendam à necessidade de cada população.

Palavras-chave: Doença valvular cardíaca. Estenose aórtica. Regurgitação mitral. Prolapso da válvula mitral. Doença multivalvar.

1. Introdução

A doença valvular cardíaca (DVC) é um importante problema de saúde, que afeta principalmente os idosos, com uma prevalência de 2,5% somente nos Estados Unidos. Ocorre devido a defeitos congênitos ou à patologia adquirida¹. A doença valvular aórtica calcificada (DVAC) começa como esclerose valvular aórtica (EVA) – um espessamento ligeiro da válvula – terminando em estenose valvular aórtica (EAO), que resulta em grave comprometimento do movimento da válvula. A DVC está cada vez mais presente na população idosa, atingindo proporções epidêmicas, com cerca

de um terço dos indivíduos com idade >65 anos apresentando evidência subclínica, na forma de esclerose aórtica².

Considerando-se que grande parte da população mundial está envelhecendo, as estimativas preveem que a quantidade de casos de DVC aumente de forma significativa nas próximas décadas³. Idade, sexo, uso de tabaco, hipercolesterolemia, cardiopatia reumática e hipertensão são os principais fatores de risco para DVC adquirida. A DVAC congênita, por sua vez, é resultado da expressão perturbada de genes envolvidos no desenvolvimento normal das válvulas cardíacas. As anormalidades valvares congênitas compreendem quase 50% dos casos de defeitos cardíacos congênitos (DCC)⁴. Avanços na identificação desses defeitos e nos cuidados associados para bebês que sofrem de DCCs estão aumentando, elevando dessa forma a incidência e a carga de doenças valvares congênitas. O diabetes tipo 2 é considerado um importante fator de risco para DVAC.

A patogênese da DVC congênita e adquirida está possivelmente relacionada à interação de influências genéticas e ambientais, embora os mecanismos precisos não sejam conhecidos. Embora sua incidência seja alta, as abordagens terapêuticas ainda são limitadas. A única abordagem clínica primária disponível para reparo ou substituição valvular é a cirurgia^{6,7}, sendo, atualmente, a substituição da válvula aórtica a segunda cirurgia cardíaca mais frequente após a cirurgia de revascularização do miocárdio.

A DVC evolui para estenose aórtica calcificada, uma das formas mais grave da doença. Por se tratar de uma condição extremamente debilitante – afeta até 2% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade –, a estenose aórtica calcificada exige a realização de procedimento cirúrgico como meio de prevenção de morte, uma vez que os sintomas se tornam evidentes⁸. A DVC pode ser diagnosticada por exame clínico, ecocardiograma e cateterismo cardíaco. Também existem biomarcadores potenciais que fornecem informações clínicas úteis sobre a extensão, gravidade, progressão e prognóstico da doença, que exige um vasto conhecimento diagnóstico para a escolha do melhor tipo de tratamento.

2. Índices mundiais de DVC

A DVC é uma das principais responsáveis pela incapacidade física e piora da qualidade de vida, representando uma das maiores causas mundiais de morbidade e mortalidade cardiovascular⁹, indicando que compreender as tendências geográficas e suas mudanças epidemiológicas essencial para a conquista de avanços na prática clínica e o desenvolvimento das melhores políticas de saúde pública para prevenção primária e secundária¹⁰. Embora os estudos populacionais sejam ideais para investigar a prevalência de uma doença, no contexto da DVC, eles exigem a realização de exames ecocardiográficos completos e uma amostra bem representativa de pessoas, além de dependerem de dados coletados rotineiramente. Isso significa que nem sempre a abordagem epidemiológica é confiável, pois análises post-

mortem revelaram que a real prevalência de DVC está bem acima da relatada¹¹.

Sendo assim, os dados populacionais tendem a ser coletados apenas quando o estágio da doença vai de moderado à relevante, com pacientes encaminhados para teste diagnóstico devido à queixa de sintomas ou presença de algumas indicações clínicas. O acesso limitado à técnica de diagnóstico de DVC também pode resultar em subnotificação significativa, especialmente em países de baixa ou média renda, pobres em recursos¹², enquanto as causas específicas da doença podem ser mal classificadas, principalmente em locais onde a doença cardíaca reumática (DCR) é endêmica e a classificação de DVC é mais propensa a erros¹³.

A DCR, aliás, é a causa mais comum de DVC primária. As populações mais pobres regionalmente, nacionalmente e mundialmente não apresentam sinais de melhora, ocasionando, com isso, um número representativo de mortes precoces. Mesmo com uma redução substancial nos índices de pobreza global nos últimos 40 a 50 anos, sua prevalência global não para de crescer desde 1990, representando 40,5 milhões de pessoas afetadas somente em 2019¹⁴. Considerada rara nos países ocidentais, a DCR foi responsável, em 2019, por cerca de 152.700 novos casos e 2,3 milhões de pessoas dos países membros da European Society of Cardiology (ESC) acometidas. Porém, essa incidência foi duas vezes maior nos países de renda média em comparação aos de alta renda¹⁵.

Por outro lado, é evidente a predominância de DVC degenerativa e endocardite infecciosa em países de alta renda. A incidência de doença da valva aórtica calcificada aumentou 7 vezes durante os últimos 30 anos, com taxas 4 vezes mais altas por idade em países de alta renda em relação aos de renda média. A prevalência absoluta de insuficiência mitral primária, por sua vez, aumentou significativamente nos últimos 20 anos – correspondendo a 70% entre 1990 e 2017 –, assim como a prevalência absoluta global de endocardite não reumática, que cresceu 44% desde 1990¹⁶.

Em relação às estimativas de aumento das DVCs nas próximas décadas e, conseqüentemente, da morbidade e mortalidade relacionadas. Entre os fatores envolvidos nas tendências e mudanças geográficas e temporais na epidemiologia da doença é possível destacar:

1) Envelhecimento populacional – conforme as populações mundiais envelhecem, algumas DVCs que desenvolviam de acordo com a idade, como a regurgitação mitral, podem se tornar sintomáticas e, com isso, ser detectadas. O avanço nos métodos de tratamento, por sua vez, melhorou a sobrevida, aumentando a prevalência global¹⁷.

2) Disponibilidade de testes de imagem e acessibilidade ao diagnóstico e tratamento – o aumento contínuo da prevalência não pode ser atribuído apenas ao envelhecimento populacional, mas também a um reflexo da maior

conscientização global, da disponibilidade dos exames ecocardiográficos para diagnóstico, do acesso ao tratamento e da melhora da sobrevida em muitos países de baixa renda. Nos países de renda média e alta, avanço dos equipamentos de ecocardiografia e a mudança dos sistemas de saúde para políticas de prevenção facilitam o diagnóstico de DVCs degenerativas, mesmo dos casos mais leves e assintomáticos¹⁶.

3) Fluxos migratórios – à medida que as taxas de fertilidade caem nos países de alta renda e o envelhecimento da população aumenta, a necessidade de jovens imigrantes complementarem a força de trabalho e fornecerem apoio aos idosos torna-se mais evidente¹⁸. A privação socioeconômica é comum em grupos de imigrantes e agravada pelas desigualdades na saúde, muitas das quais são consequências indiretas da discriminação e do racismo. Com isso, os imigrantes são mais propensos a ter DCR¹⁹.

4) Melhora dos procedimentos realizados – procedimentos cirúrgicos cardíacos de rotina, o reparo e a substituição valvar agora são realizados com mais segurança e durabilidade, contribuindo pelo aumento da sobrevida. Mesmo nos países de baixa e média renda, o acesso à cirurgia de válvula cardíaca tem registrado aumento. Porém, devido aos altos custos dos dispositivos e ao conhecimento dos profissionais disponíveis, ainda existem grandes diferenças. Enquanto em países da África Ocidental está disponível apenas 1 cirurgião cardíaco a cada 10 milhões de habitantes²⁰, em nações europeias a proporção sobe para 1 a cada 200 pessoas¹⁵.

Na última década, as intervenções transcater para DVC registraram um aumento, oferecendo um melhor tratamento para pacientes idosos, frágeis e de alto risco cirúrgico, com números de procedimentos em crescimento²¹. A possibilidade de realizar vários procedimentos transcater sequenciais também causou mudanças importantes no manejo de pacientes com valvopatia mista, que não são os mais suscetíveis à cirurgia cardíaca²². Em relação às intervenções transcater, uma média de 60,0 procedimentos de implante de válvula aórtica e 5,4 reparos percutâneos da válvula mitral, por milhão de habitantes, foram realizados nos países europeus em 2019¹⁵. A principal desvantagem da realização de procedimentos cirúrgicos de DVC é que os sobreviventes permanecem em risco de deterioração estrutural da válvula, trombose da válvula e endocardite da válvula protética, requerendo, muitas vezes, reintervenção²³.

5) Maior predisposição à endocardite infecciosa – nos últimos 20 anos foi registrado um aumento dos principais fatores que levam à endocardite infecciosa, como envelhecimento populacional, uso mais elevado de dispositivos intracardíacos, vasculares e valvulares – incluindo marca-passos, desfibriladores, próteses valvares biológicas e mecânicas –, epidemias, nível crescente de dependência de opioides e drogas injetáveis. Além disso, a administração elevada de antibióticos, com consequente aumento da

resistência aos antibióticos, resultou na mudança do *Streptococcus* para microrganismos mais virulentos, como *Staphylococcus* e *Enterococcus*, e causadores mais comuns de endocardite infecciosa²³.

3. Estrutura da válvula cardíaca

As válvulas atrioventriculares (mitral e tricúspide) e as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) são 2 tipos de válvulas cardíacas maduras, formadas por uma camada externa de células endoteliais da válvula (VECs), envolvendo 3 camadas de matriz extracelular, cada uma com função especializada e intercaladas com células intersticiais da válvula (VICs). Alterações na funcionalidade e localização dos componentes da matriz podem levar à DVC, uma vez que a organização adequada da matriz extracelular é essencial para manter a morfologia valvar geral e a função valvar normal²⁴.

As 3 camadas da matriz extracelular, compostas por colágeno, proteoglicanos e elastina, contribuem para o suporte biomecânico das válvulas. Qualquer comprometimento dessas unidades morfológicas pode causar efeitos prejudiciais nas estruturas complexas das válvulas, que se abrem e fecham cerca de 100.000 vezes/dia para manter a direção adequada do fluxo sanguíneo por meio das câmaras cardíacas²⁵.

O endotélio protetor encontrado sobre a superfície dos folhetos valvares é formado pelos VECs, que se comunicam com os VICs da camada subjacente e regulam sua resposta a alterações no fluxo sanguíneo. Causas genéticas ou adquiridas/ambientais que perturbam a organização e composição normais da matriz extracelular e a comunicação entre VECs e VICs alteram a mecânica valvar e interferem na função do folheto valvar, resultando em insuficiência cardíaca^{24,25}.

4. Histopatologia da DCV

A heterogeneidade histopatológica da DVC envolve vários mecanismos dependentes de células que regulam a carga de cálcio nos folhetos valvares, assim como a participação de diferentes tipos de células, incluindo células intersticiais, endoteliais e condrócitos cardíacos, na biomineralização valvar^{26,27}. Estudos histopatológicos identificaram a presença de nódulos calcificados, compostos por fosfato de cálcio amorfo, sem organização em estruturas histológicas específicas. Nessas válvulas acometidas foram encontrados sinais de inflamação e expressão da proteína morfogenética óssea 2. Osso entrelaçado e lamelar com produção e vascularização de matriz de osteoblastos também foram achados em válvulas aórticas nativas calcificadas^{26,28}.

Durante a patogênese da DCV, um dos primeiros eventos após a disfunção da célula endotelial é o acúmulo de lipídios e matriz subendotelial na superfície ventricular da válvula, com deslocamento para baixo da lâmina

elástica subjacente, enquanto depósitos subendoteliais semelhantes a placas estão presentes na superfície aórtica de a válvula. Considera-se que, por meio da transição endotelial-mesenquimal, os VECs contribuem com a calcificação de células vasculares, em resposta a estímulos que promovem a calcificação arteriosclerótica²⁹.

A deposição de fosfato de cálcio amorfo ocorre em um padrão pontilhado na interface fibrosa, com a expansão fibrogordurosa da válvula esponjosa. Esses depósitos se formam por deposição mineral epitaxial em vários componentes, incluindo cristais de colesterol, colágeno e fibras de elastina fragmentadas. A coexpressão de colágeno e fosfatase alcalina, que no ambiente rico em elastina pode desencadear a mineralização, foi demonstrada em DVAC por microscopia eletrônica^{30,31}. A biomineralização também ocorre na ausência de fosfatase alcalina, pois as vesículas da matriz contêm moléculas como anexina A5, anexina A6 e fosfatidilserina, que se ligam ao cálcio e nucleam a deposição mineral. A ausência de inibidores da mineralização, como pirofosfato, fosfoesteopontina e fetuína, pode promover ainda mais a deposição de cálcio³².

Após o início da deposição mineral, porém, os osteoprogenitores circulantes, derivados da linhagem de células mieloides, chegam ao local para desempenhar um papel importante nos demais estágios da resposta à doença. Originárias da medula óssea, osteoprogenitores de colágeno tipo I (+) CD45 (+) são detectados nas fases fibroproliferativa e neovascularização da doença, enquanto células CD45 (+) são observadas em segmentos valvares ossificantes e não ossificantes³³. As células calcificantes mieloides circulantes, que são positivas para fosfatase alcalina e osteocalcina, estão elevadas em pacientes com diabetes tipo 2 e podem contribuir para o aumento da incidência de DVC³⁴.

5. Inflamação e DVC

A inflamação tem um papel relevante em vários tipos de calcificação macrovascular, incluindo DCV. Fatores associados à inflamação – como fator de necrose tumoral, interleucina 1- β , produtos finais da glicosilação avançada e colesterol oxidado de lipoproteína de baixa densidade (oxLDL) – ativam a biomineralização vascular e os processos de sinalização osteogênica vascular. Respostas fibrocalcificadas agravadas associadas a níveis aumentados de oxLDL foram observadas na DVAC³⁵. Estudos histológicos com amostras humanas e modelos de camundongos verificaram que as espécies reativas de oxigênio, especificamente o peróxido de hidrogênio, têm um papel pró-osteogênico e patogênico na DVC e que vários dos mecanismos enzimáticos que neutralizam o estresse oxidativo são regulados negativamente nas válvulas durante a patogênese da DVAC³⁶.

6. Genética na DCV

Avanços tecnológicos auxiliaram a identificar genes que contribuem para o desenvolvimento e funcionamento normal das quatro válvulas cardíacas, assim como muitas anormalidades genéticas em alguns desses genes na forma congênita da DVC. As anomalias valvares congênitas mais comuns são a válvula aórtica bicúspide e o prolapso da válvula mitral, estimando-se que a valva aórtica bicúspide tenha uma prevalência de 1 a 2%. A válvula aórtica normal se desenvolve até que se formem três cúspides, enquanto na válvula aórtica bicúspide ocorre a fusão de 2 folhetos, levando à morbidade, principalmente pela calcificação da válvula^{37,38}.

Membro da via de sinalização Notch, o NOTCH1 foi um dos primeiros genes mutados identificados na válvula aórtica bicúspide. A via de sinalização Jagged/Notch, que desempenha um papel importante na formação óssea, também é central para a morfogênese da válvula e DVAC. Os sinais Jagged1 das células endoteliais suportam a transição epiteliomesenquimal mediada por Notch1, necessária para a morfogênese da válvula cardíaca durante o desenvolvimento do coração³⁹. Mutações heterozigóticas de perda de função NOTCH1 segregam com a doença em famílias com válvula aórtica bicúspide autossômica dominante. O Notch pode suprimir a sinalização e mineralização Runx2 em VICs⁴⁰.

O prolapso da válvula mitral afeta 2 a 3% da população e se manifesta pelo deslocamento sistólico de um folheto da válvula mitral espessado para o átrio esquerdo. Esta condição é normalmente observada em adultos e associada à degeneração fibromixomatosa das cúspides, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e endocardite infecciosa. Tem sido sugerido o envolvimento do fator transformador de crescimento- β (TGF- β), necessário para a remodelação e manutenção da válvula mitral, na patogênese da doença⁴¹.

TGF- β , proteínas morfogenéticas ósseas e Wnt, que atuam via sinalização por meio de complexos de proteínas relacionadas a receptores de ALK e LDL, para promover a formação óssea, mineralização e homeostase esquelética, também desempenham um papel importante nos estágios iniciais da morfogênese da válvula aórtica. Dados de um estudo de associação de genoma, que incluiu pacientes com DVC e calcificação do anel mitral, identificou um polimorfismo de nucleotídeo único no locus da lipoproteína (a) somente em pacientes com DVC⁴².

7. Estenose aórtica

A estenose aórtica é a doença valvular mais prevalente nos países desenvolvidos, sendo a estenose aórtica calcificada sua forma predominante, resultante do espessamento e da calcificação da válvula aórtica, e a cicatrização pós-endocardite uma infecção de causa rara da doença. Considerando a área normal da válvula aórtica equivalente a 3cm², é possível

identificar a presença e desenvolver os sintomas de estenose aórtica quando a área valvular for $<1\text{cm}^2$. Seus sintomas mais comuns incluem angina, dispnéia aos esforços, síncope e insuficiência cardíaca⁴³.

O exame físico revela um sopro sistólico crescendo-decrescendo, melhor auscultado na base do coração, com irradiação para as artérias carótidas. Movimento ascendente tardio da carótida, ponto sustentado de impulso máximo e som A2 diminuído são achados registrados. A ausculta cardíaca tem acurácia limitada para detectar doença valvular cardíaca em pacientes assintomáticos, sendo uma ferramenta de triagem diagnóstica limitada quando usada na atenção primária^{43,44}.

A relativa frequência das causas de estenose aórtica varia geograficamente. Em todo o mundo, a doença reumática da válvula é sua causa mais comum e o envolvimento da válvula mitral acompanha a doença reumática da válvula aórtica. Na Europa e na América do Norte, a doença da válvula aórtica é decorrente, principalmente, de uma doença calcificada de uma válvula nativa de três folhetos ou de uma válvula bicúspide congênita. Um estudo prospectivo, Eweborn et al⁴⁵ avaliaram uma base populacional de 3.273 pessoas, incluindo 164 indivíduos com estenose aórtica, mostrou que sua prevalência aumenta com a idade. Essa prevalência variou 0,2% entre 50 a 59 anos, 1,3% entre 60 a 69 anos, 3,9% entre 70 a 79 anos e 9,8% entre 80 a 89 anos.

Calcula-se que, em 2019, 9,4 milhões de pessoas foram diagnosticadas com estenose aórtica calcificada em todo o mundo. Seus índices são associados ao processo de envelhecimento, com maior presença registrada em países da América do Norte, Europa e Australásia, enquanto sua taxa de mortalidade é mais alta na Europa Ocidental, América do Norte, América do Sul e Australásia. Essas regiões concentram fatores de risco comuns de estenose aórtica, como hipertensão, hiperlipidemia e obesidade, e uma expectativa de vida maior do que a dos países em desenvolvimento. A falta de acesso à ecocardiografia nos países em desenvolvimento também pode explicar as discrepâncias nas taxas de estenose aórtica relatadas⁴⁶.

Mais comum na Ásia, a estenose aórtica reumática tem uma prevalência relatada de 4,54 na Índia, 1,86 na China e 1,3 em Bangladesh a cada 1.000 pessoas. Cingapura, Japão e Coreia do Sul, por vez, tem uma prevalência baixa de doença valvular reumática, correspondente a 0,4 em Cingapura, 0,14 no Japão e 0,5 na Coreia do Sul a cada 1.000 pessoas. Esses países, no entanto, contam com uma alta proporção de cidadãos idosos com estenose aórtica degenerativa em vez de estenose aórtica reumática⁴⁷. Estudos constataram que a prevalência de estenose aórtica grave é menor entre afro-americanos do que caucasianos⁴⁸.

Estima-se que, somente em 2019, a estenose aórtica foi responsável por cerca de 127.000 mortes no mundo, sendo a taxa de mortalidade em 5 anos de 56% para sua forma moderada e de 67% para sua forma

grave⁴⁹. Entre 1990 e 2019, as mortes globais tiveram um aumento de 138%, possivelmente relacionado ao envelhecimento da população global e ao estilo de vida moderno⁴⁶. Os índices de mortalidade diminuíram nos países desenvolvidos em decorrência das novas intervenções, indicadas quando a fração de ejeção (FE) é inferior 50% ou o paciente é sintomático. O cateterismo cardíaco é primeiro procedimento necessário para descartar doença arterial coronariana. Sem tratamento, o prognóstico é ruim, com a taxa de mortalidade em 5 anos aumentando para 94% para aqueles que não toleram intervenção cirúrgica ou transcater⁵⁰.

7.1 Fatores de risco

Embora a válvula aórtica bicúspide seja a forma mais comum de cardiopatia congênita – ocorrendo em 1 a 2% da população geral – ela também é responsável por 25% dos casos de pacientes com menos de 80 anos de idade encaminhados para substituição da valva aórtica e 10% dos pacientes submetidos a transcater. Essa condição é mais observada em pacientes com síndrome de Turner e outras doenças congênitas raras, com prevalência de 6,4% entre parentes de primeiro grau, sugerindo agrupamento familiar⁵¹. A triagem precoce e a intervenção cirúrgica foram propostas para esses pacientes, mesmo não havendo um padrão atual de tratamento. As válvulas aórticas bicúspides congênitas são encontradas em menor frequência em afro-americanos. Em populações asiáticas, índices mais elevados são registrados em pacientes chineses⁵².

Fumar é um fator de risco significativo para estenose aórtica. Dados do estudo de caso-controle realizado por Yamaura et al⁵³ estabeleceram uma razão de 5,3 de chance para 1 de estenose aórtica significativa entre todos os fumantes e de 10,0 para 1 entre fumantes com mais de 40 anos/maço, indicando uma relação dose-dependente. Ex-fumantes que pararam há mais de 10 anos tiveram um risco significativamente menor do que os que permanecem fumando. A hipertensão, por sua vez, é o fator de risco modificável mais forte para a doença, embora seu controle eficaz possa ser complicado pela estenose grave. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são os anti-hipertensivos mais bem estudados para pacientes com estenose grave, sendo os meios mais eficazes de prevenção da hipertensão a adoção de uma dieta saudável e a perda de peso⁵⁴.

Quimioterapia e radioterapia no tórax aumentam o risco de doença cardíaca valvular. Um estudo de caso-controle, realizado com pacientes com linfoma de Hodgkin, encontrou um aumento do risco dependente da dose de 1,4 a 11,8, de acordo com a dose de radiação (<30 a >40 Gy), com maior comprometimento da válvula aórtica. Atualmente, as doses de radiação mediastinal mais utilizadas (20 a 30 Gy) aumentam em apenas 3% as taxas de doença valvular no período de 30 anos⁵⁵. A exposição à quimioterapia à base de antraciclina eleva o risco de doença cardíaca valvular e insuficiência

cardíaca em pacientes com doença de Hodgkin independente da radiação, possivelmente devido à remodelação cardíaca⁵⁶.

8. Doença cardíaca reumática

Mundialmente, a doença cardíaca reumática (DCR) continua sendo a causa mais comum de doença valvular. Dados de registros hospitalares incluem casos de DCR moderados a graves, sugerindo que sua prevalência – principalmente de casos leves – possivelmente é muito maior do que é caracterizado. A mortalidade é multifatorial, decorrente da maior predisposição à fibrilação atrial, que aumenta o risco de acidente vascular cerebral; insuficiência cardíaca; edema pulmonar; e síndrome cardiorenal⁵⁷.

A DCR segue-se à faringite por *Streptococcus* do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), resultante do mimetismo molecular entre os antígenos bacterianos e a proteína M cardíaca, e afeta mais comumente as válvulas mitral e aórtica, apresentando-se em crianças e adultos jovens – que apresentam maior risco de faringite estreptocócica – com regurgitação. Adultos mais velhos, por sua vez, tendem a apresentar estenose devido a um processo de fusão comissural, fibrose valvular e calcificação. A estenose mitral se apresenta com um longo período assintomático, seguido por dispneia gradual aos esforços e achados de insuficiência cardíaca direita e hipertensão pulmonar. A área normal da válvula mitral é de 4 a 6 cm², sendo na estenose mitral grave inferior a 1 cm². O diagnóstico tardio pode resultar em hemoptise secundária à hipertensão pulmonar e acidente vascular cerebral tromboembólico, além de rouquidão, devido à compressão do nervo laríngeo, e disfagia decorrente da compressão do esôfago pelo aumento do átrio esquerdo⁵⁸.

Considera-se que, em 2019, a DCR atingiu 40,5 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma taxa de incidência anual de 2,8 milhões. Também foi responsável por cerca de 306.000 mortes globais, com idade média de 28,7 anos. As taxas mais altas de mortalidade são observadas na Oceania, no sul da Ásia e na África subsaariana. Sua prevalência global anual se mantém elevada, embora a prevalência padronizada por idade tenha aumentado lentamente, refletindo a predominância de populações jovens em crescimento. A prevalência de CR também aumentou mais rapidamente do que sua taxa de incidência, refletindo uma redução na mortalidade prematura⁵⁹.

8.1 Fatores de risco

A falta de acesso a antibióticos, a superlotação e a falta de higiene associadas à pobreza são os principais fatores de risco para DCR, sendo mais prevalente no subcontinente indiano, na África subsaariana, no Oriente Médio e em determinadas regiões da América do Sul. Um aumento da prevalência foi observado na Oceania, especialmente entre as populações indígenas da Nova Zelândia e Austrália. Melhores condições de vida em

nações em transição, como China e Rússia, levaram a taxas nacionais decrescentes. Porém, populações empobrecidas nessas nações, como seus respectivos grupos indígenas, continuam a sofrer altas taxas de DCR⁵⁹. Da mesma forma, um aumento do risco é observado entre grupos indígenas de nações desenvolvidas, como Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos^{60,61}.

A febre reumática não apresenta incidência diferente entre os sexos, mas manifestações clínicas, como coreia de Sydenham e estenose mitral, são mais comuns em mulheres que já passaram pela puberdade. Relativamente rara em lactentes, a febre reumática aguda é incomum em crianças em idade pré-escolar e mais comum entre crianças de 5 a 15 anos. Também ocorre em adultos jovens. Porém, a taxa de incidência da ocorrência de um primeiro episódio de febre reumática cai após a adolescência e se torna rara após os 35 anos de idade. A redução do risco de infecções estreptocócicas em adultos pode ser a causa da menor taxa de febre reumática aguda nesta coorte populacional. Os episódios recorrentes, com predisposição para causar ou exacerbar o dano valvular, ocorrem até a meia-idade⁵⁷.

9. Regurgitação mitral

Terceiro tipo mais comum de valvopatia, a regurgitação mitral (RM) atinge cerca de 24,2 milhões de pessoas em todo o mundo. Considerada, em sua maioria, uma doença de adultos mais velhos, a RM foi responsável 34.000 mortes mundiais em 2019, sendo igualmente registrada entre os sexos ou ligeiramente mais prevalente em homens do que mulheres. As taxas de prolapso da válvula mitral (PVM) são consideravelmente maiores em pacientes brancos do que em negros⁶².

Primária ou degenerativa, a RM, muitas vezes, corresponde a uma seqüela de degeneração mixomatosa e a um prolapso da válvula mitral. O PVM é a patologia valvar mitral cardíaca mais comum do mundo, correspondendo a 2% a 3% da população total, enquanto a DCR mantém sua prevalência em países em desenvolvimento e é a principal de patologia valvular mitral, resultando em internações hospitalares. A RM aguda pode se apresentar com o início súbito de dispnéia e edema pulmonar instantâneo, secundário ao infarto do miocárdio^{62,63}.

Assintomática, a RM crônica deve ser tratada antes do início dos sintomas, o que torna o exame físico um recurso importante. Além de revelar um S1 suave e um sopro holossistólico, arqueado, detectado no ápice cardíaco, com irradiação para a axila, o exame físico detecta a presença de S3, que sugere RM grave e insuficiência cardíaca sistólica iminente⁶². Entre 1990 e 2017, a RM primária aumentou 70%, principalmente em países em desenvolvimento, embora a prevalência padronizada por idade não tenha mudado significativamente e a mortalidade tenha caído cerca de 32%¹⁴.

9.1 Fatores de risco

Subjacente à RM primária, o PVM é a doença cardíaca valvular com maior número de diagnósticos, afetando cerca de 3 a 5% da população em geral. Pode resultar em RM, arritmias, endocardite e acidente vascular cerebral, correspondendo a um folheto da válvula mitral redundante e anormalmente espesso, que se desloca no átrio esquerdo durante a sístole. Normalmente, é congênito e associado a distúrbios do tecido conjuntivo, como a síndrome de Marfan, mas também pode se desenvolver ou exacerbar com hipertireoidismo, gravidez, entre outras condições. Pode ser agravado por uma ruptura de cordas ou endocardite, capazes de ocasionar RM grave^{63,64}.

O PVM é observado como um clique mesossistólico, seguido por um sopro mesossistólico, que aumenta de intensidade com o aperto de mão ou uma manobra de Valsalva^{64,65}. A RM degenerativa apresenta menos variação regional do que DCR ou estenose aórtica, por não estar relacionada a más condições de vida nem a aterosclerose⁴⁶. O acesso à ecocardiografia permite um aumento da incidência nos países desenvolvidos e o acesso a intervenções cirúrgicas e ao transcaterter a diminuir as taxas de mortalidade¹⁴.

Secundária ou funcional, a RM é responsável por 65% dos casos de RM moderada a grave, afetando 24% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sistólica. Resulta da dilatação morfológica do átrio ou ventrículo esquerdo sem alteração dos folhetos da valva mitral. A RM secundária é mais comum em países desenvolvidos com altas taxas de aterosclerose, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva⁶⁴. Intervenções cirúrgicas e transcaterter para RM secundária são controversas, embora os dados do estudo sobre reparo transcaterter da válvula mitral em pacientes com insuficiência cardíaca tenha observado um benefício prognóstico da intervenção. Os resultados são melhores em pacientes com fração de ejeção > 60% e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo inferior a 4,5 cm⁶⁶. O MitraClip é um procedimento para pacientes com RM degenerativa primária com um risco cirúrgico muito alto. Para pacientes com fração de ejeção abaixo de 30%, o tratamento médico e/ou dispositivos de assistência do ventrículo esquerdo são opções baseadas em evidências⁶⁴.

10. Regurgitação aórtica

A regurgitação aórtica (RA) é a quarta doença valvular mais comum no mundo¹⁴. Embora as estimativas globais não estejam disponíveis, a doença foi detectada em 1,6% dos idosos do Reino Unido, com idade >65 anos; 1,8% dos suecos, com idade >65 anos; e 1,1% dos cidadãos chineses com idade >60 anos⁶⁷⁻⁶⁹. Nos Estados Unidos, 4,9% dos participantes no estudo prospectivo de Framingham tiveram RA detectada, com apenas 0,5% com o tipo moderado a grave manifestado⁷⁰. Essas estatísticas discrepantes indicam que a doença leve provavelmente é subdetectada na população em

geral, especialmente em países em desenvolvimento com poucos recursos e acesso limitado à ecocardiografia. Os dados sobre as taxas de RA em países em desenvolvimento não estão disponíveis¹⁴.

A RA aguda pode se apresentar com choque cardiogênico rápido e a RA crônica tem um longo período assintomático seguido de dispneia gradual e progressiva. O exame físico indica um A2 suave ou inexistente e um sopro diastólico sopro decrescente, que é melhor auscultado na base cardíaca, assim como uma pressão de pulso ampla, que é descrita como pulso periférico em golpe de aríete ou pulsação no leito ungueal. Nota-se também uma diferença de pressão arterial braquial poplítea superior a 20 mm Hg⁷⁰.

10.1 Fatores de risco

A RA pode ser decorrente de patologias valvares primárias, como doença do tecido conjuntivo, DCR, endocardite infecciosa ou doença autoimune, ou como patologia secundária à dilatação da raiz da aorta. Além do risco significativo de estenose aórtica, 30% dos pacientes com válvula bicúspide são diagnosticados com RA moderada a grave em sua primeira apresentação. Mulheres com válvulas bicúspides são mais propensas a desenvolver RA, enquanto os homens são mais propensos a desenvolver estenose aórtica⁷¹. Pacientes com DCR têm probabilidade de desenvolver RA leve, somente quando há presença de doença da válvula mitral. Em relação à RA secundária, a dilatação da raiz da aorta é mais associada à hipertensão essencial diastólica, mas não sistólica, e seu risco aumenta com a idade⁷².

As etiologias responsáveis pela RA crônica incluem cardiopatia reumática – causa mais comum nos países em desenvolvimento –, degeneração da válvula mixomatosa, anormalidades congênitas da válvula, dilatação da aorta relacionada à idade, dissecação aórtica, aortite/ dilatação da raiz aórtica secundária a sífilis ou arterite de células gigantes, trauma, hipertensão sistêmica, calcificações valvulares senis, valvulopatia induzida por drogas, ectasia do anel aórtico, doença de Crohn, doença de Whipple e osteogênese imperfeita⁷³. Avanços no reparo de dissecações aórticas resultaram em níveis mais baixos de mortalidade e risco reduzido de complicações. Os outros processos reumatológicos envolvidos são lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome antifosfolípide, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, artrite psoriática, vasculite de Takayasu, policondrite recidivante, síndrome de Ehlers-Danlos, doença de Behçet e síndrome de Marfan⁷⁴.

A dilatação da raiz da aorta tem um forte componente genético, com base em estudos de gêmeos⁷⁵, e está associada a patologias hereditárias, como homocistinúria⁷⁶, síndrome de Marfan e síndrome de Turner. Correlações também foram feitas entre a síndrome de Turner e RA. Em um estudo com 253 indivíduos com síndrome de Turner, com idades entre 7 e 67 anos, a RA foi menor em 55%, leve em 30% e moderada a grave em aproximadamente 15 % da população estudada⁷⁷.

11. Regurgitação tricúspide

Apesar de menos comum, a regurgitação tricúspide (RT) é a patologia valvular primária associada a um aumento significativo da mortalidade, correspondente a até 42% em um período de 3 anos. Normalmente, se apresenta por meio de sintomas de insuficiência cardíaca direita isolada, como distensão venosa jugular, reflexo hepatojugular, edema periférico e ascite. Não existem dados globais disponíveis, mas estudos de triagem revelam que 2,7% dos idosos apresentam RT moderada a grave no Reino Unido⁶⁷, assim como 1,1% dos pacientes idosos chineses⁶⁹. Em estudo de coorte, Topilsky et al⁷⁹ registraram uma prevalência de apenas 0,55%. Dados de 2008 a 2018 revelaram que a mortalidade ajustada por idade decorrente por RT permaneceu inalterada até 2013, seguida por um aumento posterior de cerca de 25% ao ano. Esses achados podem estar relacionados ao aumento da incidência de insuficiência cardíaca e subsequente uso de dispositivos intracardíacos⁸⁰.

11.1 Fatores de risco

Geralmente, a RT surge por dilatação atrial, com um estudo relatando que 92% dos casos foram associados a outra patologia cardíaca, com destaque para insuficiência cardíaca esquerda. Porém, trata-se de um fator de risco independente para morbidade e mortalidade, mesmo em casos de doença moderada⁷⁹. A RT é uma complicação do marcapasso intracardíaco, com pacientes manifestando dilatação subjacente do ventrículo direito, sofrendo um risco aumentado e pior prognóstico após a colocação do equipamento. Também é associada à endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus*, uma condição comum em usuários de drogas intravenosas⁸¹.

A RT raramente é relacionada à síndrome carcinoide, devido a tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal. Outros sintomas podem incluir rubor, diarreia, chiado no peito, pelagra –deficiência de vitamina B3 ou niacina, devido ao consumo excessivo de triptofano –, comprometimento cognitivo e outros defeitos da válvula cardíaca direita devido ao excesso de produção de serotonina (5-HT) pelo tumor. O ventrículo esquerdo não é afetado, pois a serotonina é inativada nos pulmões. A síndrome carcinoide é diagnosticada pela elevação do 5-HIAA urinário, um subproduto do metabolismo da serotonina, e tratada com formulações de somatostatina⁸².

A RT secundária à cardiopatia reumática, por sua vez, está associada à patologia das válvulas aórtica e mitral. A deformação dos folhetos, causada por doença reumática, é a origem mais comum de RT. A malformação congênita da valva tricúspide é observada na anomalia de Ebstein, que se caracteriza pelo deslocamento apical da inserção anular das cúspides posterior e septal e atrialização de uma porção do miocárdio ventricular⁸³. A RT secundária ou funcional pode ser decorrente de uma patologia do lado esquerdo com hipertensão pulmonar (patologia da válvula mitral e aórtica e

patologia ventricular esquerda), patologia do lado direito com hipertensão pulmonar (hipertensão pulmonar idiopática, doença pulmonar aguda ou crônica) e disfunção global ou regional do ventrículo direito (isquemia ventricular direita, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e sarcoidose), enquanto a RT isolada pode ser encontrada em pacientes com fibrilação atrial⁸⁴.

12. Endocardite Infecçiosa

Em 2019, cerca de 1,1 milhão de casos globais de endocardite infecciosa (EI) foram registrados, causando cerca de 66.000 mortes. As nações desenvolvidas têm a maior prevalência de EI padronizada por idade, embora a taxa de incidência varie dentro e entre os países, de um mínimo de 5,7 casos anuais/100.000 a um máximo de 35,8/100.000. A EI está entre as patologias valvares mortais mais agudas, com um índice de mortalidade intrahospitalar de 22% e de mortalidade em 5 anos de 45%. Enquanto sua prevalência global teve um crescimento de 44%, a incidência padronizada por idade aumentou 39% desde 1990, principalmente em países como a China, que inicialmente tinha uma prevalência mais baixa. Esse aumento pode ser explicado pelo maior acesso a imagens cardíacas e testes microbiológicos¹⁴.

12.1 Fatores de risco

Comumente subaguda, a EI está associada a espécies de estreptococos viridans, embora a endocardite com cultura negativa represente cerca de 30% dos pacientes – principalmente devido ao uso de antibióticos antes da amostragem e raramente devido a organismos HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e espécies de *Kingella*)⁸⁵.

Outras associações incluem EI enterocócica após procedimentos gastrointestinais, EI estafilocócica da válvula tricúspide entre usuários de drogas intravenosas, *Coxiella* e *Brucella* entre agricultores e EI *Streptococcus bovis* em pacientes com câncer colorretal subjacente. A endocardite trombótica não bacteriana – associada a lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose com poliangeíte, síndrome do anticorpo antifosfolípide, doença de Behçet, doença de Still do adulto ou endocardite relacionada à malignidade – representa apenas 2,2% dos pacientes com endocardite negativa⁸⁶.

O crescimento nas taxas de EI em países desenvolvidos é provavelmente secundário à expectativa de vida prolongada, aumento da prevalência de doenças cardíacas, maior número de pacientes com dispositivos intracardíacos e válvulas protéticas e taxas mais altas de uso de drogas intravenosas. A incidência aumentou nos últimos 10 anos, estimulada pela elevada dependência de opioides nos países desenvolvidos, o surgimento de *Staphylococcus* e *Enterococcus* como organismos causadores

predominantes e registros mais elevados de diagnóstico da condição⁸⁷. A profilaxia antibiótica generalizada para EI foi contestada, mas ainda é recomendada antes de procedimentos odontológicos em pacientes selecionados, como aqueles com válvulas cardíacas protéticas e defeitos cardíacos congênitos⁸⁸.

13. Doença multivalvar

A doença multivalvar é definida pela presença de lesões regurgitantes e/ou estenóticas em duas ou mais válvulas cardíacas. Apesar de sua alta prevalência, há uma escassez considerável de recomendações baseadas em evidências sobre seu manejo clínico. A melhora nas condições de vida, da nutrição e do acesso a cuidados médicos – especialmente com a disseminação da penicilina) – fez com que sua patogênese mudasse drasticamente. No começo do século 21, a doença multivalvar era uma etiologia predominante, mas, ao longo dos anos, sua incidência diminuiu drasticamente nos países desenvolvidos e, como consequência do envelhecimento da população, a etiologia degenerativa se tornou prevalente^{89,90}. Mais frequentemente, a doença multivalvar consiste na copresença de doença valvular do lado esquerdo com RT. A segunda associação mais comum é a estenose aórtica grave com RM moderada/grave, atingindo até 20% dos pacientes submetidos à troca valvar aórtica⁹¹.

A combinação de estenose aórtica com regurgitação mitral funcional (RMF) é frequente. Na maioria dos casos, a RMF é leve, mas essa combinação tem uma complexidade fisiopatológica intrínseca. Na presença de estenose aórtica, com ventrículos pequenos, hipertrofia concêntrica e alta pressão intraventricular diastólica final, a RM modesta pode reduzir o volume sistólico e aumentar a pressão do ventrículo esquerdo, promovendo sua disfunção e consequente ativação de sinais neurohormonais. Entre as mulheres, o baixo índice de massa corporal e a pressão sistólica basal elevada do ventrículo direito (VD) são preditores de persistência ou piora da RM basal na presença de estenose aórtica⁹¹⁻⁹⁴.

Pacientes com estenose aórtica e RMF têm maior risco de insuficiência cardíaca ou morte. Apesar de as diretrizes atuais tentarem expandir os critérios para pacientes que se beneficiariam de uma substituição valvular e identificar novas variáveis que possam ajudar na estratificação de risco, ainda não há uma indicação específica para RMF concomitante. Anteriormente, a maioria dos pacientes com estenose aórtica e RM concomitantes era tratada por cirurgia de válvula dupla, com mortalidade hospitalar prevista de 8%^{95,96}.

Considera-se que, nesse momento, essa abordagem deve ser revista. Um dos principais resultados da RMF com presença de estenose aórtica é uma redução pós-transcateter/ cirurgia de substituição da válvula aórtica, sem a necessidade de cirurgia de válvula dupla. Dados do estudo PARTNER mostraram que a RM moderada/grave melhorou em 69,4% dos pacientes

cirurgia de substituição da válvula aórtica e em 57,7% dos pacientes transcatereter⁹⁷. Para aprimorar o manejo do paciente, especialmente durante o acompanhamento médico ao longo do tempo, os cardiologistas devem, portanto, se concentrar na quantificação da estenose aórtica e da RMF, devendo a RMF ser avaliada de acordo com a capacidade funcional⁹⁸. Independentemente das válvulas envolvidas, pacientes com doença multivalvar grave são mais sintomáticos, têm maior incidência de insuficiência cardíaca em 6 meses e pior prognóstico, em comparação com os acometidos por doença monovalvar⁹⁰.

Referências

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–e245.
2. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124:1783–1791.
3. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: The next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97:91–93.
4. Le Gloan L, Mercier LA, Dore A, Marcotte F, Ibrahim R, Mongeon FP, et al. Recent advances in adult congenital heart disease. *Circ J*. 2011;75:2287–2295.
5. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113:2113–2119.
6. Itagaki S, Adams DH, Anyanwu AC. Triggers for surgical referral in degenerative mitral valve regurgitation. *Circ J*. 2013;77:28–34.
7. Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, et al. Early experiences of transcatheter aortic valve replacement in Japan. *Circ J*. 2013;77:359–362.
8. Beckmann E, Grau JB, Sainger R, Poggio P, Ferrari G: Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease. *J Heart Valve Dis*. 2010;19:441–452.

9. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43:561–632.
10. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular heart disease epidemiology. *Med Sci*. 2022;10:32.
11. Coffey S, Harper AR, Cairns BJ, Roberts IS, Prendergast B. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease. *Heart*. 2017;103:1031–1035.
12. Marangou J, Beaton A, Aliku TO, Nunes MCP, Kangaharan N, Remenyi B. Echocardiography in indigenous populations and resource poor settings. *Heart Lung Circ*. 2019;28:1427–1435.
13. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141:1670–1680.
14. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
15. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716–799.
16. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2529–2532.
17. Meyer AC, Drefahl S, Ahlbom A, Lambe M, Modig K. Trends in life expectancy: Did the gap between the healthy and the ill widen or close? *BMC Med*. 2020;18:41.
18. Guyatt GH. The treatment of heart failure. A methodological review of the literature. *Drugs*. 1986;32:538–568.
19. Cainzos-Achirica M, Fedeli U, Sattar N, Agyemang C, Jenum AK, McEvoy JW, et al. Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. *Atherosclerosis*. 2019;286:105–113.

20. Edwin F, Zuhlke L, Farouk H, Mocumbi AO, Entsua-Mensah K, Delsol-Gyan D, et al. Status and challenges of care in Africa for adults with congenital heart defects. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8:495–501.
21. Prendergast BD, Baumgartner H, Delgado V, Gérard O, Haude M, et al. Transcatheter heart valve interventions: Where are we? Where are we going? *Eur Heart J.* 2019;40:422–440.
22. Hahn RT, Pibarot P, Otto CM. Transcatheter interventions spark a paradigm change for management of patients with mixed valve disease. *Eur Heart J.* 2022;43:2767–2769.
23. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:853–864.
24. Tao G, Kotick JD, Lincoln J. Heart valve development, maintenance, and disease: The role of endothelial cells. *Curr Top Dev Biol.* 2012;100:203–232.
25. Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH, Osinska H, Manning PB, Benson DW, Yutzey KE. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res.* 2006;98:1431–1438.
26. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103:1522–1528.
27. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, Nicholas SB, Yao Y. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2011;108:446–457.
28. Srivatsa SS, Harrity PJ, Maercklein PB, Kleppe L, Veinot J, Edwards WD, Johnson CM, Fitzpatrick LA. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest.* 1997;99:996–1009.
29. Balachandran K, Alford PW, Wylie-Sears J, Goss JA, Grosberg A, Bischoff J, Aikawa E, Levine RA, Parker KK. Cyclic strain induces dual-mode endothelial-mesenchymal transformation of the cardiac valve. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:19943–19948.
30. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90:844–853.

31. Laird DF, Mucalo MR, Yokogawa Y. Growth of calcium hydroxyapatite (Ca-HAp) on cholesterol and cholestanol crystals from a simulated body fluid: A possible insight into the pathological calcifications associated with atherosclerosis. *J Colloid Interface Sci.* 2006;295:348–363.
32. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108:1494–1509.
33. Egan KP, Kim JH, Mohler ER III, Pignolo RJ. Role for circulating osteogenic precursor cells in aortic valvular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2965–2971.
34. Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, Boscaro E, Vigili de Kreutzenberg S, Agostini C, et al. Widespread increase in myeloid calcifying cells contributes to ectopic vascular calcification in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2011;108:1112–1121.
35. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res.* 2013;113: 198–208.
36. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:843–850.
37. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease-genetic and developmental origins. *Circ J.* 2014;78:1801–1807.
38. McBride KL, Garg V. Heredity of bicuspid aortic valve: Is family screening indicated? *Heart.* 2011;97:1193–1195.
39. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet.* 2013;14: 44.
40. Nus M, MacGrogan D, Martínez-Poveda B, Benito Y, Casanova JC, Fernández-Avilés F, et al. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPJK/CSL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1580–1588.
41. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341:1–7.
42. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. CHARGE Extracoronary Calcium Working Group: Genetic

associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503–512.

43. Mrsic Z, Hopkins SP, Antevil JL, Mullenix PS. Valvular heart disease. *Prim Care Clin Off Pract.* 2018;45:81–94.

44. Gardezi SKM, Myerson SG, Chambers J, Coffey S, d'Arcy J, Hobbs FDR, et al. Cardiac auscultation poorly predicts the presence of valvular heart disease in symptomatic primary care patients. *Heart.* 2018;104:1832–1835.

45. Evehorn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart.* 2013;99:396–400.

46. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation.* 2020;26:1670–1680.

47. Tay ELW, Ngiam JN, Kong WK, Poh K-K. Management of severe aortic stenosis: The Singapore and Asian perspective. *Singap Med J.* 2018;59:452–454.

48. Beydoun HA, Beydoun MA, Liang H, Dore GA, Shaked D, Zonderman AB, Eid SM. Sex, race, and socioeconomic disparities in patients with aortic stenosis (from a nationwide inpatient sample). *Am J Cardiol.* 2016;118:860–865.

49. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1851–1863.

50. Young MN, Inglessis I. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes, indications, complications, and innovations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19:81.

51. Vincent F, Ternacle J, Denimal T, Shen M, Redfors B, Delhaye C, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve stenosis. *Circulation.* 2021;143:1043–1061.

52. Kong WKF, Regeer MV, Poh KK, Yip JW, van Rosendaal PJ, et al. Inter-ethnic differences in valve morphology, valvular dysfunction, and aortopathy between Asian and European patients with bicuspid aortic valve. *Eur Heart J.* 2018;39:1308–1313.

53. Yamaura Y, Watanabe N, Shimaya M, Tomita Y, Fukaya T, Yoshida K. Impact of cumulative smoking exposure on subclinical degenerative aortic valve disease in apparently healthy male workers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008901.
54. Rassa A, Zahr F. Hypertension and aortic stenosis: a review. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14:6–14.
55. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107: djv008.
56. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007–1017.
57. Watkins DA, Roth GA. Global burden of rheumatic heart disease. *N Engl J Med*. 2018;378:e2.
58. Peters F, Karthikeyan G, Abrams J, Muhwava L, Zühlke L. Rheumatic heart disease: current status of diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10:305–315.
59. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713–722.
60. Katzenellenbogen JM, Bond-Smith D, Seth RJ, Dempsey K, Cannon J, Stacey I, et al. Contemporary incidence and prevalence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia using linked data: The case for policy change. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016851.
61. Bennett J, Zhang J, Leung W, Jack S, Oliver J, Webb, R et al. Rising ethnic inequalities in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, New Zealand, 2000–2018. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27:36–46.
62. Novaro GM, Houghtaling PL, Gillinov AM, Blackstone EH, Asher CR. Prevalence of mitral valve prolapse and congenital bicuspid aortic valves in black and white patients undergoing cardiac valve operations. *Am J Cardiol*. 2013;111:898–901.
63. Sakamoto S. Mitral valve prolapse. *Nippon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2005;63:1195–1200.
64. Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:43–51.

65. Miller MA, Dukkipati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic mitral valve prolapse: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2904–2914.
66. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, Marber M, Prendergast BD, Rajani R, Redwood SR. Secondary mitral regurgitation: Pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart*. 2020; 106:716–723.
67. D’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37:3515–3522.
68. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017;103:1696–1703.
69. Shu C, Chen S, Qin T, Fu Z, Sun T, Xie M, et al. Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei, China. *Sci Rep*. 2016;6:27253.
70. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic valve regurgitation: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43:315–334.
71. Kong WKF, Bax JJ, Michelena HI, Delgado V. Sex differences in bicuspid aortic valve disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:452–456.
72. Canciello G, Mancusi C, Izzo R, Morisco C, Strisciuglio T, Barbato E, et al. Determinants of aortic root dilatation over time in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1508–1514.
73. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Aortic regurgitation. *N Engl J Med*. 2004;351:1539–1546.
74. Vendramin I, Lechiancole A, Piani D, Sponga S, Di Nora C, Muser D, et al. An integrated approach for treatment of acute type a aortic dissection. *Medicina*. 2021;57:1155.
75. Celeng C, Kolossváry M, Kovács A, Molnár AÁ, Szilveszter B, Horváth T, et al. Aortic root dimensions are predominantly determined by genetic factors: A classical twin study. *Eur Radiol*. 2017;27:2419–2425.
76. Celeng C, Kolossváry M, Kovács A, Molnár AÁ, Szilveszter B, Horváth T, et al. Aortic root dimensions are predominantly determined by genetic factors: A classical twin study. *Eur Radiol* 2017;27:2419–2425.

77. Lorenzini M, Guha N, Davison JE, Pitcher A, Pandya B, Kemp H, et al. Isolated aortic root dilation in homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41:109–115.
78. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, Bondy CA. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1904–1909.
79. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:433–442.
80. Shariff M, Kumar A, Hirji SA, Majmundar M, Adalja D, Doshi R. Ten years mortality trends of tricuspid regurgitation in the United States, 2008 to 2018. *Am J Cardiol.* 2021;140:156–157.
81. Riesenhuber M, Spannauer A, Gwechenberger M, Pezawas T, Schukro C, Stix G, et al. Pacemaker lead-associated tricuspid regurgitation in patients with or without pre-existing right ventricular dilatation. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:884–894.
82. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. *Heart.* 2004;90:1224–1228.
83. Khan IA. Ebstein’s anomaly of the tricuspid valve with associated mitral valve prolapse. *Tex. Heart Inst J.* 2001;28:72.
84. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KMJ, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2331–2336.
85. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis. *Medicine.* 2017;96:e8392.
86. Hurrell H, Roberts-Thomson R, Prendergast BD. Non-infective endocarditis. *Heart.* 2020;106: 1023–1029.
87. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: A prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;41:2091.
88. Sendi P, Hasse B, Frank M, Flückiger U, Boggian K, Guery B, et al. Infective endocarditis: Prevention and antibiotic prophylaxis. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20473.

89. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A European experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:609–661.
90. Tribouilloy C, Bohbot Y, Kubala M, Ruschitzka F, Popescu B, Wendler O, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with multiple native valvular heart disease: A substudy of the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Eur Heart J.* 2022;43:2756–2766.
91. Unger P, Tribouilloy C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin.* 2020; 38:33–46.
92. Goncalves A, Marcos-Alberca P, Almeria C, Feltes G, Rodriguez E, Hernandez-Antolin RA, et al. Acute left ventricle diastolic function improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:790–797.
93. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:489–498.
94. Quesada R. The treatment of severe aortic stenosis in the presence of mitral regurgitation: there is much to be learned. *Revasc Med.* 2021;32:41–42.
95. Benfari G, Setti M, Nistri S, Fanti D, Maffei C, Tafciu E, et al. Relevance of functional mitral regurgitation in aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2020;136:115–121.
96. Arshad HB, Minhas AMK, Khan SU, Nasir K, Rao N, Thacker S, et al. National trends and outcomes of surgical aortic valve replacement with concomitant mitral valve surgery. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;40:13–19.
97. Barbanti M, Webb J, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after trans- catheter and surgical aortic valve replacement: Insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation.* 2013;128:2776–2784.
98. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Genereux P, Pierard LA, O’Gara PT, Bonow RO. Management of asymptomatic severe aortic stenosis: evolving concepts in timing of valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:481–493.