

## CAPÍTULO 13

### CONCEITOS FISIOPATOLÓGICOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOENÇA CARDÍACA VALVAR

Ale Saleh Khanjar;  
Ananda Sousa Silva;  
Bruna Laryssa Xavier Ricardo;  
Eduardo Galletti;  
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;  
Gerson Barbosa do Nascimento;  
Miguel Takao Yamawaki Murata;  
Tábata Tatiane Fernandes dos Santos

---

#### RESUMO

A doença cardíaca valvular (DCV) é causada por dano ou defeito em uma das quatro válvulas cardíacas, aórtica, mitral, tricúspide ou pulmonar. Os defeitos nessas válvulas podem ser congênitos ou adquiridos. Idade, sexo, uso de tabaco, hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes tipo II contribuem para o risco de doença. A DCV é um fenômeno comum no mundo desenvolvido, afetando uma grande proporção de adultos em graus variados de gravidade. Os avanços tecnológicos são atualmente fundamentais na identificação de defeitos cardíacos congênitos em bebês, aumentando assim a crescente população de DCV. Quase um terço dos idosos, por sua vez, apresenta evidência ecocardiográfica ou radiológica de esclerose calcificada da válvula aórtica. Embora a maioria dos pacientes tenha doença valvular estável, com prevalência crescente na população, a doença descompensada como resultado de doença valvular é cada vez mais reconhecida. Devido à melhoria dos resultados resultantes da cirurgia cardíaca e das terapias intervencionistas, o prognóstico da DCV melhorou nas últimas décadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doenças das valvas cardíacas; Valvas cardíacas; Implante de prótese de valva cardíaca; Estenose da valva aórtica; Valva tricúspide

#### 1. DOENÇA CARDÍACA VALVULAR (DCV)

A doença cardíaca valvular (DCV) é um importante problema de saúde que afeta principalmente os idosos, com uma prevalência de 2,5% somente nos Estados Unidos. Ela ocorre devido a defeitos congênitos ou por patologia adquirida. A doença valvar aórtica calcificada (DVAC) se manifesta,

a princípio, como esclerose valvar aórtica (EVA), que é um leve espessamento da valva, até se tornar estenose aórtica (EA), que resulta em comprometimento grave do movimento valvar<sup>1</sup>. Cada vez mais presente na população idosa, a DVAC tem atingido proporções epidêmicas, com quase um terço dos indivíduos com mais 65 anos apresentando evidências subclínicas, sob a forma de EVA. À medida que uma grande proporção da população mundial envelhece, espera-se que a prevalência de formas adquiridas de DCV aumente<sup>2</sup>.

Idade, sexo, uso de tabaco, hipercolesterolemia, doença cardíaca reumática e hipertensão são os fatores de risco mais significativos de DVAC adquirida. A DVAC congênita, por sua vez, resulta principalmente da expressão perturbada de genes envolvidos no desenvolvimento normal das válvulas cardíacas. As anomalias valvares congênitas correspondem a quase 50% dos casos de doença cardíaca congênita (DCC). Os avanços na identificação desse comprometimento e dos cuidados aos bebês com DCC têm se desenvolvido, aumentando assim a incidência das doenças valvares congênitas<sup>3</sup>. O diabetes tipo II é considerado um importante fator de risco para DVAC<sup>4</sup>. A patogênese da DVAC congênita e adquirida possivelmente resulta da interação de influências genéticas e ambientais, embora seus mecanismos precisos não sejam conhecidos<sup>3</sup>.

Embora a incidência de DCV seja alta, suas abordagens terapêuticas ainda são limitadas. A única abordagem clínica primária conhecida para reparo ou substituição valvar é a cirurgia<sup>5</sup>, sendo a troca da valva aórtica a segunda cirurgia cardíaca mais frequente depois da cirurgia de revascularização do miocárdio<sup>6</sup>. A DVAC avança para estenose aórtica (EA) calcificada – a forma mais grave da doença –, que é extremamente debilitante, afetando até 2% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade e exigindo intervenção cirúrgica para evitar a morte, uma vez que os sintomas se tornam evidentes<sup>7</sup>. Na maioria dos casos, a DVAC é diagnosticada por exame clínico, ecocardiografia e cateterismo cardíaco. Existem também muitos biomarcadores potenciais que fornecem informações clinicamente úteis sobre sua extensão, gravidade, progressão e prognóstico<sup>6</sup>.

## **2. ESTRUTURA E PATOGÊNESE**

As válvulas atrioventriculares – mitral e tricúspide – e as válvulas semilunares –aórtica e pulmonar – são dois tipos de válvulas cardíacas maduras. Essas válvulas consistem em uma camada externa de células endoteliais valvares (VEC) circundando três camadas de matriz extracelular, cada uma com função especializada e intercaladas com células intersticiais valvares (VIC)<sup>8</sup>. Alterações na funcionalidade e localização dos componentes da matriz levam potencialmente à DCV, uma vez que a organização adequada da matriz extracelular (MEC) é essencial para a manutenção da morfologia geral da válvula e da função valvar. As três camadas da MEC – colágenos, proteoglicanos e elastina – oferecem suporte biomecânico às

válvulas. Qualquer distúrbio nessas unidades morfológicas pode comprometer as complexas estruturas das válvulas, que abrem e fecham cerca de 100 mil vezes ao dia, com a finalidade de manter a direcionalidade adequada do fluxo sanguíneo pelas câmaras cardíacas<sup>9</sup>.

O endotélio protetor sobre a superfície dos folhetos valvares é formado pelos VEC, que se comunicam com os VIC na camada subjacente e regulam sua resposta a alterações no fluxo sanguíneo<sup>8</sup>. Causas genéticas ou adquiridas/ambientais que perturbam a organização e composição normal da MEC e a comunicação entre VEC e VIC alteram a mecânica valvar e interferem na função do folheto valvar, resultando em insuficiência cardíaca<sup>9</sup>.

### **3. HISTOPATOLOGIA DA DVAC**

A heterogeneidade histopatológica da DCAV envolve uma série de mecanismos dependentes de células, que regulam a carga de cálcio nos folhetos valvares<sup>10</sup>, assim como a participação de diferentes tipos de células, incluindo células intersticiais, endoteliais e condrócitos cardíacos, na biomineralização valvar<sup>11</sup>. Estudos histopatológicos identificaram a presença de nódulos calcificados compostos por fosfato de cálcio amorfo, sem qualquer organização em estruturas histológicas específicas. Nessas valvas afetadas – semelhantes à aterosclerose – foram encontrados sinais de inflamação e expressão da proteína morfogenética óssea-2<sup>10</sup>. Além disso, osso tecido e lamelar com produção de matriz osteoblástica e vascularização foi achado na calcificação de válvulas aórticas nativas<sup>12</sup>.

No processo patogênico de DCAV, o acúmulo de lipídios e matriz subendotelial na superfície ventricular da válvula, com deslocamento para baixo da lâmina elástica subjacente, é um dos primeiros eventos que ocorre após a disfunção das células endoteliais, enquanto depósitos subendoteliais semelhantes a placas ocorrem na superfície da válvula aórtica. Foi sugerido que os VEC podem contribuir para a calcificação dos tipos de células vasculares, em resposta a estímulos que promovem a calcificação arteriosclerótica<sup>13</sup>. Embora a contribuição da imunidade adquirida para a progressão da DCAV ainda não tenha sido determinada, dados indicam que uma resposta imune adaptativa é provavelmente ativada na DCAV, conforme populações de células T com memória efetora expandidas clonalmente são observadas na válvula e na circulação dos pacientes com (EA) calcificada grave<sup>14</sup>.

A deposição amorfa de fosfato de cálcio tem início com um padrão pontilhado na interface fibrosa e a expansão fibrogordurosa da válvula esponjosa. Esses depósitos de cálcio se formam a partir da deposição mineral epitaxial, que inclui cristais de colesterol, fibras de colágeno e elastina fragmentadas<sup>15</sup>. A coexpressão de colágeno e fosfatase alcalina, que no ambiente rico em elastina pode desencadear mineralização, foi demonstrada em DCAV por microscopia eletrônica. 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 à deposição mineral nucleada, enquanto a ausência de inibidores de mineralização, como pirofosfato, fosfoesteopontina, e a fetuína pode promover ainda mais a deposição de cálcio<sup>16</sup>.

Após o início da deposição mineral, no entanto, as células osteoprogenitoras circulantes, derivadas da linhagem de células mieloides, chegam ao local e desempenham um papel importante nos estágios subsequentes da resposta à doença. Essas células provavelmente se originam da medula óssea, sendo a presença de células COP de colágeno tipo I (+) CD45 (+) em válvulas detectada nas fases fibroproliferativa e de neovascularização da doença e células CD45 (+) observadas em segmentos valvares ossificantes e não ossificantes. As células calcificantes mieloides circulantes, que são positivas para fosfatase alcalina e osteocalcina, estão elevadas em pacientes com diabetes tipo II e podem contribuir para o aumento da incidência de DCAV nesses pacientes<sup>17</sup>.

#### **4. INFLAMAÇÃO E ATIVAÇÃO PATOGENICA DA DCAV**

Considera-se que a inflamação desempenha um papel significativo em muitos tipos de calcificação macrovascular, incluindo DCAV. Vários fatores associados à inflamação, incluindo fator de necrose tumoral, interleucina 1- $\beta$ , produtos finais de glicosilação avançada e colesterol oxidado de lipoproteína de baixa densidade (LDL-ox), ativam a biomineralização vascular e os processos de sinalização osteogênica vascular. Respostas fibrocalcificadas agravadas foram observadas na DCAV e associadas com níveis aumentados de LDL-ox<sup>18</sup>.

Ao utilizar estudos histológicos em amostras humanas e modelos de rato, Miller et al<sup>19</sup> demonstraram que as espécies reativas de oxigênio (ROS), especificamente o peróxido de hidrogênio, exercem um papel pró-osteogênico e patogênico na DCAV e que vários mecanismos enzimáticos que contrariam o estresse oxidativo são regulados negativamente nas válvulas durante sua patogênese. Também foi observado que o peróxido de hidrogênio ativa o fator de transcrição 2 osteogênico Cbfa1/runt (Runx2) e as vias de sinalização Msx2/Wnt para promover a mineralização, sendo essas vias ativadas na calcificação das válvulas aórticas humanas.

#### **5. GENÉTICA DA DCAV**

Os avanços nas tecnologias genômicas permitiram identificar vários genes que contribuem para o desenvolvimento e a função normais das quatro válvulas cardíacas e muitas anomalias genéticas em alguns desses genes na forma congênita de DCAV. As anomalias valvares congênitas mais comuns são a válvula aórtica bicúspide (VAB) e o prolapso da válvula mitral (PVM). Estima-se que a VAB tenha uma prevalência de 1 a 2%<sup>20</sup>.

A válvula aórtica normal se desenvolve até que haja três cúspides, enquanto na doença por VAB há uma fusão de dois dos folhetos durante o desenvolvimento, levando a morbidade significativa principalmente por meio da calcificação da válvula. Membro da via de sinalização Notch, o NOTCH1 foi um dos primeiros genes mutados identificados no VAB, sendo a via de sinalização Jagged/Notch, que desempenha um papel importante na formação óssea, também central para a morfogênese valvar e DCAV. Mutações heterozigóticas de perda de função NOTCH1 se segregam com a doença em famílias com VAB autossômica dominante<sup>21</sup>.

A PVM, por sua vez, afeta 2 a 3% da população e se manifesta a partir do deslocamento sistólico de um folheto espessado da válvula mitral para o átrio esquerdo. Essa condição é normalmente observada em adultos e muitas vezes associada à degeneração fibromixomatosa dos folhetos, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e endocardite infecciosa. Foi sugerido o envolvimento do fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), necessário para a remodelação e manutenção da válvula mitral, na patogênese da PVM<sup>22</sup>.

TGF- $\beta$ , proteínas morfogenéticas ósseas e Wnt – que atuam via sinalização através de complexos proteínas-receptores relacionados aos receptores 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 genômica que incluiu pacientes com DCAV e calcificação do anel mitral revelaram a existência de um polimorfismo de nucleotídeo único no locus da lipoproteína (a) somente em pacientes com DCAV<sup>23</sup>.

## **6. EPIDEMIOLOGIA DA DCV**

### **6.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL E DCV**

A fibrilação atrial pode ocorrer independentemente da doença valvar. Um coração acometido pela fibrilação atrial é fenotipicamente caracterizado por átrios maiores, maior resistência vascular pulmonar, insuficiência cardíaca direita, menor fluxo direto, menor reserva de débito cardíaco e maior restrição pericárdica, que, conjuntamente contribuem para resultados adversos. A fibrilação atrial também pode levar à regurgitação funcional das válvulas mitral e tricúspide, que às vezes pode ser revertida pela restauração do ritmo sinusal. Além disso, compartilha fatores de risco cardiovasculares comuns envolvidos na doença valvar degenerativa, incluindo idade avançada, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia<sup>24</sup>.

A fibrilação atrial também pode ser uma consequência de doença valvar, devido à sobrecarga de pressão e/ou volume. Assim, sua prevalência na doença valvar reumática ou não reumática é muito alta, especialmente entre aqueles com doença valvar moderada a grave. As complicações coexistentes em pacientes com doença valvar incluem risco aumentado de

acidente vascular cerebral (AVC) e embolização sistêmica, assim como risco aumentado de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Embora quaisquer formas de doença valvar apresentem piores resultados quando coexistentes com fibrilação atrial, a associação de maior risco de tromboembolismo e mortalidade é significativa para EA, em comparação com pacientes com fibrilação atrial sem doença valvar<sup>25</sup>.

As mortes notificadas por doença valvular degenerativa em países desenvolvidos são atribuídas mais frequentemente à EA do que a qualquer outra doença valvular, enquanto a estenose mitral reumática predomina em países em desenvolvimento<sup>26</sup>. Embora o subtratamento da doença valvar esteja sendo abordado pela dispersão das terapias valvares transcater, os pacientes com fibrilação atrial coexistente continuam a apresentar resultados ruins em comparação com indivíduos sem a doença<sup>27</sup>.

A fibrilação atrial de início recente, após intervenção valvar, indica pior prognóstico do que a pré-existente, devido às dificuldades em iniciar e manter terapias direcionadas ao controle da frequência ou ritmo ou anticoagulação, dada a natureza complexa desses pacientes<sup>28</sup>. Apesar da evidência de maior risco associado à doença valvular não tratada quando coexistente com fibrilação atrial, a fibrilação atrial ainda não foi mencionada como um fator importante no momento da intervenção pelas diretrizes sobre o tratamento da doença valvular<sup>29,30</sup>.

## **6.2 DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA (DCR)**

Consequência da febre reumática (FR), causada por infecção de garganta por estreptococos do grupo A, a DCR é uma doença evitável, mas permanece endêmica nos países em desenvolvimento e entre populações marginalizadas em países desenvolvidos, embora tenha sido registrada uma redução significativa na incidência e prevalência nesses locais. Globalmente, a DCR afeta quase 40 milhões de pessoas e está associada a 300 mil mortes por ano<sup>31</sup>.

Os fatores de risco para infecções por estreptococos do grupo A com elevada incidência incluem pobreza e acesso limitado aos cuidados de saúde. As melhorias no estatuto socioeconômico e no acesso a cuidados de saúde adequados, que reduzem o risco de transmissão e infecção por estreptococos do grupo A, assim como o reconhecimento e tratamento precoce dessas infecções, reduzem a incidência de FR e são a base das estratégias de prevenção primária<sup>32</sup>. Uma vacina contra o estreptococo do grupo A está em desenvolvimento e reduziria a carga de FR e DCR. A prevenção secundária, que visa prevenir a recorrência de FR e a progressão da DCR estabelecida, é obtida pela penicilina G benzatina, administrada por via intramuscular a cada 3 ou 4 semanas, mas o acesso a este medicamento tem sido muito difícil em áreas endêmicas, devido em parte à sua oferta diminuída<sup>33</sup>.

A valvoplastia mitral por balão e o reparo/substituição da válvula são necessários para DCR grave sintomática, mas para essas intervenções os

recursos onde a FR e a DCR são endêmicas também são escassos. A estenose mitral reumática é a doença valvar subjacente mais comum em pacientes de países em desenvolvimento com fibrilação atrial. Pacientes com estenose reumática da válvula mitral moderada a grave foram excluídos dos ensaios clínicos que examinaram a eficácia dos anticoagulantes orais diretos. O uso de antagonistas da vitamina K entre pacientes de países em desenvolvimento com DCR é baixo e difícil de manter dentro da faixa terapêutica, complicando a história natural da DCR com risco aumentado de AVC e morte prematura em pacientes jovens, incluindo aqueles em idade fértil<sup>34</sup>.

Dados retrospectivos não randomizados indicam que os anticoagulantes orais diretos são promissores na prevenção de embolização sistêmica e AVC em comparação com a varfarina e estão associados a baixas taxas de sangramento intracraniano<sup>35</sup>.

## **7. FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DA REGURGITAÇÃO MITRAL SECUNDÁRIA (RMS)**

Nos últimos anos, uma maior compreensão da fisiopatologia e da história natural da RMS foi registrada, assim como a evolução das tecnologias de reparo cirúrgico e percutâneo. Dados de um estudo comunitário mostram que a RMS foi responsável por 65% dos casos diagnosticados de regurgitação da válvula mitral (RVM)<sup>36</sup>. Tradicionalmente, a RMS é considerada uma doença do ventrículo esquerdo (VE), com anormalidades regionais da contratilidade parietal, levando à amarração do movimento dos folhetos e à coaptação incompleta em pacientes com folhetos da válvula mitral normais ou quase normais. Isso, no entanto, é mais complexo devido à sua heterogeneidade. Em uma extremidade do espectro está a RMS com dilatação do VE levando à distorção global da função do aparelho valvar mitral e, principalmente, à dilatação anular. Nesse caso, o objetivo principal da terapia é abordar a disfunção do VE e reduzir o tamanho do VE<sup>37,38</sup>.

Por outro lado, os processos patológicos que afetam o miocárdio ventricular podem envolver desproporcionalmente segmentos que sustentam o aparelho valvar mitral, causando amarração dos folhetos e subsequente espessamento e disfunção dos folhetos, ocasionado uma RMS terciária<sup>37,38</sup>. Isto fornece uma justificativa para abordagens mecânicas para reduzir a gravidade da RMS. Em um estudo recente, a extensão da cicatriz e da fibrose foi independentemente preditiva de um prognóstico adverso de RMS (mortalidade por todas as causas, implantação de dispositivo de assistência do VE ou transplante cardíaco). A RMS pode impactar o prognóstico como um substituto da gravidade da dilatação e disfunção do VE<sup>38</sup>.

Além disso, uma RMS mais grave pode causar disfunção VE mais grave. Como exemplo, o ensaio SAVE em sobreviventes de infarto do miocárdio (IM) demonstrou que mesmo baixos graus de RMS exerceram impacto negativo e significativo no prognóstico, possivelmente como um

marcador precoce de remodelação do VE<sup>39</sup>. Em outro estudo foi constatado que a gravidade da RMS é determinada pelo volume regurgitante e pela área efetiva do orifício, o que teve um impacto negativo substancial na mortalidade<sup>40</sup>.

Do ponto de vista terapêutico, o fato de a disfunção do VE (global e regional) ser considerada componente integral da RMS, ela deve ser tratada por abordagens farmacológicas determinadas pelas diretrizes e possivelmente com terapia de ressincronização cardíaca em pacientes selecionados<sup>41</sup>. Em pacientes com doença arterial coronariana, a revascularização isolada teve um efeito inconsistente na gravidade da IM. Em pacientes com RMS submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), a realização do procedimento isolado ou com plastia ou substituição da valva mitral não foi completamente resolvida, principalmente nos indivíduos sem sintomas de insuficiência cardíaca. O estudo Cardiothoracic Surgical Network – realizado com 301 pacientes – não encontrou nenhuma diferença nos resultados hemodinâmicos substitutos em 2 anos em pacientes submetidos a enxerto de bypass de artéria coronária (CABG) isoladamente versus CABG mais reparo mitral<sup>42</sup>.

Esses resultados podem ser, em parte, devido à relativa falta de durabilidade do reparo da valva mitral em pacientes com RMS, que é inferior à durabilidade em pacientes com RVM decorrente de doença degenerativa. Dados de um ensaio randomizado demonstraram superioridade da substituição da valva mitral versus reparo em pacientes submetidos a CRM, tanto em relação à recorrência de RVM quanto em desfechos clínicos rígidos<sup>43</sup>.

Em pacientes com RMS – não considerada a causa dos sintomas – submetidos a CABG, as opções incluem CABG isoladamente; CABG e reparo da valva mitral ou preferencialmente substituição; ou CABG isoladamente, seguida de observação cuidadosa com a opção de procedimento percutâneo, caso a RVM não melhore com cirurgia. Em pacientes com RMS sintomática, é importante considerar se os sintomas são secundários à congestão ou secundária a um baixo débito cardíaco (fadiga) como consequência da gravidade da disfunção, remodelação e cicatrizes do VE, e se o grau de RVM é proporcional ou desproporcional à extensão da dilatação do VE<sup>44</sup>.

A preocupação com as consequências hemodinâmicas da fibrilação atrial se concentrou, a princípio, no transporte atrial, na remodelação elétrica e anatômica atrial, no impacto da taquicardia e na irregularidade do pulso na função ventricular, na remodelação e na ativação neuro-hormonal<sup>45</sup>. Mais recentemente, foi reconhecida a importância do impacto da fibrilação atrial no aumento atrial e na dilatação anular como causa de RVM e regurgitação da válvula tricúspide (RT) funcionais. Em estudo, Gertz et al<sup>46</sup> avaliaram pacientes com fibrilação atrial e observaram que a restauração do ritmo sinusal por ablação por cateter estava associada a uma redução na gravidade da SMR.



O apoio adicional dos efeitos favoráveis do ritmo sinusal na RMS foi publicado no estudo de Soulat-Dufour et al<sup>47</sup>. No estudo COAPT, por sua vez, os pacientes com histórico de fibrilação atrial apresentavam um átrio esquerdo maior, além de áreas efetivas do orifício de regurgitação da válvula mitral, uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) mais alta e volumes menores do VE, sugerindo uma contribuição mecanicista atrial para a RMS<sup>48</sup>.

## **8. ABORDAGENS INTERVENCIONAIS PARA DOENÇA DA VALVA MITRAL (DVM)**

A RVM é dividida em etiologias primárias e secundárias, que são significativas na decisão do tratamento ideal. A doença valvar mitral primária inclui etiologias degenerativas, como deficiência fibroelástica e prolapso da valva mitral, mais registradas em países desenvolvidos, enquanto a doença valvar mitral reumática é mais comum em países em desenvolvimento. Endocardite e valvopatia mitral calcificada são outras causas importantes de valvopatia mitral primária. O reparo cirúrgico da valva mitral é a intervenção de escolha para pacientes com IM primário grave, que apresentam anatomia valvar mitral adequada. Porém, muitos pacientes não possuem anatomia adequada para reparo ou apresentam risco aumentado de mortalidade para cirurgia cardíaca devido à idade, comorbidades ou impedimentos técnicos. Para esses pacientes, um número crescente de terapias transcatereter está sendo usado para tratar uma ampla gama de doenças da válvula mitral<sup>49</sup>.

### **8.1 REPARO BORDA A BORDA**

O reparo transcatereter de borda a borda (transcatheter edge-to-edge repair, TEER) com o dispositivo MitraClip é a intervenção mitral transcatereter mais amplamente utilizada, com um papel estabelecido no tratamento de pacientes com RVM primária e com risco cirúrgico aumentado<sup>49,50</sup>. Estudos em andamento determinarão o papel do dispositivo Pascal mais recente como alternativa ao MitraClip para TEER da válvula mitral. As incertezas atuais relacionadas ao método TEER incluem sua durabilidade a longo prazo e estratégias transcatereter ideais para tratar a RvM recorrente após o procedimento. Embora o MitraClip também esteja aprovado para o tratamento de RMS, ainda existem questões relativas à seleção ideal de pacientes para TEER nesse caso, conforme demonstrado pelos resultados contrastantes dos ensaios COAPT e MITRA-FR<sup>48</sup>.

### **8.2 REPARO DE CORDAS**

Outra técnica para reparo da válvula mitral transcatereter é o reparo de cordas, atualmente avaliado em um ensaio clínico de procedimento transapical com coração batendo para o tratamento da anatomia da cúspide P2 instável da válvula mitral<sup>52</sup>. Outros novos dispositivos transcatereter de

reparo de cordas administrados por meio de uma abordagem transeptal percutânea estão em estágios iniciais de investigação. As vantagens potenciais do reparo cordal transcater em relação ao TEER incluem menos indução de estenose mitral, devido à redução na área do orifício, e aplicação mais fácil do implante mitral transcater em pacientes que desenvolvem RVM recorrente, decorrente da ausência de um obstáculo de ponte tecidual<sup>53</sup>.

### **8.3 IMPLANTE TRANSCATER DE VÁLVULA MITRAL**

O implante transcater de válvula mitral é uma estratégia de tratamento nova e minimamente invasiva para pacientes com doença valvar mitral grave, com alto risco de cirurgia, assim como em pacientes com estenose mitral calcificada ocasionada pela calcificação do anel mitral. Válvulas para pacientes com biopróteses mitrais degeneradas, após o refinamento inicial do procedimento, se tornaram um procedimento seguro e eficaz, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA)<sup>54,55</sup>.

A implantação transeptal de válvulas transcater expansíveis por balão em anéis mitrais e calcificação anular mitral grave ainda está sob investigação e foi avaliada em um ensaio clínico prospectivo, com taxas de sucesso de procedimento favoráveis, levando à aprovação da FDA da válvula mitral em anel<sup>56,57</sup>. Estratégias para reduzir o risco de obstrução da via de saída do VE, incluindo análise detalhada da tomografia computadorizada (TC) cardíaca, ablação preemptiva do septo com álcool para ampliar a via de saída do VE e laceração do folheto mitral anterior, ampliaram a aplicabilidade para mais pacientes e aumentaram o sucesso do procedimento<sup>58,59</sup>.

O estudo prospectivo MITRAL II está atualmente recrutando pacientes com doença valvar mitral grave ocasionada pela calcificação do anel mitral, para tratamento com implantação transeptal de válvulas expansíveis por balão com as técnicas mais recentes e fornecerá informações importantes sobre o papel futuro dessa terapia em evolução<sup>58,59</sup>.

Sistemas dedicados de implantação de válvula mitral transcater também estão hoje sendo investigados para pacientes com doença valvar mitral grave e alto risco de cirurgia depois que estudos iniciais mostraram a viabilidade e resultados iniciais favoráveis do sistema transapical autoexpansível Tendyne<sup>60</sup>, o sistema transeptal autoexpansível Intrepid<sup>61</sup>, e a doca helicoidal com sistema SAPIEN M3 expansível por balão<sup>62</sup>. Os principais desafios incluem o grande número de comorbidades nesta população, a anatomia variável da valva mitral e um elevado número de pacientes que acabam não sendo candidatos a esses estudos seletivos<sup>60-62</sup>.

## **9. INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA (ES)**

### **9.1 IMPLANTE DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER**

Desde o procedimento humano inicial, há 20 anos, o implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI) passou por um desenvolvimento rigoroso – por meio de uma colaboração interdisciplinar e ensaios clínicos randomizados – para se tornar um procedimento comum e uma terapia altamente eficaz. Estudos iniciais de TAVI em pacientes com risco alto ou proibitivo para cirurgia estabeleceram a viabilidade do procedimento, mas identificaram áreas para melhoria, incluindo vazamento paravalvar (LPV) e risco de complicações vasculares<sup>63</sup>.

Essas complicações são agora incomuns com TAVI, devidos às melhorias na tecnologia do dispositivo, na técnica de procedimento, no planejamento baseado em TC e na seleção de pacientes, além da aplicação em populações de menor risco. O TAVI é agora considerado uma terapia de primeira linha para pacientes com EA com risco intermediário ou maior de substituição cirúrgica da valva aórtica<sup>30</sup>.

Em ensaios randomizados de pacientes com EA grave com baixo risco de cirurgia, o TAVI foi associado a um menor risco de mortalidade ou AVC em 30 dias e 1 ano, embora com taxas mais altas de alterações do sistema de condução e LPV em comparação com a cirurgia<sup>64,65</sup>. O TAVI também é agora recomendado como uma indicação de classe I nas recentes diretrizes de doença cardíaca valvar da AHA/American College of Cardiology (ACC) para pacientes com EA que apresentam baixo risco de substituição cirúrgica da valva aórtica e são candidatos apropriados para uma prótese biológica, com expectativa de vida de 20 anos ou menos<sup>29</sup>.

Mesmo em meio a esses resultados benéficos, ainda existem várias áreas de incerteza no manejo de pacientes com TAVI, incluindo a durabilidade a longo prazo do implante, regimes antiplaquetários e anticoagulantes ideais após o procedimento, identificação de pacientes que se beneficiarão de um marcapasso permanente, estratégias para reduzir o risco associado, e o papel da proteção embólica cerebral durante seu uso. Estudos iniciais sugerem que o uso de válvula para TAVI é viável e seguro na maioria dos pacientes, embora sejam necessários estudos maiores<sup>66</sup>.

### **9.2 ESTENOSE AÓRTICA MODERADA**

A EA moderada tem sido tradicionalmente associada ao aumento do risco de mortalidade, intermediário entre aquele associado à EA leve e grave. Este risco aumentado de mortalidade tem sido associado à progressão para o estágio grave, com resultante sobrecarga de pressão grave, que supera a remodelação cardíaca compensatória e resulta em sintomas ou disfunção sistólica do VE, necessitando de substituição imediata da válvula aórtica. Dados recentes na prática contemporânea sugerem prognóstico desfavorável

em pacientes com EA moderada<sup>67</sup>. Alguns dados sugerem uma mortalidade igualmente elevada associada à EA moderada e grave quando não tratada, sem deixar claro se o aumento da mortalidade estava relacionado com comorbidades<sup>68</sup>.

Pesquisas em andamento sobre avaliação de risco em pacientes com EA moderada mostram uma associação independente com aumento da mortalidade, mesmo sem progressão para EA grave (54). O aumento da mortalidade tem sido associado à redução da FEVE (<50%), disfunção diastólica, insuficiência cardíaca clínica, tensão global anormal do VE (57) e elevação do peptídeo natriurético pró-tipo B no terminal N. Ensaios clínicos estão em andamento examinando o uso do TAVI versus terapia médica orientada por diretrizes em pacientes com EA moderada sintomática<sup>69-71</sup>.

### 9.3 ESTENOSE AÓRTICA DE BAIXO GRADIENTE

Os determinantes básicos do gradiente médio por meio da valva aórtica são a área e o fluxo direto. Uma pequena área valvar aórtica ( $\leq 1 \text{ cm}^2$ ), associada a baixo gradiente (<40 mm Hg) e pico de velocidade (<4 m/seg), define a estenose aórtica de baixo gradiente (LGAS)<sup>72</sup>. A LGAS normalmente ocorre como resultado de baixo fluxo direto, indicando que não há erro nas medições ou alta pós-carga transvalvar, ou seja, hipertensão sistêmica<sup>73</sup>. Qualquer condição que resulte em baixo fluxo direto pode resultar em LGAS. O tratamento da hipertensão sistêmica na LGAS está associado a uma redução nas pressões de enchimento do VE e ao aumento do fluxo direto, sendo orientado como um passo importante no manejo. O índice de volume sistólico <35 mL/m<sup>2</sup> é considerado baixo fluxo direto e  $\geq 35 \text{ mL/m}^2$  fluxo direto normal, embora estudos revelem que o risco aumenta mesmo em um limiar <43 mL/m<sup>2</sup><sup>74,75</sup>.

A definição atual de fluxo direto também é dificultada por não considerar a vazão direta (mililitros por segundo), podendo influenciar o gradiente médio<sup>76</sup>. As combinações de índice de volume sistólico e taxa de fluxo direto que devem resultar em gradiente médio  $\geq 40 \text{ mm Hg}$  ou velocidade de pico  $\geq 4 \text{ m/seg}$  – estenose aórtica de alto gradiente (EAHG) – quando a área valvar aórtica é <1 cm<sup>2</sup> ainda não foram definidas. A LGAS está associada a resultados ruins em comparação à EAHG, mesmo após a troca da valva aórtica, sendo o baixo fluxo direto um determinante independente do aumento do risco de mortalidade. Os piores resultados na LGAS, mesmo quando a FEVE está preservada, estão relacionados à alta prevalência de fibrilação atrial<sup>76</sup>.

A LGAS associada à fibrilação atrial demonstra resultados marcadamente ruins em comparação com LGAS associado ao ritmo sinusal. Algumas das razões para isso são<sup>77</sup>:

- subestimação da gravidade da EA quando a EA é avaliada durante fibrilação atrial, devido ao baixo fluxo direto;

- atraso no reconhecimento ou diagnóstico de EA grave;
- taxas mais baixas de encaminhamento para substituição da valva aórtica devido à gravidade subestimada da EA, já que os sintomas são atribuídos à fibrilação atrial; e
- encaminhamento tardio para substituição da valva aórtica, mesmo na atualidade com o uso generalizado de terapias valvares transcater.

Além disso, o diagnóstico oportuno de EA grave é dificultado pela confiança na média, em vez do gradiente médio mais alto, e o limiar de 40 mm Hg é considerado muito alto para pacientes com fibrilação atrial<sup>77</sup>.

#### **9.4 DOENÇA DA VALVA AÓRTICA BICÚSPIDE**

A doença VAB é a doença cardíaca congênita mais comum, afetando 1 a 2% da população em geral. Os determinantes genéticos da VAB também contribuem para a aortopatia, presente em 50% dos pacientes com doença por VAB e caracterizada pela integridade estrutural e elasticidade reduzidas da parede aórtica<sup>78</sup>. Estenose ou regurgitação progredida também contribuem para a dilatação da aorta<sup>79,80</sup>. A fusão das cúspides coronárias direita e esquerda, seguida pela fusão das cúspides direita e não coronária, são os fenótipos mais comuns. A classificação e nomenclatura de consenso internacional de referência para doença por VAB e aortopatia associada – estabelecendo padrões com finalidades clínicas, cirúrgicas, intervencionistas e de pesquisa – reconhecem o VAB fundido, o VAB parcialmente fundido dentro de três seios distinguíveis e o fenótipo VAB de dois seios sem cúspide fusão ou rafe<sup>81</sup>.

A simetria da VAB fundida – definida pelo ângulo entre as comissuras da cúspide não fundida – passou a ser considerada um fator importante quando ocorre o reparo valvar<sup>82</sup>. Os três fenótipos de aortopatia reconhecidos incluem aorta ascendente, raiz e estendida (raiz, ascendente e arco)<sup>81</sup>. A coarctação da aorta também está associada à doença VAB. A sequela mais comum da doença por VAB é a estenose, mas a regurgitação e a endocardite também são complicações relacionadas. A dissecação aórtica é uma complicação menos comum, mas temida<sup>83</sup>.

O risco de dissecação aórtica é aumentado em pacientes com fenótipo radicular de dilatação da aorta, regurgitação aórtica grave, coarctação aórtica, hipertensão não controlada, histórico familiar de doenças da aorta, aumento do diâmetro da aorta >3 mm/ano ou síndrome genética do tecido conjuntivo, como Turner, Marfan ou síndrome de Loeys-Dietz<sup>84</sup>. O AVC embólico e a embolização sistêmica da VAB calcificada são complicações menos abordadas, que merecem uma investigação mais aprofundada<sup>85</sup>. O papel do TAVI na EA bicúspide, por sua vez, ainda está em evolução. Embora estudos observacionais tenham sugerido resultados favoráveis em pacientes

altamente selecionados, faltam ensaios randomizados avaliando TAVI versus cirurgia nesta população<sup>68</sup>.

## **10. REGURGITAÇÃO DA VÁLVULA TRICÚSPIDE (RVT)**

### **10.1 MOMENTO DA INTERVENÇÃO**

Há um interesse crescente no tratamento da RVT, com dados cumulativos estabelecendo uma associação independente da RVT primária ou secundária com o aumento da morbidade e mortalidade. As diretrizes atuais recomendam a intervenção da válvula tricúspide na RVT primária quando sintomática ou quando há pelo menos dilatação progressiva do ventrículo direito (VD) ou disfunção sistólica, ou quando há RVT significativa ou dilatação do anel tricúspide na cirurgia cardíaca aberta para doença cardíaca esquerda<sup>29,30</sup>.

Quando isolada, a RVT sintomática geralmente responde à terapia médica, e os limiares precisos de dilatação do VD ou disfunção sistólica – que deveriam desencadear a cirurgia da valva tricúspide – ainda não estão bem definidos, levando ao encaminhamento tardio para intervenção cirúrgica quando a insuficiência cardíaca direita se torna refratária e coexistem insuficiência renal e desenvolvimento de doença hepática. Isto, por sua vez, está associado a alta morbidade e mortalidade operatória e pós-operatória<sup>86</sup>, embora alguns estudos mostrem melhor risco operatório ao longo do tempo e melhores resultados pós-operatórios em pacientes cuidadosamente selecionados e submetidos à cirurgia em centros experientes<sup>87</sup>.

A RVT permanece subtratada e a tendência de aumento na cirurgia da válvula tricúspide para RVT, especialmente reparo, também tem sido associada ao aumento da idade do paciente e às comorbidades no momento da cirurgia<sup>88</sup>. Esses fatores podem explicar por que alguns estudos não mostram nenhum benefício na intervenção da válvula tricúspide<sup>89</sup>. Medidas quantitativas mais precisas do tamanho do VD e da função sistólica – como, por exemplo, ecocardiografia 3D ou ressonância magnética cardíaca – e a identificação de gatilhos precoces de cirurgia da válvula tricúspide para RVT, com o objetivo de melhorar os resultados, estão sendo investigadas<sup>90</sup>.

### **10.2 ABORDAGENS INTERVENCIONISTAS**

Apenas 10% dos pacientes com RVT sintomática grave são submetidos a tratamento cirúrgico, enquanto a maioria é tratada apenas com terapia diurética<sup>90</sup>. Devido ao impacto adverso da RVT grave na qualidade de vida e na sobrevivência, e ao grau extremo de RVT observado em uma grande proporção de pacientes, existe uma grande necessidade de terapias transcaterter minimamente invasivas. O procedimento valve-in-valve (VIV) tricúspide para pacientes com bioprótese degenerada é agora

realizado rotineiramente com altas taxas de sucesso, utilizando válvulas transcater expansíveis por balão<sup>91</sup>.

Porém, os pacientes com RVT grave constituem um grupo grande e heterogêneo com diferentes mecanismos de RVT, incluindo RVT primária decorrente de folhetos mixomatosos ou danos aos folhetos por outras causas; RVT secundária ocasionada pela dilatação anular de fibrilação atrial crônica e/ou disfunção do VD; e RVT secundária por hipertensão pulmonar crônica relacionada à cardiopatia esquerda. Várias terapias transcater estão sendo estudadas, incluindo o reparo de folhetos de ponta a ponta com os dispositivos MitraClip e Pascal, que demonstraram segurança e eficácia favoráveis na redução da gravidade da RVT em dois ou mais graus na maioria dos pacientes<sup>92,93</sup>.

Terapias promissoras adicionais incluem implantação transcater de válvula tricúspide. A válvula EVOQUE de administração transfemoral autoexpansível, por exemplo, demonstrou alta segurança e eficácia do procedimento na abolição da RVT em uma experiência inicial<sup>94</sup>. Outros dispositivos também se mostraram promissores em estudos iniciais, incluindo o dispositivo de anuloplastia percutânea Cardioband<sup>95</sup> e a válvula NAVIGATE<sup>96</sup>.

## **11. REGURGITAÇÃO PARAVALVULAR OU PARAVALVULAR LEAK (PVL)**

A PVL é uma condição que afeta válvulas protéticas caracterizada por regurgitação de sangue ao redor da prótese. Em válvulas protéticas cirúrgicas, pode resultar de friabilidade tecidual em condições como endocardite e uso de esteroides, ou de calcificação anular. A PVL afeta 2 a 10% das próteses valvares aórticas e 7 a 17% das próteses valvares mitrais<sup>97</sup>. No TAVI, as taxas de PVL diminuíram drasticamente nos últimos 10 anos, devido a melhorias na tecnologia dos dispositivos e nas técnicas de dimensionamento baseadas em TC. Nos estudos de TAVI de baixo risco, as taxas de PVL leve e moderada ou maior foram de 36% e 3,5%, respectivamente, com uso da CoreValve autoexpansível e 29% e 0,8%, respectivamente, para a válvula SAPIEN 3 expansível por balão<sup>64,65</sup>.

O desenvolvimento adicional da válvula SAPIEN 3 para um dispositivo de quarta geração – com a adição de uma saia de vedação externa melhorada – reduziu ainda mais a PVL, com a taxa de PVL leve em 11%<sup>98</sup>. A PVL moderada ou grave pode resultar em sintomas de insuficiência cardíaca, enquanto qualquer grau de PVL pode ocasionar anemia hemolítica decorrente de danos mecânicos aos glóbulos vermelhos pelas forças de cisalhamento. As diretrizes para doenças cardíacas valvares da AHA/ACC recomendam o fechamento percutâneo da PVL para pacientes que apresentam sintomas relacionados à PVL, anatomia adequada e alto risco para cirurgia cardíaca<sup>29</sup>.

O fechamento percutâneo da PVL é mais frequentemente realizado com o uso de uma técnica transeptal anterógrada para PVL mitral e uma abordagem retroaórtica para PVL aórtica, com taxas de procedimento bem-sucedido de 80 a 90% na redução da regurgitação para leve ou menos em casos selecionados<sup>99</sup>. O fechamento transcater da PVL após TAVI também pode ser realizado com uma taxa de melhoria comparável<sup>100</sup>.

O fechamento transcater bem-sucedido da PVL está relacionada a uma melhor sobrevida em comparação com a redução malsucedida<sup>101</sup>. Para pacientes com anatomia abaixo do ideal ou com tentativas anteriores malsucedidas de fechamento transcater, o manejo cirúrgico da PVL tem uma alta taxa de sucesso técnico em centros experientes, embora acarrete um risco maior de mortalidade e eventos adversos<sup>102</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, 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(16):1783-1791.
2. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: The next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91-93.
3. Mongeon FP, Asgar A, Miro J, Poirier N, Khairy P. Recent advances in adult congenital heart disease. *Circ J*. 2011;75(9):2287-2295.
4. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, Bertoni AG, Budoff MJ, O'Brien KD. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113(17):2113-2119.
5. Itagaki S, Adams DH, Anyanwu AC. Triggers for surgical referral in degenerative mitral valve regurgitation. *Circ J*. 2013;77(1):28-34.
6. 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(4):441-452.
7. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: Not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart*. 2005;91(11):1389-1393.
8. 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.



9. 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(11):1431-1438.
10. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522-1528.
11. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, Nicholas SB, Yao Y. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2011;108(4):446-457.
12. 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(5):996-1009.
13. 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 USA.* 2011;108(50):19943-19948.
14. Winchester R, Wiesendanger M, O'Brien W, Zhang HZ, Maurer MS, Gillam LD, Schwartz A, Marboe C, Stewart AS. Circulating activated and effector memory T cells are associated with calcification and clonal expansions in bicuspid and tricuspid valves of calcific aortic stenosis. *J Immunol.* 2011;187(2):1006-1014.
15. 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(2):348-363.
16. Jahnke-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M, Fetuin A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108(12):1494-1509.
17. 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(12):2965-2971.
18. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res.* 2013;113(2):198-208.

19. 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(11):843-850.
20. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease-genetic and developmental origins. *Circ J*. 2014;78(8):1801-1807.
21. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, Vecoli C, Andreassi MG. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet*. 2013;14:44.
22. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease genetic and developmental origins. *Circ J*. 2014;78(8):1801-1807.
23. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, et al; CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503-512.
24. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, et al. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1051–64.
25. Banerjee A, Allan V, Denaxas S, et al. Subtypes of atrial fibrillation with concomitant valvular heart disease derived from electronic health records: phenotypes, population prevalence, trends and prognosis. *Europace*. 2019;21:1776–84.
26. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153–639.
27. Alsidawi S, Khan S, Pislaru SV, et al. High prevalence of severe aortic stenosis in low-flow state associated with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14:e012453.
28. Ammar A, Elbatran AI, Wijesuriya N, et al. Management of atrial fibrillation after transcatheter aortic valve replacement: challenges and therapeutic considerations. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31:361–67.
29. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143:e72–227.

30. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43:561–632.
31. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713–22.
32. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:11.
33. Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim JH, et al. The path to group A streptococcus vaccines: World Health Organization research and development technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin Infect Dis*. 2019;69:877–83.
34. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568–76.
35. Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1123–31.
36. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40:2194–202.
37. Bartko PE, Heitzinger G, Spinka G, et al. Principal morphomic and functional components of secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:2288–300.
38. Carabello BA. MitraClip and tertiary mitral regurgitation—mitral regurgitation gets curiouser and curiouser. *JAMA Cardiol*. 2019;4:307–8.
39. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:827–33.
40. 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.

41. Sannino A, Sudhakaran S, Milligan G, et al. Effectiveness of medical therapy for functional mitral regurgitation in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:883–84.
42. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:1932–41.
43. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:344–53.
44. 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.
45. Marwick TH, Brugger N. Effects of atrial fibrillation and sinus rhythm on cardiac remodeling and valvular regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:962–64.
46. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1474–81.
47. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, et al. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:951–61.
48. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:353–62.
49. 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.
50. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT registry report. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2315–27.
51. Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1369–78.

52. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A, et al. Beating-heart mitral valve repair using a novel ePTFE cordal implantation device: a prospective trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:25–36.
53. Rogers JH, Ebner AA, Boyd WD, et al. First-in-human transfemoral transseptal mitral valve chordal repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1383–85.
54. 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.
55. Eleid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, et al. Early outcomes of percutaneous transvenous transseptal transcatheter valve implantation in failed bioprosthetic mitral valves, ring annuloplasty, and severe mitral annular calcification. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1932–42.
56. Guerrero M, Wang DD, Eleid MF, et al. Prospective study of TMVR using balloon-expandable aortic transcatheter valves in MAC: MITRAL trial 1-year outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:830–45.
57. Guerrero M, Wang DD, Pursnani A, et al. Prospective evaluation of TMVR for failed surgical annuloplasty rings: MITRAL trial valve-in-ring arm 1-year outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:846–58.
58. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, et al. Anterior leaflet laceration to prevent ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2521–34.
59. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, et al. Alcohol septal ablation to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement: first-in-man study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1268–79.
60. Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, et al. 2-Year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe symptomatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1847–59.
61. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1250–60.
62. Webb JG, Murdoch DJ, Boone RH, et al. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: first-in-human experience with a new transseptal system. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1239–46.

63. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597–607.
64. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1695–705.
65. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1706–15.
66. Landes U, Webb JG, De Backer O, et al. Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1882–93.
67. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011036.
68. Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1851–63.
69. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Reduced left ventricular ejection fraction in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1313–21.
70. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Prognostic risk stratification of patients with moderate aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34:248–56.
71. Zhu D, Ito S, Miranda WR, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with long-term outcomes in moderate aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009958.
72. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:372–92.

73. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:1349–53.
74. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Survival by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis. *Heart*. 2015;101:23–29.
75. Namasivayam M, He W, Churchill TW, et al. Transvalvular flow rate determines prognostic value of aortic valve area in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1758–69.
76. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128:1781–89.
77. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, et al. Doppler mean gradient is discordant to aortic valve calcium scores in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35:116–23.
78. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370:1920–29.
79. Grattan M, Prince A, Rumman RK, et al. Predictors of bicuspid aortic valve-associated aortopathy in childhood: a report from the MIBAVA Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009717.
80. Blais S, Meloche-Dumas L, Fournier A, et al. Long-term risk factors for dilatation of the proximal aorta in a large cohort of children with bicuspid aortic valve. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009675.
81. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162:e383–414.

82. de Kerchove L, Mastrobuoni S, Froede L, et al. Variability of repairable bicuspid aortic valve phenotypes: towards an anatomical and repair-oriented classification. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;26:351–59.
83. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014;129:2691–704.
84. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:473–80.
85. Mahajan N, Khetarpal V, Afonso L. Stroke secondary to calcific bicuspid aortic valve: case report and literature review. *J Cardiol.* 2009;54:158–61.
86. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, et al. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007597.
87. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, et al. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:11–15.
88. Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:1546–52.
89. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:715–25.
90. Ingraham BS, Pislaru SV, Nkomo VT, et al. Characteristics and treatment strategies for severe tricuspid regurgitation. *Heart.* 2019;105:1244–50.
91. McElhinney DB, Cabalka AK, Aboulhosn JA, et al. Transcatheter tricuspid valve-in-valve implantation for the treatment of dysfunctional surgical



bioprosthetic valves: an international, multicenter registry study. *Circulation*. 2016;133:1582–93.

92. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:345–56.

93. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:229–39.

94. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, et al. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:501–11.

95. Davidson CJ, Lim DS, Smith RL, et al. Early feasibility study of cardioband tricuspid system for functional tricuspid regurgitation: 30-day outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:41–50.

96. Hahn RT, Kodali S, Fam N, et al. Early multinational experience of transcatheter tricuspid valve replacement for treating severe tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2482–93.

97. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1152–58.

98. Welle GA, El-Sabawi B, Thaden JJ, et al. Effect of a fourth-generation transcatheter valve enhanced skirt on paravalvular leak. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:895–902.

99. Eleid MF, Cabalka AK, Malouf JF, et al. Techniques and outcomes for the treatment of paravalvular leak. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001945.

100. Waterbury TM, Reeder GS, Pislaru SV, et al. Techniques and outcomes of paravalvular leak repair after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:870–77.

101. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, et al. Successful percutaneous mitral paravalvular leak closure is associated with improved midterm survival. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005730.

102. Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, et al. Transcatheter and surgical management of mitral paravalvular leak: long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1946–56.