

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALĂ DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***INCOMPETENȚA VALVULARĂ  
ATRIO-VENTRICULARĂ: ANALIZA COMPARATIVĂ A  
MECANISMELOR FIZIOPATOLOGICE ALE REGURGITĂRII  
TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. BARTOȘ DANIELA**

**Student-doctorand:**

**GUȚĂ ANDRADA-CAMELIA**

**2021**

## CUPRINS

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	4
ABREVIERI.....	7
INTRODUCERE.....	8
I. PARTEA GENERALĂ.....	10
1. Anatomia comparativă a aparatelor valvulare mitral și tricuspidian.....	10
1.1. Foițele valvulare mitrale și tricuspidiene.....	11
1.2. Inelul valvular mitral și tricuspidian.....	12
1.3. Aparatul subvalvular mitral și tricuspidian.....	13
1.4. Ventriculul stâng și drept.....	14
1.5. Atriul stâng și drept.....	14
2. Regurgitarea atrio-ventriculară funcțională: definiție, prevalență, mecanisme fiziopatologice.....	15
2.1. Regurgitarea mitrală funcțională.....	16
2.2. Regurgitarea tricuspidiană funcțională.....	18
2.3. Fibrilația atrială: date epidemiologice, complicații, prognostic și tratament.....	20
3. Rolul ecocardiografiei în evaluarea pacienților cu regurgitare atrio-ventriculară.....	24
3.1. Tehnici ecocardiografice actuale utilizate în evaluarea patologiei valvulare.....	24
3.1.1 Ecocardiografia mod M.....	24
3.1.2 Ecocardiografia bidimensională.....	24
3.1.3 Ecocardiografia Doppler.....	25
3.1.4 Ecocardiografia tridimensională.....	26
3.2. Evaluarea ecocardiografică a cordului stâng la pacienții cu regurgitare atrio-ventriculară.....	26
3.3. Evaluarea ecocardiografică a cordului drept la pacienții cu regurgitare atrio-ventriculară funcțională.....	29
3.4. Rolul actual al ecocardiografiei tridimensionale în analiza geometriei valvulare și cuantificarea regurgitării tricuspidiene.....	32

II.	CONTRIBUȚII PERSONALE.....	35
4.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	35
5.	Metodologia generală a cercetării.....	37
6.	Studiul I: Volumul atrului drept ca determinant major al ariei inelului tricuspidian la pacienții cu fibrilație atrială.....	38
6.1.	Premise. Ipoteze de lucru.....	38
6.2.	Pacienți și metode.....	39
6.3.	Rezultate.....	44
6.4.	Discuții.....	46
6.5.	Limitele studiului.....	47
6.6.	Concluzii.....	48
7.	Studiul 2: Volumul atrului drept ca determinant major al ariei inelului tricuspidian la pacienții cu regurgitare tricuspidiană funcțională de diverse etiologii.....	49
7.1.	Premise. Ipoteze de lucru.....	49
7.2.	Pacienți și metode.....	49
7.3.	Rezultate.....	53
7.4.	Discuții.....	55
7.5.	Limitele studiului.....	58
7.6.	Concluzii.....	58
8.	Studiul 3: Cuantificarea tridimensională a geometriei inelului tricuspidian utilizând prima aplicație dedicată valvei tricuspide.....	59
8.1.	Premise. Ipoteze de lucru.....	59
8.2.	Pacienți și metode.....	59
8.3.	Rezultate.....	62
8.4.	Discuții.....	65
8.5.	Limitele studiului.....	67
8.6.	Concluzii.....	67
9.	Concluzii finale și direcții de perspectivă.....	68
	BIBLIOGRAFIE.....	70
	ANEXE.....	87

## Introducere

Regurgitarea atrio-ventriculară de cauză secundară este caracterizată de absența anomaliilor structurale ale componentelor aparatului valvular mitral sau tricuspidian și a fost asociată în principal remodelării ventriculare, respectiv disfuncției globale sau regionale a ventriculului stâng și drept.(1) Mecanismele considerate responsabile pentru regurgitarea atrio-ventriculară funcțională sunt: *i.* restricția (tethering) cuspelor cauzată de deplasarea mușchilor papilari prin remodelarea ventriculară globală și/sau regională; *ii.* reducerea coaptării cuspelor ca urmare a disfuncției contractile ventriculare, asincronismului intraventricular și/sau a reducerii contractilității inelului mitral/tricuspidian; *iii.* dilatarea inelului mitral/tricuspidian.(2–5)

Relativ recent, a fost descrisă implicarea fibrilației atriale (FiA) în apariția regurgitării funcționale atrio-ventriculare la pacienții cu geometrie și funcție ventriculară normală.(6) Progresia de la FiA paroxistică la FiA persistentă de lungă durată sau către FiA permanentă se asociază cu modificări la nivelul cavităților cardiace, în principal dilatare biatrială însoțită de creșterea riscului de evenimente trombo-embolice prin stagnarea sângelui într-un compartiment cu presiuni mici și contractilitate absentă.(7–9) Complicațiile legate de aparatul valvular mitral și tricuspidian sunt mai puțin cunoscute. Au fost descrise câteva posibile mecanisme prin care dilatarea atrială poate conduce la apariția regurgitării funcționale, așa numita „regurgitare funcțională atrială”: *i.* scăderea indicelui de contracție a inelului valvular; *ii.* dilatarea inelului valvular; *iii.* reducerea indicelui de coaptare a cuspelor valvulare.(10,11)

Ecocardiografia tridimensională (3D) permite aprecierea complexității anatomiei valvulare prin vizualizarea directă a structurilor cardiace și oferă avantajul unei cuantificări exacte a severității regurgitării atrio-ventriculare.(12,13) Implicațiile identificării anomaliilor valvulare secundare dilatării atriale pot fi multiple. Studii anterioare au dovedit reducerea supraviețuirii la pacienții cu regurgitare mitrală funcțională (RMF) comparativ cu cei cu funcție valvulară normală și insuficiență cardiacă. Regurgitarea tricuspidiană funcțională (RTF) semnificativă determină, în timp, dilatare și disfuncție ventriculară dreaptă, prin suprasolicitare de volum, respectiv creșterea mortalității la acești pacienți. Dilatarea atrială, în plus, este un factor independent de prognostic negativ la pacienții cu FiA.(14,15) Pe de altă parte, menținerea ritmului sinusal la pacienții nou diagnosticați cu FiA ar putea preveni sau întârzia apariția regurgitării funcționale atriale, astfel întrerupându-se ciclul vicios al remodelării atriale și anulare.(16) Toate acestea reprezintă argumente în favoarea identificării precoce a

pacienților cu risc de apariție a regurgitării funcționale atriale și a stabilirii managementului corespunzător al acestor indivizi.

Ipoteza de la care a pornit această lucrare este faptul că RTF atrială este secundară remodelării atriale, atriul drept (AD) fiind determinantul major al dilatării inelului tricuspidian (IT), indiferent de ritmul cardiac.

Lucrarea de față își propune următoarele obiective ce fac obiectul a trei studii:

- Studiul 1: Identificarea modificărilor geometrice produse la nivelul inelului valvular mitral (IM) și IT la pacienții diagnosticați cu FiA, care nu asociază alte comorbidități semnificative, respectiv corelarea acestor modificări cu anatomia și funcția cavităților cardiace.
- Studiul 2: Analiza comparativă a modificărilor geometrice ale IT și ale cavităților cardiace drepte în grupuri de pacienți cu RTF de diverse etiologii.
- Studiul 3: Analiza geometrică detaliată a IT pe parcursul ciclului cardiac cu ajutorul unei aplicații dedicate valvei tricuspide (VT).

Pentru realizarea celor 3 studii cuprinse în lucrarea de față, au fost analizate aproximativ 2500 de examene ecocardiografice, în perioada septembrie 2017-martie 2020. Au fost incluși în studiu un număr total de aproximativ 700 de subiecți, dintre care aproximativ 320 voluntari sănătoși și 380 de pacienți cu RTF atrială sau ventriculară. Pacienții incluși în analiză au fost evaluați în 2 centre diferite: laboratorul de ecocardiografie al Departamentului de Cardiologie din cadrul Universității din Padova, Italia, respectiv laboratorul de ecocardiografie al Departamentului de Științe Cardiovasculare din cadrul Institutului Auxologic Italian, Universitatea Bicocca din Milano, Italia. Cele 3 studii au fost aprobate de către comitetele de etică ale celor două institute. Examinarea ecocardiografică transtoracică a fost efectuată de către operatori experimentați, utilizând echipamente GE Vingmed, Horten, Norvegia. Analiza imaginilor ecocardiografice a fost efectuată offline de către același observator, utilizând diferite versiuni ale EchoPAC, GE. Parametrii analizați sunt descriși în fiecare studiu în parte. Variabilitatea intra-observator a fost verificată pentru fiecare studiu prin evaluarea, în două momente diferite, de către același observator, a 20% dintre examinările ecocardiografice ale subiecților incluși în studiu. Variabilitatea inter-observator a fost verificată prin măsurarea de către doi observatori diferiți a parametrilor ecocardiografici analizați într-un lot de 20% din lotul total inclus în fiecare studiu. Pentru analiza statistică s-a utilizat programul STATA versiunea 14.1 și 15.1 (StataCorp. College Station, TX, USA). Testele statistice utilizate sunt descrise în fiecare dintre cele 3 studii. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic în fiecare studiu.

## **Studiul 1: Volumul atriului drept ca determinant major al ariei inelului tricuspidian la pacienții cu fibrilație atrială**

Primul studiu a avut următoarele obiective:

1. Identificarea factorilor care determina dilatarea IT în cazul pacienților cu FiA persistentă și RTF atrială.
2. Descrierea din punct de vedere geometric a modificărilor celor două valve, mitrală și tricuspidiană, la pacienții cu FiA persistentă.

Au fost înrolați în studiu un număr total de 125 subiecți din centrul 1, dintre care 66 de pacienți cu FiA persistentă de lungă durată, respectiv 59 de indivizi sănătoși. Dintre pacienții incluși, 27 (41%) aveau FiA persistentă de lungă durată (>1 an) și 39 (59%) FiA permanentă. Lotul control a fost similar ca sex și suprafață corporală ( $p > 0,1$ ) cu grupul de pacienți cu FiA, însă vârsta medie a fost mai mică,  $61 \pm 7$  ani.

Au fost excluși din lotul de studiu pacienții cu FiA care:

- asociau mai multor mecanisme responsabile de RTF (de ex. FiA permanentă și patologie a cordului stâng, etc.) sau regurgitare tricuspidiană organică;
- prezentau dispozitive implantabile permanente de tipul pacemaker/defibrilator implantabil;
- prezentau hipertensiune pulmonară (HTP, presiune sistolică arterială pulmonară > 35 mmHg);
- asociau boli cardiace congenitale;
- a căror imagine avea o rata a framelor <20/s, sau o calitate suboptimală a imaginilor 2D și 3D.

Toți pacienții au fost evaluați cu ajutorul tehnicilor de ecocardiografie bidimensională (2D) standard. Utilizând ecografia 3D au fost efectuate următoarele măsurători:

- volumul minim și maxim atrial și ventricular aplicații software dedicate (4D AutoLVQ, 4D AutoRVQ, GE, Vingmed, Horten, Norvegia).
- analiza geometrică a IM (4D AutoMVQ, GE, Vingmed, Horten, Norvegia)
- analiza geometrică a IT (software prototip de analiză 3D validat anterior).

Pentru descrierea geometriei IM s-au folosit ca parametrii: aria 3D, aria 2D, perimetrul IM, diametrele AL-PM, inter-comisural și antero-posterior ale IM și înălțimea IM. Aplicația utilizată pentru evaluarea IT a oferit următorii parametrii: aria, perimetrul IT, diametrele maxim și minim ale IT și volumul de tenting.

Pentru compararea a două sau mai multe loturi s-au folosit Testul Student (t) independent sau ANOVA (one-way analysis of variance) ± testul Tukey al diferențelor semnificative oneste. Pentru analiza diferențelor între grupuri s-a utilizat scorul Z:  $Z=(\chi_i - X)/SD$ , unde  $\chi_i$  = valoarea variabilei în populația cu FiA,  $X$  = media în populația de subiecți sănătoși,  $SD$  = deviația standard a lotului de subiecți sănătoși. Factorii determinanți ai ariei IT au fost identificați utilizând coeficientul de corelație Pearson și regresia multiplă. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic.

Durata medie a FiA în populația studiată a fost de 73,3 luni. Dintre pacienții cu FiA, 32% au prezentat RTF moderată și 30% RTF severă. Majoritatea pacienților cu FiA au asociat dilatarea AD, atriul stâng (AS) și a IT, însă numai 20% au prezentat ventricul drept (VD) dilatat și 14% au asociat disfuncție de VD. Prin comparație cu lotul control, pacienții cu FiA au avut volume mai mari ale cavităților cardiace drepte și ale AS: volum telediastolic (VTD) VD  $69 \pm 16$  versus  $61 \pm 13$  mL/m<sup>2</sup>,  $p < 0,005$  și volum maxim AD măsurat 3D  $65 \pm 25$  versus  $29 \pm 7$  mL/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ . Volumul ventriculului stâng (VS) a fost similar, dar cu un index de sfericitate mai mare în cazul pacienților cu FiA. De asemenea, pacienții cu FiA au avut dimensiuni mai mari ale IT (aria IT 3D în sistolă  $6,3 \pm 1,3$  vs.  $4,2 \pm 0,7$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) și IM (arie IM în sistolă  $8 \pm 1$  versus  $5 \pm 1$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) și valori mai crescute ale volumului de tenting al VT ( $3,9 \pm 1,5$  vs.  $2,7 \pm 0,9$  mL,  $p < 0,0001$ ) comparativ cu indivizii control indiferent de momentul ciclului cardiac. Diametrul 2D al IT a fost mai mic comparativ cu diametrul maxim măsurat 3D atât în grupul control, cât și în grupul de pacienți cu FiA.

Au fost comparați parametrii AD, VD și IT în funcție de severitatea regurgitării tricuspidiene, în 3 subgrupuri, similare ca vârstă, sex și suprafață corporală. Pacienții cu RTF severă au prezentat valori ale VTD VD, diametrul bazal al VD, volum maxim al AD măsurat 2D și 3D, însă funcția VD a fost similară în cele 3 grupuri. Parametrii geometrici ai IT (arie, perimetru, diametre și volum de tenting) au fost semnificativ mai mari în grupul cu RTF severă comparativ cu pacienții cu RTF ușoară, cu excepția diametrului maxim sugerând faptul că, odată cu creșterea volumului regurgitant, indexul de sfericitate al IT este mai mare și remodelarea se realizează în toate direcțiile.

În cazul subiecților normali, aria IT în mezo-sistolă (MS) s-a corelat puternic cu volumul maxim al AD ( $r = 0,6697$ ,  $p < 0,0001$ ) și moderat cu VTD VD ( $r = 0,5485$ ;  $p < 0,0001$ ), sex ( $r = 0,6588$ ;  $p < 0,0001$ ) și suprafața corporală ( $r = 0,5893$ ;  $p < 0,0001$ ). Nu s-a găsit nicio corelație între aria IT și vârstă. S-a utilizat metoda regresiei multivariate pentru a prezice aria IT utilizând un model ce a inclus ca variabile independente volumul maxim 3D al AD, VTD

VD, sexul, vârsta și suprafața corporală. Dintre acestea, volumul maxim al AD a fost singurul determinant semnificativ statistic al ariei MS a IT ( $R^2 = 0,554$ ;  $p < 0,0001$ ). Coeficientul nestandardizat al volumului maxim al AD a fost 0,034, astfel că pentru fiecare creștere cu 10 mL a volumului AD, aria IT a fost cu 0,34 cm<sup>2</sup> mai mare.

În cazul pacienților cu FiA și RTF, aria IT s-a corelat puternic cu volumul maxim al AD, acesta fiind responsabil de 71% din variabilitatea ariei sistolice a IT. În ceea ce privește VD, VTD s-a corelat moderat cu aria sistolică a IT ( $r = 0,4006$ ;  $p < 0,0001$ ), acesta explicând numai 13% din variabilitatea IT în MS. De asemenea, s-a observat o corelație ușoară între aria IT și suprafața corporală ( $r = 0,3838$ ;  $p < 0,005$ ), aceasta explicând 6% din variabilitatea IT în MS. Nu s-a găsit nicio corelație între aria IT și vârstă. S-a utilizat metoda regresiei multivariate pentru a prezice aria MS și telediastolică (TD) a IT utilizând un model ce a inclus aceleași variabile independente ca în grupul de subiecți normali. Dintre acestea, volumul maxim al AD a fost singurul determinant semnificativ statistic al ariei IT indiferent de momentul ciclului cardiac, pentru fiecare creștere cu 10 mL a volumului AD, aria MS a IT fiind cu 0,38 cm<sup>2</sup> mai mare, iar aria TD a IT cu 0,52 cm<sup>2</sup> mai mare.

Deși FiA este o patologie frecventă, cu implicații majore în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, complicațiile legate de aparatul valvular mitral și tricuspidian sunt mai puțin cunoscute și studiate. În studiul de față, s-a arătat că pacienții cu FiA au prezentat valori semnificativ mai mari ale ariei IT și IM comparativ cu subiecții normali, aproape toți pacienții cu FiA au volume crescute ale AD și AS, dar numai 20% dintre pacienți au asociat dilatarea VD și 14% au avut disfuncție ventriculară dreaptă ușoară, sugerând că dilatarea IT se produce înainte de dilatarea VD. În același timp, toți pacienții au avut dimensiuni și funcție normală a VS, de unde se poate concluziona că dilatarea IM se produce independent de dimensiunea VS. Deși rezultatele studiului de față arată o dilatare mai importantă a AS și IM comparativ cu AD și IT, studiul lui Zhou (17) a arătat că dilatarea IT este mai importantă la pacienții cu FiA. Trebuie menționat că în studiul lui Zhou, evaluarea IM și IT a fost făcută utilizând ecocardiografia 2D, și că lotul de pacienți a fost mic în ambele studii. Totuși, cunoscând anatomia IT, este mai probabil ca dilatarea acestuia să se petreacă în stadiile inițiale ale FiA, iar severitatea dilatării IT să fie mai importantă comparativ cu dilatarea IM.

Cele mai mari valori ale ariei, perimetrului și diametrelor IT au fost obținute la finalul diastolei, ceea ce explică recomandarea experților de a măsura IT la sfârșitul diastolei, considerând adresabilitatea mai mare pentru valvuloplastie tricuspidiană în acest caz.

Pacienții cu RTF severă incluși în studiu au prezentat un volum semnificativ mai mare al AD și dimensiuni mai mari ale IT, respectiv un VD mai dilatat și un volum mai mare de



tenting comparativ cu pacienții cu RTF ușoară, explicând, pe de o parte, depășirea mecanismelor de adaptare ale VT în cazul unei dilatări severe a inelului (reducerea rezervei de coaptare) și apariția regurgitării severe, iar pe de alta parte remodelarea ventriculară și agravarea regurgitării prin restricția cuspelor și apariția deficitului de coaptare.

Deși într-un alt studiu recent s-a arătat că atât aria AD cât și aria VD precum și presiunea sistolică a VD sunt determinanți importanți ai severității RTF (18) la pacienții cu FiA, în Studiul 1 am constatat că atât în cazul subiecților sănătoși, cât și în cazul pacienților cu FiA și dilatare atrială severă, aria IT se corelează puternic cu volumul maxim al AD, acesta fiind și singurul determinant semnificativ statistic al ariei IT. Aceste rezultate contribuie la demonstrarea ipotezei că volumul atrial este cel mai important determinant al dilatării IT și apariția RTF, rămânând în discuție opțiunile terapeutice la pacienții cu FiA izolată.

Studiul 1 are limitele aferente unui eșantion redus, și a faptului că nu au fost incluși în studiu pacienți cu FiA paroxistică, pentru a se observa impactul dat de variabilitatea duratei FiA asupra remodelării atriale și a IT și IM. Mai mult decât atât, este de dorit un studiu prospectiv, care să evalueze funcția atrială utilizând tehnici de ecografie avansate și care să includă atât pacienți la care se optează pentru strategie de control al ritmului cardiac cu menținerea ritmului sinusal vs. pacienți la care se optează în favoarea unei pentru o strategie de control a frecvenței cardiace. Acest tip de studiu ar putea oferi informații suplimentare referitoare la progresia remodelării atriale și inelare, respectiv ar putea ajuta la identificarea factorilor care determină apariția și agravarea regurgitării atriale.

Ca o concluzie a primului studiu, regurgitarea atrio-ventriculară funcțională atrială, mitrală și tricuspidiană, reprezintă o patologie distinctă, cu un mecanism fiziopatologic diferit de regurgitarea funcțională ventriculară. În cazul pacienților cu FiA, remodelarea valvulară dată de dilatarea inelară reprezintă mecanismul fiziopatologic principal al apariției regurgitării funcționale. Deși regurgitarea atrio-ventriculară funcțională a fost considerată pentru multă vreme o patologie a ventriculului, în cazul pacienților cu FiA, atriul joacă rolul principal. În acest studiu, dilatarea AD a fost singurul determinant semnificativ statistic al ariei IT. În același timp, pacienții cu FiA au prezentat dilatare semnificativă a AS și IM, în prezența unor dimensiuni normale ale VS. Aceste observații cer redefinirea noțiunii de regurgitare atrio-ventriculară funcțională și vor avea un impact major asupra managementului FiA în viitor.

## **Studiul 2: Volumul atriului drept ca determinant major al ariei inelului tricuspidian la pacienții cu regurgitare tricuspidiană funcțională de diverse etiologii**

Deși studiile efectuate până în acest moment și literatura de specialitate au atribuit VD, aproape în exclusivitate, rolul de determinant major al modificărilor produse la nivelul IT, acesta fiind considerat ca parte integrantă a musculaturii ventriculului, a fost arătat în studiul anterior faptul că aria IT se corelează puternic cu volumul AD atât la indivizii sănătoși, cât și la pacienții cu FiA. Impactul remodelării atriale și ventriculare asupra dilatării IT, comparativ, la pacienții cu RTF de diverse etiologii, indiferent de ritmul cardiac, nu a fost explorat până în prezent. Ipoteza celui de-al doilea studiu a fost că volumul AD contribuie într-o măsură mai mare la dilatarea IT și apariția RTF comparativ cu volumul VD, indiferent de patologia subiacentă. Obiectivele acestui studiu au fost:

1. Evaluarea relației dintre aria IT și volumul AD, respectiv volumul VD într-o populație largă, incluzând subiecți sănătoși, precum și pacienți cu RTF de diverse grade și etiologii.
2. Compararea pacienților cu RTF de diverse etiologii în ceea ce privește geometria IT și remodelarea atrială și ventriculară.

Au fost incluși în studiu un număr total de 490 de subiecți, dintre care 210 voluntari sănătoși și 280 de pacienți cu RTF. Pacienții cu RTF au fost împărțiți în 4 categorii în funcție de etiologia regurgitării:

1. Pacienți cu FiA permanentă, în absența valvulopatiilor semnificative, a patologiei de cord stâng, respectiv cu probabilitate mică de hipertensiune pulmonară (velocitatea maximă a regurgitării tricuspidiene  $\leq 2,8$  m/s).
2. Consecință a patologiei de cord stâng, incluzând proteze valvulare mitrale/aortice, valvuloplastie mitrală/aortică, stenoză mitrală/aortică, regurgitare mitrală/aortică, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă a VS (FEVS  $< 50\%$ );
3. Consecință a suprasarcinii de presiune a VD datorată hipertensiunii pulmonare în absența patologiei de cord stâng, definită ca o viteză a RT  $> 3,4$  m/s evaluată prin ecocardiografie Doppler continuu sau o presiune arterială pulmonară medie  $> 25$  mmHg, respectiv o presiune a capilarului pulmonar  $\leq 15$  mmHg evaluate prin cateterism pulmonar;

4. Consecință a suprasarcinii de volum a VD datorată regurgitării pulmonare moderat-severe post-valvuloplastie/plastie a tractului de ejecție VD/plastie de arteră pulmonară în cazul pacienților cu tetralogie Fallot corectată.

Criteriile de excludere a pacienților cu RTF au fost următoarele:

- asocierea mai multor mecanisme în etiologia RTF (de ex. FiA permanentă și patologie de cord stâng etc.);
- RT organică, definită ca alterarea morfologică a aparatului valvular tricuspidian;
- prezența dispozitivelor implantabile permanente de tipul pacemaker/defibrilator implantabil;
- stenoza reziduală a valvei pulmonare sau a arterei pulmonare (în cazul pacienților cu tetralogie Fallot);
- altă patologie congenitală cardiacă asociată;
- imposibilitatea achiziției de imagini 3D cu rata framelor  $> 20/s$  datorită dispneei de repaus sau alurii ventriculare ridicate, prezența artefactelor sau o fereastră ecografică dificilă rezultând într-o calitate suboptimală a imaginilor 2D și 3D.

Variabilele continue au fost exprimate ca mediane (cuartilele I și III), iar variabilele categorice au fost exprimate ca procente. Testul non-parametric Mann-Whitney-U a fost folosit pentru a compara cele 4 subgrupuri de pacienți cu RTF cu grupurile control ale fiecărui subgrup, iar testul pentru corelație Spearman rho a fost utilizat pentru analiza univariată. Pentru variabilele categorice, a fost utilizat testul chi-pătrat. Pentru analiza multivariată s-a folosit testul regresiei liniare, analizând ipoteza că volumul maxim al AD este corelat independent cu aria IT, după ajustarea pentru covariabile. Pentru a compara cele 4 subgrupe de pacienți cu RTF între ele, parametrii mășurați au fost indexați la suprafața corporală și au fost generate scoruri Z prin compararea fiecărui subgrup cu grupul control aferent, similar ca vârstă și sex. Un scor  $Z \geq 2$  a fost considerat semnificativ anormal. O valoare  $p < 0.05$  a fost considerată semnificativă statistic.

A fost efectuată o analiză similară Studiului 1 pentru a determina factorii determinanți ai IT în grupul control și în grupul de pacienți cu RTF. Volumul maxim al AD a fost cel mai puternic predictor al dimensiunii IT în lotul control, fiind responsabil de 41% din variabilitatea IT, în timp ce suprafața corporală și sexul au fost responsabile de 27%, respectiv 17% din variabilitatea IT. Aria IT a crescut cu  $0,41 \text{ cm}^2$  pentru fiecare 10 ml de creștere în volumul maxim al AD. Și în lotul de pacienți cu RTF cel mai important predictor al ariei TD al IT a fost volumul maxim al AD, contribuind cu 48% la variabilitatea dimensiunii IT, în timp ce VTD

VD, fracția de ejeție a VS și vârsta au contribuit cu 39%, 15%, respectiv 13% la variabilitatea IT în TD. Aria IT în TD a crescut cu 0,4 cm<sup>2</sup> pentru fiecare creștere cu 10 ml a volumului maxim al AD, cu 0,18 cm<sup>2</sup> pentru fiecare creștere cu 10 ml a VTD VD, cu 0,47 cm<sup>2</sup> pentru fiecare reducere cu 10% a fracției de ejeție a VS, respectiv cu 0,23 cm<sup>2</sup> cu fiecare decadă de vârstă.

Analiza pe subgrupe a arătat că pacienții cu tetralogie Fallot au avut cele mai mari volume ale VD și cele mai mici volume ale AD. Pe de altă parte, pacienții cu FiA au avut cele mai mici volume ale VD și cele mai mari volume ale AD, ajungând chiar la creșteri de peste două ori decât valorile detectate în subgrupul pacienților cu tetralogie Fallot. În ceea ce privește dimensiunile IT, acesta a fost dilatat în toate situațiile cu excepția pacienților cu tetralogie Fallot. Cele mai mari dimensiuni ale IT le-au prezentat pacienții cu FiA. Volumul de tenting a fost mai mare în subgrupurile de pacienți cu HTP și patologie a cordului stâng, indicând remodelarea ventriculară în cazul acestor patologii.

Analiza scorurilor Z a obiectivat heterogenitatea celor 4 subgrupuri în ceea ce privește atât dimensiunile cavităților cardiace, cât și geometria IT. Pacienții cu HTP, respectiv cu patologie a cordului stâng au prezentat dilatare atât a VD cât și a AD, cu atât mai mult cu cât un procent ridicat din ambele subgrupuri au asociat RTF moderată sau severă (70% dintre pacienții cu HTP, respectiv 80% dintre cei cu patologie de cord stâng). Pacienții cu FiA au prezentat cele mai mari dimensiuni ale AD, asociind în 64% din cazuri RTF moderată sau severă. Cu toate acestea, dimensiunile VD au fost normale în subgrupul pacienților cu FiA. Pe de altă parte, pacienții cu tetralogie Fallot au prezentat cele mai mari dimensiuni ale VD, însă fără să asocieze dilatare atrială, iar numai 26% dintre pacienții cu tetralogie Fallot au avut RTF semnificativă.

Studiul 2 a arătat, contrar opiniei generale până la acest moment, că VD nu este determinantul major al remodelării IT și al apariției RTF. AD deține rolul principal în dilatarea IT, indiferent de patologia asociată. Utilizându-se ecocardiografia 3D pentru cuantificarea volumelor VD, AD și pentru măsurarea ariei IT, au fost eliminate erorile produse de presupunerile geometrice utilizate prin metodele convenționale de evaluare. Odată cu dilatarea AD și IT, s-a observat modificarea geometriei VD, acesta având o formă triunghiulară prin dilatarea zonei de intrare („inflow”), obiectivată prin creșterea diametrului bazal, ceea ce creează falsa impresie de dilatare ventriculară. Acest aspect a fost evidențiat la pacienții cu FiA, în cazul cărora zona medie a VD nu este afectată, astfel că mușchii papilari sunt poziționați normal și nu vor determina restricția mișcării cuspelor. Această modificare a geometriei VD apare în contrast cu modificările din HTP și din patologii de cord stâng unde VD are formă

sferică. Pacienții cu tetralogie Fallot corectată și regurgitare pulmonară, prezintă bombarea zonei bazale a VD („bulging”), cu păstrarea geometriei inelului și a zonei adiacente ventriculare, însă cu modificarea unghiului IT. Aceste modificări, care nu afectează zona medială și mușchii papilari, nu determină RTF, iar AD rămâne normal. În acest fel, se explică prevalența redusă a RTF la pacienții cu Tetralogie Fallot corectată comparativ cu alte etiologii ale suprasarcinii de volum ale VD.

Concluziile principale ale acestui studiu pot fi sumarizate astfel: *i.* atât în cazul indivizilor sănătoși, cât și în cazul pacienților cu suprasarcină de volum sau de presiune a VD, respectiv în cazul pacienților cu FiA permanentă, aria IT se corelează mai strâns cu volumul maxim al AD comparativ cu VTD VD; *ii.* diferite etiologii ale RTF sunt asociate cu grade variabile de remodelare a cavităților cardiace, respectiv a IT și de tethering al cuspelelor valvulare.

### **Studiul 3: Cuantificarea tridimensională a geometriei inelului tricuspidian utilizând prima aplicație dedicată valvei tricuspide**

Comparând ecocardiografia 2D cu cea 3D, s-a arătat că diametrul obținut din secțiunea apicală 4 camere este cu 4-9 mm mai mic decât diametrul maxim obținut prin ecografie 3D, acesta din urmă corelându-se cel mai bine cu diametrele obținute prin rezonanță magnetică. (19-21) Deși patologia VT, neglijată o lungă perioadă de timp, este recunoscută pentru creșterea mortalității indiferent de etiologie, până la acest moment nu a fost disponibilă nicio aplicație dedicată pentru evaluarea dimensiunilor și funcției VT, așa cum există pentru VM. Acuratețea estimării dimensiunilor și geometriei IT este esențială atât pentru înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale RTF, cât și pentru stabilirea indicației de plastic și alegerea celei mai potrivite proceduri, intervențională sau chirurgicală, la pacienții cu indicație de plasticie tricuspidiană. Obiectivele acestui studiu au fost:

1. Analiza geometriei IT într-un lot de indivizi sănătoși utilizând primul software dedicat VT și compararea rezultatelor cu cele obținute cu ajutorul software-ului prototip utilizat în studiile 1 și 2.
2. Analiza geometriei IT într-un lot de pacienți cu FiA persistentă de lungă durată și FiA permanentă, utilizând același software nou lansat, dedicat acestei valve și identificarea determinantilor majori ai dilatării IT în această populație.

Au fost incluși în studiu un număr de 83 de pacienți consecutivi având FiA persistentă de lungă durată sau FiA permanentă izolată și funcție sistolică VS normală. De asemenea, au fost incluși 83 de voluntari sănătoși, similari ca sex și suprafață corporală ( $p > 0,1$ ) cu grupul de pacienți cu FiA. Evaluarea ecocardiografică a fost similară Studiilor 1 și 2. Pentru evaluarea geometriei IT însă, a fost folosită aplicația dedicată VT, 4D AutoTVQ, recent lansată de către GE, Vingmed, Horten, Norvegia. Această aplicație utilizează o interfață asemănătoare cu cea utilizată pentru evaluarea VM, 4D Auto MVQ.

Comparativ cu grupul control, pacienții cu FiA au avut volume cavitare mai mari, atât ale AD cât și ale VD ( $p < 0,0001$ ), respectiv dimensiuni semnificativ mai mari ale IT în sistolă și diastolă. De asemenea, aceștia au prezentat volume de tenting mai mari, deși înălțimea de coaptare a fost mai redusă, iar funcția IT evaluată prin rata de modificare a ariei (contractia IT) și excursia sistolică a IT, a fost semnificativ redusă la pacienții cu FiA ( $p < 0,0001$ ). Pentru a aprecia diferențele dintre rezultatele pacienților cu FiA și cele ale grupului control, au fost calculate scorurile Z. Pacienții cu FiA au prezentat valori ale ariei IT în TD cu 3,3 deviații standard peste media ariei IT în grupul control, și ale AD cu 4,5 deviații standard peste media volumului maxim al AD în grupul control. Pe de altă parte, deși grupul de pacienți cu FiA a prezentat volume mai mari ale VD, volumul TD a fost cu numai 1,2 deviații standard peste media din grupul control.

În lotul control, s-a observat că aria IT s-a corelat cel mai puternic cu volumul maxim al AD ( $r = 0,7445$  și  $r = 0,7321$ ;  $p < 0.01$ , pentru aria IT în MS, respectiv în TD). O corelație strânsă a fost observată și cu volumul TD VD ( $r = 0,6875$  și  $r = 0,7028$ ;  $p < 0.01$ , pentru aria IT în MS, respectiv în TD). Aria IT s-a corelat moderat cu sexul ( $r = 0,5262$  și  $r = 0,5002$ ;  $p < 0.01$ , pentru aria IT în MS, respectiv în TD) și suprafața corporală ( $r = 0,4220$  și  $r = 0,4049$ ;  $p < 0.01$ , pentru aria IT în MS, respectiv în TD). Nu a fost identificată o corelație între aria IT și vârstă. Volumul maxim al AD și volumul TD al VD au explicat 46%, respectiv 28% din variabilitatea ariei MS a IT, în timp ce sexul și suprafața corporală au explicat numai 8%, respectiv 19% din variabilitatea acesteia. La analiza multivariată, singurii determinanți independenți ai ariei IT în grupul control au fost volumul maxim al AD și volumul TD VD ( $R^2=0,630$ ;  $p < 0,0001$ ).

În grupul de pacienți cu FiA, un procent de 34% dintre pacienți au asociat RTF moderată și 33% RTF severă. Aria IT în MS și TD s-a corelat strâns cu volumul maxim al AD ( $r = 0,6292$  și  $r = 0,6722$ ;  $p < 0,01$ ), însă volumul TD VD s-a corelat slab cu aria IT în cele două momente ale ciclului cardiac ( $r = 0,2729$  și  $r = 0,3405$ ;  $p < 0.01$ , pentru aria IT în MS, respectiv în TD). Aria IT s-a corelat slab cu sexul ( $r = 0,3159$  și  $r = 0,2914$ ;  $p < 0.01$ , pentru

aria IT în MS, respectiv în TD) și nu a existat nicio corelație între aria IT și suprafața corporală sau vârsta pacienților. Volumul AD a explicat 66% din variabilitatea ariei TD a IT, în timp de volumul TD VD a explicat numai 2% din variabilitatea acesteia. La analiza multivariată, singurul determinant al ariei IT atât în grupul femeilor, cât și al bărbaților a fost volumul maxim al AD ( $R^2 = 0,444$ ;  $p < 0,0001$ ). Coeficientul nestandardizat (B) pentru volumul maxim al AD a fost 0,039, ceea ce înseamnă că pentru fiecare creștere cu 10 mL a volumului maxim al AD, aria TD a IT a crescut cu 0,39 cm<sup>2</sup>.

Rezultatele obținute cu ajutorul aplicației dedicate VT au fost comparate cu rezultatele obținute utilizând aplicația prototip utilizată în Studiile 1 și 2, obținându-se o corelație strânsă pentru dimensiunile IT indiferent de momentul ciclului cardiac, cu valori mai mari obținute cu ajutorul software-ului dedicat. Având în vedere că rezultatele descrise anterior pentru aplicația prototip și validate cu ajutorul tomografiei computerizate, erau mai mici comparativ cu computer tomografia, credem că acest software dedicat VT se apropie și mai mult de valorile reale ale IT, însă această observație va trebui confirmată.

Acest studiu a fost efectuat într-un centru cu expertiză în ecocardiografia 3D, din păcate prea puțin disponibilă la ora actuală în laboratoarele din întreaga lume și din țară. Utilizând un software dedicat, au fost identificate limite referință pentru dimensiunile IT pentru bărbați și femei. În ceea ce privește acuratețea rezultatelor obținute cu un software nou lansat, acestea trebuie validate utilizând o metodă imagistică deja cunoscută pentru evaluarea morfologiei structurilor cardiace, cum este rezonanța magnetică cardiacă.

## Concluzii finale și direcții de perspectivă

Regurgitarea atrio-ventriculară funcțională, mitrală și tricuspidiană, reprezintă o patologie distinctă, cu un mecanism fiziopatologic unic, semnificativ diferit față de cel implicat în apariția regurgitării funcționale ventriculare. Prevalența RMF și RTF atriale este greu de estimat, având în vedere faptul că este frecvent suprapusă cu regurgitarea funcțională ventriculară, fără o distincție clară între cele două entități.

RTF izolată este definită ca regurgitarea funcțională a cărei cauză nu a fost identificată, după excluderea patologiilor structurale de cord drept sau stâng, cunoscute ca asociate cu RTF. Termenul de RTF izolată include, de fapt, un număr semnificativ de pacienți cu istoric de FiA, ceea ce trebuie să ridice un semnal de alarmă asupra complicațiilor valvulare asociate acestei aritmii. Fiziopatologia regurgitării funcționale atriale, mitrală și tricuspidiană, în prezența FiA, implică pierderea activității contractile a musculaturii atriale și dilatarea biatrială, respectiv remodelare anulară. Pacienții cu RTF atrială par să asocieze un IT dilatat, planar, circular și disfuncțional, restricția cuspelor fiind mai redusă comparativ cu alte etiologii ale RTF și ritm sinusal.

Deși ghidurile actuale atribuie aproape în exclusivitate VD rolul de determinant al remodelării IT, studiile ce alcătuiesc lucrarea de față au arătat că AD deține rolul principal în dilatarea IT, indiferent de patologia subiacentă. Mai mult decât atât, dilatarea AD nu este numai o cauză a RTF severe, ci aceasta apare în stadiile inițiale ale RTF, înainte de remodelarea VD, indiferent de etiologia RTF.

În ceea ce privește ecocardiografia 3D, aceasta ne-a oferit noi perspective asupra fiziopatologiei valvulopatiilor și are un rol deosebit în a defini structura complexă a aparatului valvular atrio-ventricular și a caracteriza funcția IM și a IT. Cu ajutorul aplicațiilor dedicate VM și VT, putem descrie în detaliu anatomia valvulară, ceea ce facilitează identificarea strategiei terapeutice optime.

Managementul FiA este de cele mai multe ori limitat la controlul frecvenței cardiace și profilaxia complicațiilor trombo-embolice. Totuși, în cazuri selecționate, restaurarea și menținerea ritmului sinusal ar putea împiedica remodelarea valvulară și apariția regurgitării funcționale. Înțelegerea rolului esențial al dilatării atriale în apariția RTF este esențială în vederea stabilirii unor strategii de tratament pentru evitarea dilatării, respectiv remodelării AD: reducerea presiunii atriale prin menținerea normovolemiei, menținerea ritmului sinusal și anuloplastia VT în cazul dilatării severe a IT.



Prognosticul pacienților cu RTF nu este clar definit, pacienții putând fi complet asimptomatici sau prezentând simptome severe, cu progresia ulterioară spre disfuncție sistolică a VD. RTF semnificativă a fost asociată cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu FiA, iar decesul de cauză cardiacă, inclusiv prin insuficiență cardiacă pare să fie mai frecvent la pacienții cu FiA comparativ cu decesul prin complicații embolice. Deși opțiunile terapeutice s-au dezvoltat considerabil în ultimele decenii, managementul pacienților cu RTF nu este complet elucidat. Strategia de control a ritmului cardiac pare o opțiune dezirabilă pentru prevenirea dilatării IT, agravării RTF și apariției simptomatologiei de insuficiență cardiacă.

## Bibliografie

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary :A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. Vol. 129, *Circulation*. 2014. 2440–2492.
2. Rogers JH, Bolling SF. The tricuspid valve: Current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2009;119(20):2718–25.
3. 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(21):2331–6.
4. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: From paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2005;112(5):745–58.
5. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Dec;12(12):689–710.
6. Jackson J, Liang DO, FesmFF. Mechanistic Insights into Mitral Regurgitation due to Atrial Fibrillation: “Atrial Functional Mitral Regurgitation.” *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(8):681–9.
7. Phang RS, Isserman SM, Karia D, Pandian NG, Homoud MK, Link MS, et al. Echocardiographic evidence of left atrial abnormality in young patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):511–3.
8. Zatulni J, Sanfilippo AJ, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. *Circulation*. 1991;83(4):1458.
9. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2000;9(2):95–101.
10. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, et al. Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation: A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):1–21.
11. Silbiger JJ. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more

- complicated than just left atrial remodeling. *Echocardiography*. 2019;36:164–9.
12. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sato K, Sugano A, Yamamoto M, et al. Novel mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation - 3-Dimensional echocardiographic study. *Circ J*. 2016;80(10):2240–8.
  13. Muraru D, Hahn RT, Soliman OI, Faletra FF, Basso C, Badano LP. 3-Dimensional Echocardiography in Imaging the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):500–15.
  14. Najib MQ, Vinales KL, Vittala SS, Challa S, Lee HR, Chaliki HP. Predictors for the development of severe tricuspid regurgitation with anatomically normal valve in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2012 Feb;29(2):140–6.
  15. Yamasaki N, Kondo F, Kubo T, Okawa M, Matsumura Y, Kitaoka H, et al. Severe tricuspid regurgitation in the aged: atrial remodeling associated with long-standing atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2006 Dec;48(6):315–23.
  16. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep;58(14):1474–81.
  17. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J*. 2002 Oct;66(10):913–6.
  18. Zhao SX, Soltanzad N, Swaminathan A, Ogden WD, Schiller NB. Frequency and Associated Clinical Features of Functional Tricuspid Regurgitation in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;119(9):1371–7.
  19. Dreyfus J, Durand-Viel G, Raffoul R, Alkholder S, Hvass U, Radu C, et al. Comparison of 2-Dimensional, 3-Dimensional, and Surgical Measurements of the Tricuspid Annulus Size: Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;8(7):e003241.
  20. Anwar AM, Soliman OII, Nemes A, van Geuns R-JM, Geleijnse ML, Ten Cate FJ. Value of assessment of tricuspid annulus: real-time three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Dec;23(6):701–5.
  21. Anwar AM, Geleijnse ML, Ten Cate FJ, Meijboom FJ. Assessment of tricuspid valve annulus size, shape and function using real-time three-dimensional echocardiography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006 Dec;5(6):683–7.

## Lucrări științifice publicate

1. **Andrada C. Guta**, Luigi P. Badano, Michele Tomaselli, Diana Mihalcea, Daniela Bartos, Gianfranco Parati, Denisa Muraru. The pathophysiological link between right atrial remodeling and functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation. A three-dimensional echocardiography study. *JASE Am Soc Echocardiogr* 2021 Jan 10;S0894-7317(21)00006-7. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.01.004>.
2. D. Muraru, **A.C.Guta**, R.C. Ochoa-Jimenez, D.Bartos, P. Aruta, S. Mihaila, B.A.Popescu, S. Iliceto, C. Basso, L.P. Badano. Functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: an elusive pathophysiological link deserving further attention. *JASE*, 2020 Jan; 33(1):42-53. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.08.016>.
3. D. Muraru, K. Addetia, **A.C. Guta**, R.C. Ochoa-Jimenez, D. Genovese, F. Veronesi, C. Basso, S. Iliceto, L.P. Badano, R.M. Lang. Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation- a three-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa286>.
4. Muraru D., Caravita S., Guta A.C., Mihalcea D., Branzi G., Parati G. BLP. Functional Tricuspid Regurgitation and Atrial Fibrillation: Which Comes First, the Chicken or the Egg? *CASE Cardiovasc Imaging Case Reports*. 2020; 5(4): 458-463. <https://doi.org/10.1016/j.case.2020.04.011>.
5. L.P. Badano, P. Aruta, K. Nguyen, C. Palermo, A. Baritussio, A. Cecchetto, M. Previtro, S. Figliozzi, D. Genovese, **A.C. Guta**, R.C. Ochoa-Jimenez, D. Muraru. Current clinical applications of three-dimensional echocardiography. *2G Ital Cardiol (Rome)* 2019 Dec;20(12):722-735. [10.1714/3271.32381](https://doi.org/10.1714/3271.32381)
6. Khalique O.K, Cavalcante J.L., Shah D., **Guta A.C.**, Zhan Y, Muraru D. Multimodality Imaging of the Tricuspid Valve and Right Heart Anatomy. *JACC Imaging* 2019 Mar;12(3):516-531. [10.1016/j.jcmg.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.006)
7. P. Aruta, D. Muraru, **A.C. Guta**, S. Mihaila, N. Ruozi, C. Palermo, B. Elnegar, S. Iliceto, L.P. Badano. Comparison of mitral annulus geometry between patients with ischemic and non-ischemic functional mitral regurgitation: implications for transcatheter mitral valve implantation. *Cardiovascular Ultrasound* 2018;16:27. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0145-8>
8. **A.C. Guta**, R.C. Ochoa-Jimenez, P. Aruta, S. Mihaila Baldea, D. Bartos, B.A. Popescu, L.P. Badano, D. Muraru. The role of three-dimensional echocardiography for the clinical

diagnosis and management of mitral valve disease. *Romanian Journal of Cardiology* 2018, 28:4. [link](#)

9. **A.C. Guta**, R.C. Ochoa-Jimenez, P. Aruta, D. Genovese, K. Nguyen, G. Sammarco, V. Guida, R. Tenaglia C. Palermo, R. Enache, D. Bartos, S. Iliceto, L.P. Badano, D. Muraru. In patients with functional tricuspid regurgitation due to atrial fibrillation, right atrial three-dimensional volume is the most important determinant of tricuspid annulus dilation. *Eur Heart J - Cardiovascular Imaging*, Volume 20, Issue Suppl 1, 1 January 2019, i1022–i1148.
10. K. Addetia, D. Muraru, **A.C. Guta**, L.P. Badano, R.M. Lang. The normal tricuspid valve. Textbook of three-dimensional echocardiography. ISBN 978-3-030-14032-8. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-14032-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14032-8_18).
11. J.K. Song, D. Muraru, **A.C. Guta**, L.P. Badano. Functional tricuspid regurgitation. Textbook of three-dimensional echocardiography. ISBN 978-3-030-14032-8. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-14032-8\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14032-8_21)
12. D. Mihalcea, A.C.Guta, S. Caravita, G. Parati, L.P. Badano, D. Vinereanu, D. Muraru. Sex, body size and right atrial volume are the main determinants of tricuspid annulus geometry in healthy volunteers. A 3D study using a novel, commercially available dedicate software package. *Eur Heart J* 2020, Volume 41, Issue Suppl 2. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0027>.
13. Muraru D., **Guta A.C.**, Addetia K., Genovese D., Ochoa-Jimenez RC., Veronesi F., Aruta P., Palermo C., Prado A., Sammarco G., Tenaglia R., Iliceto S., Badano LP., Lang RM. Accuracy of conventional and 3D echo-derived indices of right chamber and tricuspid annulus size to predict severe functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2018, Volume 39, Issue Suppl 1. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1586>
14. Muraru D., Addetia K., Genovese D., **Guta A.C.**, Ochoa-Jimenez RC., Aruta P., Veronesi F., Mor-Avi V., Previtero M., Guida V., Nguyen K., Iliceto S., Badano LP., Lang, RM. Right atrial volume is the major determinant of tricuspid annulus area in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation due to various etiologies. *Eur Heart J* 2018, Volume 39, Issue Suppl 1. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1589>
15. Muraru, D., Addetia, K., **Guta, A.C.**, Ochoa-Jimenez, RC., Genovese, D., Aruta, P., Mihaila, S., Bidviene, J., Mor-Avi, V., Prado, A., Iliceto, S., Lang, RM., Badano, LP. Different etiologies of functional tricuspid regurgitation are associated with significant heterogeneity in right chamber size and tricuspid valve geometry. *Eur Heart J* 2018, Volume 39, Issue Suppl 1. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy563.P4666>