

Estenose aórtica grave: pontos de interesse para o Internista na orientação terapêutica

Severe aortic stenosis: points of interest for the Internist concerning therapeutic orientation

Raquel Cavaco*, Susana Oliveira**, J. Gorjão Clara***

Resumo

A estenose aórtica (EA) é a doença valvular mais comum do mundo ocidental e a que mais frequentemente necessita de substituição valvular. A prevalência aumenta com a idade, afectando cerca de 2 a 7% da população idosa. Quando a gravidade da EA é ligeira a moderada, a doença é bem tolerada e, habitualmente, não é acompanhada por sintomatologia. Quando evolui para grave, a EA está associada a morbilidade e mortalidade significativas.

Convencionalmente, a EA tem sido considerada um processo degenerativo, em que os danos da válvula resultam do desgaste. Contudo, apenas uma minoria de indivíduos idosos desenvolve EA, não sendo esta inevitável mesmo nas válvulas bicúspides. Para além da degenerescência relacionada com a idade, outros factores parece estarem envolvidos no desenvolvimento de EA.

A análise da relação risco-benefício relativa à cirurgia valvular favorece a precocidade da intervenção cirúrgica, dado o desenvolvimento da técnica cirúrgica e consequente redução do risco de substituição valvular.

Palavras chave: Estenose aórtica, critérios ecográficos, grave, ligeira, sintomática, doença degenerativa, processo inflamatório.

Abstract

Aortic stenosis is the most common valvular disease of the occidental world and the one which most frequently needs surgical intervention. There is a higher prevalence with increasing age, affecting 2 to 7% of the elderly. If mild to moderate, it is well tolerated and usually asymptomatic. When severe, it is associated with high morbidity and mortality.

Conventionally, aortic stenosis is considered a degenerative process, in which damage to the valve has occurred due to time and usage. However, only few elderly patients have aortic stenosis, even in bicuspid valves. Beyond the degenerative process which develops with age, other factors seem to be involved in the development of the disease.

Risk-benefit analysis favours an early surgical intervention, bearing in mind the excellent surgical technique involved and consequent low risk associated with valvular substitution.

Key words: Aortic stenosis, ultrasound criteria, severe, mild, symptomatic, degenerative disease, inflammatory process.

AVALIAÇÃO E ORIENTAÇÃO DE DOENTES COM EA GRAVE

Introdução

O mais frequente tipo de valvulopatia na Europa é a estenose aórtica. Nos países desenvolvidos, o número de doentes com EA reumática tem diminuído e, actualmente, os principais tipos são a EA bicúspide

e tricúspide calcificadas. A calcificação aórtica desenvolve-se, mais frequentemente, em doentes com válvula aórtica bicúspide, uma condição que afecta 1 a 2% da população e predomina no sexo masculino. Nesta situação, quando se desenvolve EA, esta acontece relativamente cedo, aos 50, 60 anos. Contudo, a forma mais frequente de apresentação, EA tricúspide calcificada, acontece em 2 a 7% dos adultos com mais de 65 anos.¹

Na última década, o conceito de doença degenerativa foi substituído pela evidência de um processo inflamatório activo, relacionado em muitos aspectos com a arteriosclerose. Servem de suporte a este novo conceito os seguintes dados: a lesão inicial da estenose aórtica é semelhante à da doença coronária; os factores de risco ateroscleróticos, em particular a hipercolesterolemia, estão associados à EA calcifica-

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital Pulido Valente

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital Pulido Valente

***Director do Serviço de Medicina Interna II do Hospital Pulido Valente

Serviço de Medicina Interna II do Hospital Pulido Valente

Recebido para publicação a 16.01.07

Aceite para publicação a 25.08.07

da;^{2,3,4,5} e parece existir uma estreita relação entre a calcificação encontrada nas coronárias, indicativa do desenvolvimento de coronariopatia, e a encontrada na válvula aórtica.⁵ Estes achados sugerem que, longe de ser apenas um processo degenerativo, o desenvolvimento de EA é um processo complexo, regulado e potencialmente modificável e não o resultado inevitável do envelhecimento.

Avaliação – o papel do ecocardiograma

A história clínica e o exame objectivo mantêm-se como dois elementos essenciais na avaliação dos doentes com EA; a investigação cuidada de sintomas (dispneia de esforço, angina, tonturas ou síncope) é crítica na correcta orientação dos doentes.¹ Contudo, o ecocardiograma tornou-se a chave diagnóstica mestra, dado que, não só confirma a presença de EA, como ainda permite a determinação da função e espessura da parede do ventrículo esquerdo, a detecção de outras patologias valvulares associadas e, finalmente, providencia-nos importante informação prognóstica. Por sua vez o Doppler cardíaco é a técnica de eleição na determinação da gravidade, devendo ser tomado em consideração não só a área valvular mas também a velocidade de fluxo transvalvular, o gradiente de pressão ventrículo esquerdo/aorta e a função ventricular.^{1,6}

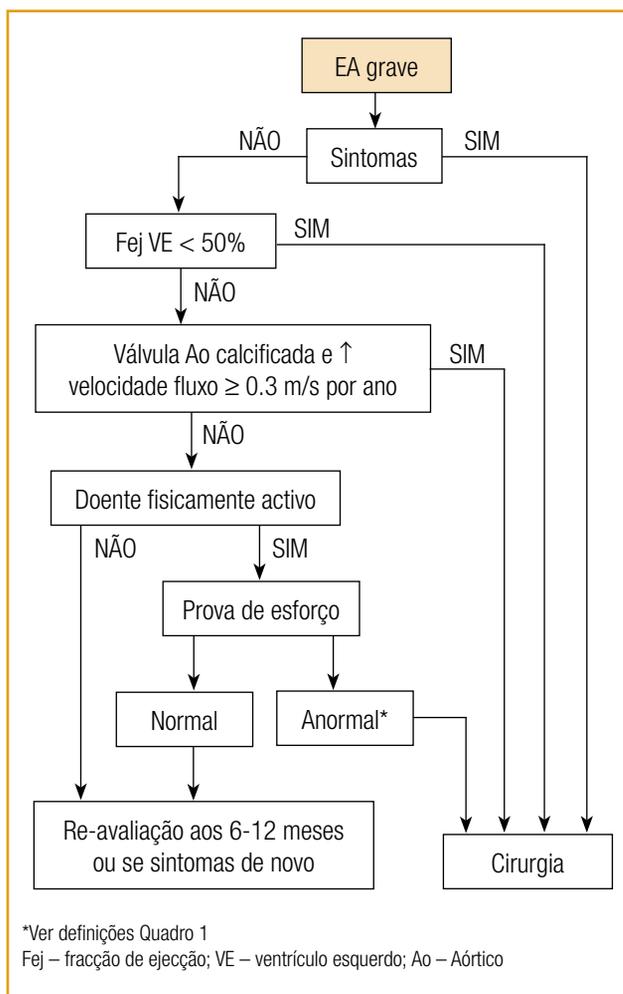
São critérios ecográficos de: EA grave - gradiente de pressão médio do ventrículo esquerdo (VE) / aorta (Ao) > 40mmHg; área valvular aórtica < 1cm²; velocidade máxima do fluxo transvalvular Ao > 4m/Seg; EA ligeira - gradiente médio VE/Ao < 25mmHg e velocidade máxima do fluxo transvalvular Ao < 3m/Seg.; EA moderada - gradiente médio VE/Ao > 25 < 40mmHg, área valvular > 1 < 1,5cm² e velocidade máxima do fluxo transvalvular Ao > 3 < 4m/Seg.^{5,6}

Os doentes com EA assintomática devem ser reavaliados por ecocardiograma transtorácico: anualmente se EA grave; com intervalo de um a dois anos se EA moderada; e cada 3-5 anos se EA ligeira.^{6,7} Ou, em qualquer destas situações, se se verificar desenvolvimento de sintomatologia.

Este artigo contempla, maioritariamente, a orientação do doente com EA grave (Fig. 1).

Doente com EA grave sintomática

Os doentes com EA grave sintomáticos constituem o grupo em que a opção terapêutica é consensual. A sobrevida é praticamente igual à esperada para a faixa



Orientação terapêutica na Estenose aórtica grave.

FIG. 1

etária até ao desenvolvimento dos sintomas clássicos – angina, síncope e dispneia. Contudo, a sobrevida é de 50% aos 5 anos nos doentes com angina, de 50% aos 3 anos nos doentes com síncope e de 50% aos 2 anos nos doentes com dispneia ou outra manifestação de insuficiência cardíaca congestiva. No total, 75% dos doentes sintomáticos com EA grave acabam por falecer se não for feita substituição valvular.⁷ Em média, os sintomas desenvolvem-se quando a área valvular aórtica é inferior a 1,0 cm², mas existe uma grande variabilidade individual em relação à área valvular na altura de aparecimento dos primeiros sintomas.⁸

Após a cirurgia, a sobrevida, corrigida para a faixa etária, é semelhante à do indivíduo saudável. Desta forma, o grande contraste entre uma taxa de morta-

lidade de 75% aos 3 anos nos doentes com EA sintomática não submetidos a substituição valvular versus uma taxa de sobrevivência após cirurgia semelhante à normal torna a substituição valvular a terapêutica de primeira linha no doente com EA grave sintomática, sem contra-indicações cirúrgicas.^{9,10,11}

Doente com EA grave assintomática

O doente com EA grave assintomática tem um excelente prognóstico, apesar da obstrução grave ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo. Existe, contudo, um risco de cerca de 2% de morte súbita neste subgrupo de doentes. Uma das estratégias defendidas para contornar este risco é a cirurgia valvular em todos os doentes com EA grave. Infelizmente, levantam-se várias dificuldades nesta abordagem. Primeiro, não está definido o que constitui uma EA grave, pelo que, apesar da área valvular constituir um importante indicador da gravidade da estenose, este parâmetro, por si só, não sustenta a opção terapêutica e deve ser integrado na apresentação do doente, que inclui exame objectivo e estudos hemodinâmicos invasivos e não invasivos.^{10,12,13} Segundo, no doente adulto com EA adquirida, a reparação valvular é virtualmente impossível, pelo que a substituição valvular é, na grande maioria das situações, inevitável. Desta forma, a estratégia terapêutica de operar todos os doentes com EA grave assintomática expõe 100% dos doentes ao risco cirúrgico e ao risco de viver com uma prótese valvular, para beneficiar os 2% que estão em risco de morte súbita. Uma estratégia mais prática é identificar o subgrupo de doentes assintomáticos com maior risco de morte súbita e considerar apenas estes para substituição valvular.

Otto et al.¹⁴ demonstraram que o fluxo transvalvular aórtico, um guia para a gravidade da EA, era um importante preditor do eventual desenvolvimento de sintomatologia. Quando o valor inicial da velocidade máxima do fluxo é menor que 3 m/s, o risco de desenvolver sintomatologia e requerer substituição valvular é de 15% nos próximos 5 anos. Mas, quando o valor inicial da velocidade máxima do fluxo é maior que 4 m/s, existe 70% de probabilidade de existir necessidade de substituição valvular nos próximos 2 anos. Pelo que se conclui que a velocidade do fluxo transvalvular aórtico permite identificar subgrupos de doentes com maior risco.^{1,6,10,15} Por exemplo, a combinação de uma válvula muito calcificada com um aumento rápido da velocidade máxima do fluxo

(≥ 0.3 m/s por ano), identifica um grupo de doentes de alto risco, com mortalidade de cerca de 80% aos 2 anos. Desta feita, em casos de calcificação aórtica moderada a grave e velocidade máxima do fluxo maior que 4 m/s na avaliação inicial, os doentes devem ser reavaliados cada 6 meses, para pesquisa de sintomas ou alteração da tolerância ao esforço, de novo, ou mesmo avaliação ecocardiográfica. Se a velocidade máxima do fluxo transvalvular sofrer um aumento > 3 m/s por ano, ou houver evidência de progressão do ponto de vista hemodinâmico, deve ser considerada a intervenção cirúrgica. Na ausência de alterações e se os doentes se mantiverem assintomáticos, devem ser reavaliados em consulta cada 6 meses e ecograficamente cada 6 a 12 meses.

Uma segunda estratégia para identificar doentes com maior risco de morte súbita é a prova de esforço.¹⁶ Apesar do exercício nos doentes com EA grave sintomática estar contra-indicado, a prova de esforço em doentes com EA grave assintomática parece ser seguro e é uma extensão da habitual actividade do doente. Ou seja, se os doentes são assintomáticos e fazem exercício físico nas actividades de vida diárias, parece sensato ter, pelo menos, um episódio de exercício sob vigilância médica.^{1,17} Os doentes que desenvolvem sintomas no tapete, particularmente aqueles com menos de 70 anos, têm uma elevada probabilidade de desenvolver sintomas dentro de 12 meses, pelo que devem ser considerados sintomáticos e ser submetidos a substituição valvular.^{14,15,18} É provável, mas ainda não foi claramente demonstrado, que o desenvolvimento de arritmias ventriculares ou de resposta tensional inadequada (hipotensão) durante o estudo também devam ser considerados indicadores para substituição valvular, ainda que com menor valor preditivo.^{1,10}

Também o péptido natriurético auricular (BNP) parece constituir um factor preditivo independente de prognóstico em doentes com EA.¹⁹ Nomeadamente, em doentes com EA grave e baixo gradiente transvalvular para os quais valores de BNP ≥ 550 pg/mL correspondem a taxas de sobrevivência a um ano, significativamente, menores.²⁰

A coronariografia deve ser considerada, não para avaliação da gravidade da EA, mas para despiste de coronariopatia em doentes com EA grave e indicação cirúrgica, atendendo à frequente associação entre as duas patologias.^{1,8,12}

Em resumo, são actualmente considerados indica-

dores de mau prognóstico na progressão da EA assintomática: elementos de ordem clínica – idade avançada e presença de factores de risco ateroscleróticos; elementos obtidos por ecocardiografia – calcificação valvular, velocidade máxima do fluxo transvalvular aórtico, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, progressão hemodinâmica e aumento do gradiente com o exercício; e prova de esforço sintomática.^{1,18}

Doentes com EA e Fracção de Ejeção (FE) reduzida

No extremo oposto dos doentes assintomáticos, estão os doentes com insuficiência cardíaca avançada e depressão da fracção de ejeção. Esta tem duas principais causas na EA: *mismatch* pós-carga e disfunção contráctil.

Quanto maior o papel do *mismatch* pós-carga para a redução da fracção de ejeção, melhor a resposta à cirurgia. Ou seja, se foi o aumento da pós-carga o responsável pela redução da fracção de ejeção, a correcção da obstrução valvular causará uma diminuição súbita na pós-carga, com aumento substancial da fracção de ejeção. O gradiente transvalvular médio constitui uma medida razoável do *mismatch* pós-carga. Quanto maior o gradiente, maior a pós-carga e, geralmente, melhor a resposta à cirurgia.

O grupo mais problemático nos doentes com EA com insuficiência cardíaca e fracção de ejeção reduzida são aqueles com gradiente transvalvular baixo e fracção de ejeção reduzida. De uma forma geral, os estudos realizados revelaram um mau prognóstico pós-cirúrgico. Neste grupo particular de doentes a causa primária da redução da fracção de ejeção e do mau prognóstico é não o *mismatch* pós-carga, mas a disfunção, irreversível, do ventrículo esquerdo.

Um estudo de Connolly et al¹⁵ demonstrou uma mortalidade de 21% e uma sobrevida de 50% aos 4 anos neste grupo de doentes. Apesar destes resultados, alguns pacientes melhoraram com a substituição valvular.

Em discussão está a decisão da indicação cirúrgica nos doentes com gradiente baixo, fracção de ejeção reduzida e débito cardíaco diminuído. Neste caso, a decisão é tomada com base na identificação dos doentes com verdadeira EA grave versus aqueles com uma área valvular calculada pequena mas sem uma verdadeira EA, uma condição à qual Blase⁶ se refere como pseudo-estenose. Na primeira situação, uma doença valvular grave levou a uma disfunção grave

do ventrículo esquerdo, pelo que a correcção da doença valvular (que foi o defeito primário) pode levar à melhoria da função do ventrículo esquerdo.

Na segunda situação (pseudo-estenose aórtica), uma função ventricular deprimida que se deve a outro processo, como doença coronária ou miocardiopatia idiopática, não permite a abertura de uma válvula aórtica com estenose moderada e não grave.²¹

O método usado para distinguir estas duas situações é o aumento do débito cardíaco, usando um agente inotrópico positivo, como a dobutamina, ou reduzindo a resistência vascular periférica, com um vasodilatador, durante a avaliação ecográfica – ecocardiograma de sobrecarga. Estas duas intervenções permitem as mesmas conclusões através de mecanismos diferentes. Quando o débito cardíaco é aumentado mediante o uso de dobutamina num doente com EA grave, o débito cardíaco e o gradiente valvular aumentam proporcionalmente, e a área valvular calculada aumentará apenas ligeiramente.²² Por outro lado, na pseudo-estenose, quando o débito cardíaco aumenta substancialmente, o gradiente valvular não aumenta ou aumenta apenas muito discretamente, levando a um aumento substancial ($> 0,2\text{cm}^2$) da área valvular calculada.^{22,23} Se é usado um vasodilatador, acontecem as mesmas variações na área valvular calculada, por mecanismos diferentes. Se a resistência ao fluxo cardíaco é devida à estenose aórtica, uma diminuição da resistência vascular periférica não leva ao aumento do débito cardíaco; pelo que, um agente vasodilatador leva a uma diminuição da pressão arterial e a um aumento do gradiente, demonstrando que a EA é grave. Por outro lado, se a resistência valvular é pouca e é a resistência vascular periférica a principal responsável pela redução do fluxo cardíaco, a diminuição da resistência vascular periférica permite um aumento do débito cardíaco, reduzindo o gradiente valvular e produzindo um aumento dramático na área valvular calculada (*Quadro I*).

Em conclusão, a presença de reserva contráctil, correspondente a um aumento do volume de ejeção superior a 20% durante o teste com baixas doses de dobutamina, constitui um conceito com actuais implicações prognósticas^(22, 23). Em doentes com baixo gradiente mas evidência de reserva contráctil, está aconselhada a intervenção cirúrgica, dado que a relação risco – benefício é favorável e se verifica melhoria do prognóstico a longo prazo. Em doentes sem reserva contráctil o prognóstico fica comprometido

QUADRO I

Indicações para substituição valvular na Estenose aórtica.

	Nível decrescente de evidência
Doentes com EA grave e qualquer sintoma	
Doentes com EA grave com indicação para cirurgia de bypass coronário, aorta ascendente ou de outra válvula	
Doentes assintomáticos com EA grave e disfunção sistólica do VE (FejVE <50%), sem outra causa aparente	
Doentes assintomáticos com EA grave e prova de esforço sintomática	
Doentes assintomáticos com EA grave e prova de esforço com diminuição da TA abaixo do valor de base	
Doentes com EA moderada com indicação para cirurgia de bypass coronário, aorta ascendente ou de outra válvula	
Doentes assintomáticos com EA grave e calcificação valvular moderada a grave e progressão da velocidade de pico ≥ 0.3 m/s por ano	
EA com gradiente <40mmHg e disfunção do VE com reserva contráctil	
Doentes assintomáticos com EA grave e prova de esforço com arritmias ventriculares complexas	
Doentes assintomáticos com EA grave e hipertrofia do VE ≥ 15 mm (sem associação com HTA)	
EA com gradiente <40mmHg e disfunção do VE com reserva contráctil	
EA – estenose aórtica; VE – ventrículo esquerdo; Fej – fracção de ejeção; TA – tensão arterial; HTA – hipertensão arterial.	

por um elevado risco cirúrgico. A decisão cirúrgica nestes últimos doentes deve ter em consideração elementos como co-morbilidades associadas, grau de calcificação valvular, extensão da doença coronária e real possibilidade de revascularização.^{15,17,24}

EA nos idosos

Apesar da idade avançada ser considerada como factor de risco cirúrgico nos doentes com estenose aórtica, a idade também é um “factor de risco” para mortalidade, pelo que a avaliação do risco deve ser realizada de forma muito cuidadosa.²⁵

De uma forma geral, todos os estudos chegaram à mesma conclusão: não existe idade limite para a realização da cirurgia valvular aórtica na ausência de co-morbilidades. Contudo, assim que surge, em associação, doença coronária, outra doença valvular aórtica, defeitos neurológicos ou insuficiência renal, o prognóstico piora, pelo que estes factores têm que

ser tomados em consideração na decisão da opção terapêutica cirúrgica do idoso com EA. E a mostrar que este não é um assunto consensual, Lindblom et al,¹⁷ descobriram que a esperança de vida corrigida para doentes com mais de 65 anos e EA não foi diferente da esperança de vida da população saudável, sendo que a esperança de vida de um doente de 80 anos é de cerca de 6 anos, tenha ou não estenose aórtica.

Terapêutica médica

A prevenção da endocardite bacteriana com antibioterapia está indicada em todos os doentes com EA. Em doentes com hipertensão sistémica associada, esta deve ser cuidadosamente controlada com agentes anti-hipertensores apropriados. Com estas excepções, não existe qualquer terapêutica médica específica em doentes assintomáticos.^{1,10}

Em doentes sintomáticos sem indicação cirúrgica não

existe terapêutica que aumente a sobrevida, e a terapêutica médica disponível para o alívio sintomático é limitada.^{9,12} Se existe evidência de congestão pulmonar, os doentes podem beneficiar de terapêutica com digitálicos, diuréticos ou inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA). De facto, uma redução do volume venoso central e da pré-carga do ventrículo esquerdo pode ser eficaz em alguns doentes com sintomas de insuficiência cardíaca; deve, contudo, ter-se em conta que a redução excessiva da pré-carga pode deprimir o débito cardíaco e reduzir a pressão arterial sistémica. Estão particularmente sujeitos a este efeito não desejável os doentes com EA grave, devido à ligeira hipertrofia do ventrículo esquerdo.¹⁰

Em doentes em edema pulmonar agudo no contexto de EA podem ser usados nitratos em perfusão, com o intuito de diminuir a congestão e de melhorar a *performance* do ventrículo esquerdo, devendo esta

terapêutica ser instituída em unidade de cuidados intensivos, de forma a conseguir uma monitorização hemodinâmica contínua. A terapêutica com digitálicos deve ser reservada para doentes com depressão da função sistólica ou fibrilhação auricular (FA). Em situações de arritmias auriculares, como a FA, com efeito adverso sobre a função contráctil auricular ou sobre a frequência ventricular, deve ser realizada cardioversão imediata ou, se esta for ineficaz, controlar o ritmo ventricular com terapêutica médica.

Se o sintoma dominante é o angor, a melhoria sintomática pode ser conseguida com o uso cuidadoso de nitratos e beta-bloqueantes.^{5,10} Não existe terapêutica médica específica em situações de síncope, a não ser que estas sejam consequência de bradi ou taquiarritmias.

Apesar da substituição da válvula aórtica e do seu *timing* serem actualmente os pontos fulcrais na terapêutica da EA,^{1,10} é possível que, a médio-curto prazo, a terapêutica agressiva com estatinas seja considerada no bloqueio ou atraso da progressão da lesão valvular, adiando ou mesmo prevenindo a necessidade de substituição valvular. Evidências recentes sugerem que a esclerose aórtica é um achado frequente nos idosos e um precursor da EA.^{7,8} Palta et al.⁹ revelaram que a área inicial da válvula aórtica,

os hábitos tabágicos mantidos e o nível do cálcio sérico estavam correlacionados positivamente com a progressão da EA. Os doentes com um colesterol total > 200mg/dl apresentavam uma taxa de progressão duas vezes mais rápida, embora o colesterol não fosse um factor preditivo independente na análise por regressão. No estudo efectuado por Novaro et al.,¹¹ os factores preditivos de uma progressão mais rápida foram a idade e o facto de não estarem sob terapêutica com estatinas. Verificaram ainda existir uma modesta relação entre a alteração do nível de LDL – colesterol e a alteração da área valvular aórtica. Estudos recentes, através de tomografia de feixe de electrões, proporcionaram mais factos que apoiam a importância do colesterol na génese da EA. A calcificação das cúspides aórticas, invariavelmente presente em adultos com EA, pode ser quantificada através da tomografia de feixes de electrões. Pohle et al.¹² demonstraram uma correlação positiva entre o nível de LDL-colesterol e a progressão da calcificação da válvula aórtica. O tratamento com estatinas parece reduzir a progressão da calcificação da válvula aórtica. No estudo realizado por Shavelle et al.¹³ o tratamento com estatina reduziu para cerca de metade o número de doentes com progressão da calcificação da válvula aórtica num intervalo médio

DIOVAN

de 2,5 anos. Em conclusão, o papel das estatinas na progressão da EA está ainda longe de estar definido, mantendo-se fonte de investigação.

Conclusão

O acompanhamento regular dos doentes com EA é importante para monitorizar a progressão hemodinâmica e o desenvolvimento de sintomas.

Em doentes com EA que desenvolvem os sintomas clássicos de angina, síncope ou dispneia está indicada a substituição valvular, de modo a prevenir a morte súbita.

Os doentes com EA grave assintomática devem ser submetidos, sempre que possível, a uma prova de esforço. Se a prova de esforço for sintomática ou houver tolerância ao esforço diminuída, em doentes em que tal não era esperado, a evidência favorece o tratamento cirúrgico. Se houver hipotensão induzida pelo esforço ou arritmias ventriculares parece aconselhado a substituição valvular, apesar do benefício ainda não estar completamente provado neste grupo de doentes.

No caso de doentes com função ventricular esquerda deprimida por sobrecarga (gradiente aumentado), a substituição valvular leva a um aumento da fracção de ejeção e a um melhor prognóstico. No grupo de doentes com gradiente baixo e fracção de ejeção reduzida deve ser feita a distinção pré-cirúrgica entre EA verdadeira e pseudo-estenose. Os doentes com EA verdadeira, que respondem à dobutamina, devem ser submetidos a substituição valvular, uma vez que parece haver melhoria do prognóstico.

No que diz respeito à terapêutica médica, o facto dos lipídios parecerem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão da EA, existindo evidências crescentes de que a redução do colesterol pode retardar ou prevenir a mesma, permite-nos prever a possibilidade de atrasar a progressão ou mesmo prevenir o desenvolvimento de obstrução grave com o tratamento com estatinas e considerá-las como uma nova e promissora perspectiva na terapêutica da EA, admitindo mesmo que o papel das estatinas ultrapassa a ampla redução dos valores elevados de colesterol. ■

Bibliografia

1. Alec Vahanian et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2007; 28: 230-268.
2. Mohler ER, Sheridan MJ, Nicholas R, Harvey WP and Waller BF Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors

- a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991; 14:995-996.
- 3. Hoagland PM, Cook F, Flately M, Walker C and Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 1985; 55:744-747.
- 4. Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H and Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidemia and calcify aortic stenosis. *Heart* 1997; 78:475-479.
- 5. Peltier M, Trojette F, Enriquez-Sarano M, Grigioni F, Slama M and Tribouilloy C M. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 91:97-99.
- 6. Blase A C et al. Evaluation and Management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002; 22:123-126.
- 7. Faggiano P, Antonini-Canterin F and Erlicher A et al. Progression of aortic valve sclerosis to stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:99-101.
- 8. Cosmi JE, Kort S and Tunick PA et al. The risk of development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162:2345-2347.
- 9. Palta S, Pai A M, Gill K S and Pai R G. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101:2497-2502.
- 10. Bonow et al. ACC/AHA Practice Guidelines of Aortic stenosis. *JACC* 2006; 48: 1-148.
- 11. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL and Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104:2205-2209.
- 12. Pohle K, Maffert R and Ropers D et al. Progression of aortic valve calcification. Association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001; 104:1927-1932.
- 13. Shavelle D M, Junichuro T, Budoff M J, Mao S, Zhao X Q and O'Brien K D. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359:1125-1126.
- 14. Otto CM, BurWash IG, Legget ME et al. A prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiography and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-2270.
- 15. Connolly HM, Oh JK, Schaff H V et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101:1940-1946.
- 16. Amato MCM, Moffa PJ, Werner KE and Ramires J A F. Therapeutic decision asymptomatic aortic stenosis: the role of exercise testing. *Heart* 2001; 86:381-386.
- 17. Lindblom D, Lindblom U, Quist J et al. Long-term relative survival rates after valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:566-573.
- 18. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-617.
- 19. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P et al. *Circulation* 2007; 115: 2799-2800.
- 20. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *European Heart Journal* 2004; 25: 2048-2053.
- 21. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 191-194.
- 22. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003; 108: 319-324.
- 23. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes Dr Jr. Low-output, low gradient aortic stenosis in patients with depressed left systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in catheterization laboratory. *Circulation* 2002; 106: 809-813.
- 24. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 108: 1713-1717.
- 25. Chan KL et al. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2004; 1:13-17.