
VALVOPATIAS

LÚCIA ROMERO MACHADO¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):484-90
RSCESP (72594)-1813

A doença valvar apresenta particularidades relacionadas ao sexo. A identificação dessas diferenças é fundamental para o manejo clínico adequado. Com o declínio da doença reumática nos países desenvolvidos, a doença valvar degenerativa tornou-se a etiologia preponderante. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a doença cardíaca reumática com comprometimento valvar é ainda bastante comum. A prevalência de insuficiência mitral resultante de prolapso da valva mitral é semelhante em ambos os sexos, porém aumenta nos homens com mais de 50 anos de idade. A estenose mitral ocorre quase que exclusivamente no sexo feminino, e nos países em desenvolvimento é comum o aparecimento dos primeiros sintomas na gestação, ao contrário do que ocorre nos países desenvolvidos, em que a afecção se manifesta na quinta e na sexta décadas de vida. Nas gestantes muito sintomáticas, portadoras de estenose mitral, a valvotomia mitral percutânea é o tratamento mais indicado, com resultado clínico favorável imediato. A insuficiência aórtica predomina nos homens e os parâmetros ecocardiográficos de gravidade foram direcionados para eles. As mulheres são encaminhadas para cirurgia sobretudo pelos sintomas, pois dificilmente atingem os diâmetros ventriculares recomendados pelas diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Na estenose aórtica existe uma resposta diferenciada da hipertrofia ventricular relacionada ao sexo. As mulheres desenvolvem mais hipertrofia que os homens. Todas essas evidências afetam a evolução das mulheres com doença cardíaca valvar.

Descritores: Doenças das valvas cardíacas/epidemiologia. Valva aórtica. Valva mitral. Feminino. Fatores sexuais.

VALVULAR HEART DISEASES

Valvular heart disease has gender-related peculiarities. The identification of these differences is essential for adequate clinical management. With the decrease of rheumatic disease in developed countries, degenerative valvular disease has become the most prevalent etiology. Nevertheless in developing countries, rheumatic heart disease with valvular commitment is still very common. The prevalence of mitral valve insufficiency as a consequence of mitral valve prolapse is similar in both genders, however it increases in men over 50 years of age. Mitral stenosis occurs almost exclusively in women and in developing countries the onset of symptoms is usually observed during pregnancy, whereas in developed countries it is manifested in the 5th and 6th decades of life. Percutaneous mitral valvulotomy is the most indicated treatment, with immediate favorable clinical results in very symptomatic pregnant women with mitral stenosis. Aortic insufficiency is prevalent in men and the echocardiographic severity parameters were developed for them. Women are referred to surgery especially because of their symptoms since they rarely achieve the ventricular diameters recommended by the guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). There is a differentiated gender-related response to ventricular hypertrophy in aortic stenosis. Women develop more hypertrophy than men. All of these evidences affect the course of women with valvular heart disease.

Key words: Heart valve diseases/epidemiology. Aortic valve. Mitral valve. Female. Sex factors.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Lúcia Romero Machado – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP – CEP 04012-909

VALVOPATIAS

A distribuição da doença cardíaca valvar apresenta peculiaridades que envolvem sexo, apresentação clínica e evolução. Nos países em desenvolvimento, a doença valvar reumática é bastante comum, enquanto a etiologia degenerativa predomina nos países desenvolvidos. Além disso, as mulheres apresentam características específicas quando comparadas com os homens, como a gestação e a menor superfície corpórea, que implicam manejo clínico especial.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

A insuficiência mitral orgânica resulta de alteração anômica ou funcional de quaisquer componentes do aparelho valvar mitral¹. As principais etiologias são: doença reumática, doença mixomatosa responsável pelo prolapso da valva mitral e calcificação do anel mitral.

Doença reumática

A doença reumática leva a quadro de insuficiência mitral pelo encurtamento e rigidez dos folhetos valvares juntamente com fusão de cordoalha, determinando coaptação inadequada. A insuficiência mitral reumática ocorre em homens e mulheres na mesma proporção. Da mesma forma que acontece com a estenose mitral, o período de latência entre o episódio de febre reumática e o início dos sintomas decorrentes da insuficiência mitral apresenta variação geográfica². Nos países em desenvolvimento, a presença de insuficiência mitral após surto reumático é mais precoce, em decorrência, provavelmente, da maior virulência dos estreptococos ou da maior predisposição do hospedeiro, causando doença mais grave³.

Prolapso da valva mitral

A maioria dos estudos considera o prolapso da valva mitral uma doença genética relacionada ao tecido conectivo, embora esse gene ainda não tenha sido identificado⁴. Estima-se incidência de 2,5% na população geral⁵. Inicialmente foram diagnosticados, do ponto de vista clínico, dois grupos de pacientes com prolapso da valva mitral: um constituído sobretudo de mulheres jovens, com sintomas inespecíficos provavelmente relacionados a disfunção autonômica ou neuroendócrina, mas com curso benigno, e outro grupo, em sua maioria do sexo masculino e com idade mais avançada, portador de alterações mixomatosas degenerativas de componentes da valva mitral. Após critérios ecocardiográficos mais específicos para o diagnóstico do prolapso, apenas os pacientes do segundo grupo passaram a ser considerados como portadores de prolapso da valva mitral⁶.

Histologicamente essa entidade caracteriza-se por degeneração mixomatosa, com espessamento dos folhetos da valva mitral, do anel e da cordoalha, com falha de coaptação dos folhetos. A cordoalha costuma ser alongada e tortuosa. A progressão dessas alterações culmina com quadro de insuficiência mitral, necessitando muitas vezes de intervenção cirúrgica precoce⁷. Os estudos discordam quanto à prevalência do prolapso da valva mitral relacionada ao sexo^{8,9}, mas a ocorrência de insuficiência mitral provocada pelo prolapso parece aumentar com a idade, particularmente nos homens com mais de 50 anos de idade¹⁰. Além disso, a literatura evidencia que os homens portadores de insuficiência mitral decorrente de prolapso da valva mitral são mais frequentemente encaminhados para tratamento cirúrgico que as mulheres, mas não está claro se essa diferença se deve a alterações morfológicas e fisiológicas da valva mitral entre homens e mulheres portadores de degeneração mixomatosa. Avierinos et al.¹¹ observaram que as mulheres com prolapso da valva mitral exibiam mais espessamento dos folhetos e os homens, mais rotura de cordoalha, mostrando que eles têm mais doença mixomatosa difusa e, portanto, mais necessidade de cirurgia.

Fisiologicamente as mulheres apresentam menor grau de regurgitação e desenvolvem menos sintomas e menor aumento das dimensões de átrio e ventrículo esquerdos que os homens. Essa constatação pode comprometer o momento ideal de indicação cirúrgica dessas pacientes, uma vez que seus ventrículos nem sempre atingem os diâmetros recomendados pelas diretrizes do ACC/AHA para indicação cirúrgica¹². A correção das medidas ventriculares para superfície corpórea diminuiu as diferenças desses parâmetros nas mulheres para igual gravidade de regurgitação mitral em relação aos homens, como observaram Avierinos et al.¹. Outros motivos para explicar essas diferenças na gravidade da insuficiência mitral encontradas entre os sexos seriam a presença, nos homens, de pressões sistólicas e diastólicas mais elevadas, bem como de maior atividade física, fatores que impõem pressões mais intensas na valva mitral¹³. A sobrevida pós-operatória é similar entre homens e mulheres, sugerindo benefício da cirurgia para pacientes com insuficiência mitral grave, independentemente do sexo¹⁴.

Calcificação do anel mitral

O mecanismo provável para o desenvolvimento de insuficiência mitral é a calcificação do anel com rigidez excessiva, e o refluxo costuma ser moderado. É mais comum em mulheres com hipertensão arterial, diabetes e insuficiência renal¹⁵.

ESTENOSE MITRAL

A etiologia da estenose mitral é praticamente reumática,

causando espessamento de folhetos e fusão comissural. Sua prevalência guarda estreita relação geográfica. Conquanto ainda seja elevada nos países em desenvolvimento, nos desenvolvidos é a lesão valvar menos frequente, representando apenas 9,5% de doenças valvares nativas, numa avaliação europeia recente, com predomínio do sexo feminino¹⁶. A estenose mitral afeta, de forma predominante, as mulheres, independentemente da origem geográfica, com predomínio de mais de 70% de mulheres em todas as séries publicadas de pacientes portadores de estenose mitral¹⁷. Entretanto, o motivo dessa prevalência ainda é desconhecido. Nos países desenvolvidos, o aparecimento de sintomas ocorre entre a quinta e a sexta décadas da vida (média de 49 anos no estudo de Iung et al.)¹⁸, enquanto naqueles em desenvolvimento os sintomas são mais precoces, como observaram Gomes et al.¹⁹ ao avaliar a evolução tardia de 1.241 pacientes submetidas a valvotomia mitral percutânea com média de idade de 38,8 anos. A intervenção nesse grupo mais jovem é, portanto, necessariamente mais precoce²⁰. É comum que essas pacientes tomem conhecimento de sua doença durante a gravidez, com o aparecimento dos primeiros sintomas. No primeiro trimestre da gestação ocorre aumento do volume plasmático e do débito cardíaco em torno de 40% do valor basal²¹. O incremento do fluxo através da mitral e o encurtamento do período de enchimento diastólico elevam a pressão no átrio esquerdo, provocando sintomas congestivos particularmente no terceiro trimestre da gestação, com necessidade frequente de internação para tratamento adequado^{22,23}. Nos casos graves, refratários a terapêutica medicamentosa, a valvotomia mitral percutânea está recomendada e é o tratamento de escolha por ser seguro e eficaz, com alívio imediato dos sin-

tomas^{24,25}. Para diminuir o efeito da radiação ionizante fetal, a valvotomia mitral percutânea deve ser evitada no primeiro trimestre da gestação e a gestante, protegida por aventais de chumbo abdominal e pélvico durante o procedimento. A exposição poderá também ser reduzida pela substituição da ventriculografia pelo ecocardiograma na avaliação da insuficiência mitral residual. A técnica de Inoue é em geral um procedimento mais rápido que a com duplo balão, porém essa abordagem terapêutica será uma escolha do intervencionista. Na Tabela 1 estão descritas as características de pacientes submetidos a valvotomia mitral percutânea.

A mortalidade materno-fetal após o procedimento é baixa, diferente daquela observada após a cirurgia de comissurotomia mitral a céu aberto, associada a mortalidade materna de 9% e fetal de até 38%.²⁶ Após a comissurotomia a céu fechado, a mortalidade materna é pequena, mas a fetal pode alcançar até 17%²⁷. A cirurgia para correção da estenose mitral nas gestantes, portanto, deve ser reservada para aqueles casos que não podem ser contemplados com a valvotomia mitral percutânea (pacientes com valvas muito deformadas, com escores ecocardiográficos elevados). É aconselhável que pacientes portadoras de estenose mitral grave sejam submetidas a tratamento da lesão valvar previamente à gestação. As mulheres com estenose mitral, cujo aparecimento dos sintomas ocorra na quinta e/ou na sexta décadas de vida, são frequentemente assintomáticas, a despeito de lesão valvar grave, uma vez que desenvolvem menos atividade física. Nessas pacientes, o teste de esforço deve fazer parte da investigação na avaliação da capacidade funcional, contribuindo na decisão do melhor momento de indicação cirúrgica.

Tabela 1 - Características de pacientes submetidos a valvotomia mitral percutânea

	População (n = 1.321)
Idade	35,8 ± 12,6 anos Menos de 18 anos: 2,5% (34 pacientes) – Média: 14,1 ± 12,1 Mais de 65 anos: 1,9% (26 pacientes) – Média: 73,7 ± 5
Sexo	Feminino: 87,2% (1.152 pacientes)
Ritmo	Sinusal: 88,4% (1.169 pacientes) Fibrilação atrial: 11,2% (144 pacientes) Outros: 0,6% (8 pacientes)
Escore	8,7 ± 1,3
Comissurotomia prévia	6,4% (80 pacientes)
Gestantes	7,5% (100 pacientes)
Hipertensão pulmonar grave	6,3% (84 pacientes)

As mulheres idosas e os homens portadores de estenose mitral costumam apresentar a forma mais grave da doença, com maior acometimento do aparelho subvalvar e anatomia menos favorável para a valvotomia mitral percutânea²⁸. As mulheres desenvolvem mais insuficiência tricúspide e hipertensão arterial pulmonar provavelmente por maior resistência pulmonar²⁹.

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

A insuficiência aórtica incide preferencialmente no sexo masculino³⁰; portanto, os dados obtidos para decidir o momento ideal de indicação cirúrgica foram baseados nos estudos em que predominavam os homens³¹. Em ambos os sexos, o aparecimento de sintomas, função ventricular diminuída ou diâmetros ventriculares aumentados está associado à transição para um estágio mais avançado da doença, com descompensação cardíaca e implicações prognósticas³². De acordo com as diretrizes¹², recomenda-se o tratamento cirúrgico para os pacientes sintomáticos, independentemente da função ventricular sistólica e dos diâmetros ventriculares esquerdos, assim como para os assintomáticos que apresentem disfunção ventricular ou diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior que 75 mm ou diâmetro sistólico final maior que 55 mm.

Obedecendo a essas recomendações, Klodas et al.³³ avaliaram as indicações e resultados cirúrgicos de pacientes portadores de insuficiência aórtica, e observaram que as mulheres desenvolvem mais sintomas pré-operatórios que os homens. Embora a fração de ejeção fosse similar em ambos os sexos, os diâmetros ventriculares eram menores nas mulheres e nenhuma teve diâmetro diastólico final superior a 80 mm, enquanto houve incidência desse diâmetro de 18% na amostragem masculina. Provavelmente esses achados se justifiquem pela menor superfície corpórea das mulheres, sugerindo, portanto, ser irrelevante o critério de indicação cirúrgica baseado nas dimensões ventriculares. Dessa forma, parece prudente, no manejo dessas pacientes, a correção dos diâmetros ventriculares para superfície corpórea. Foi também observado que as mulheres tinham idade mais avançada no momento da indicação cirúrgica, e necessitaram mais frequentemente de correção concomitante de aneurisma de aorta. A despeito de a mortalidade operatória ser semelhante em ambos os sexos, a sobrevida na população feminina é menor³⁴. Há uma proporção maior de mulheres que morrem tardiamente por rotura de aneurisma da aorta.

Segundo McDonald et al.³⁵, os fatores de risco mais consistentes para a ocorrência desse evento são a idade mais avançada e a presença de dilatação da aorta que não foi tra-

tada durante a cirurgia da valva aórtica. O risco esteve mais fortemente relacionado ao diâmetro da aorta corrigido para superfície corpórea que seu diâmetro absoluto. Nenhuma paciente do estudo de McDonald et al.³⁵ com aorta ascendente menor que 3,5 cm apresentou rotura da aorta ou necessidade de cirurgia precoce, para prevenir a rotura do aneurisma.

ESTENOSE AÓRTICA

As etiologias da estenose aórtica são a reumática, a congênita e a calcificada do adulto. Na reumática ocorre fusão comissural e está em declínio nos países desenvolvidos. A congênita, em algumas séries, demonstra predominância do sexo masculino e costuma estar associada a doenças vasculares, como coartação e dilatação da aorta. Na estenose calcificada do adulto há acúmulo de cálcio nas cúspides, e sua prevalência aumenta com a idade. Seu aparecimento parece estar relacionado a fatores clínicos, incluindo idade, sexo masculino, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e diabetes³⁶, admitindo-se, também, associação com a disfunção endotelial sistêmica³⁷. Frequente no adulto, tem sido considerada a principal etiologia da estenose valvar aórtica nos países onde houve declínio da febre reumática. Entre os pacientes idosos, com mais de 75 anos de idade, há predominância do sexo feminino, provavelmente pela maior expectativa de vida das mulheres em relação aos homens, possibilitando tempo mais prolongado para o desenvolvimento da doença³⁸. Existe uma resposta adaptativa da estenose aórtica que cursa de modo diferente entre os sexos: as mulheres desenvolvem maiores graus de hipertrofia ventricular, frações de ejeção mais elevadas e têm cavidades ventriculares menores quando comparadas com os homens. Entretanto, quando esses parâmetros são corrigidos para a superfície corpórea, essas diferenças desaparecem, evidenciando a importância da correção da superfície corpórea nas pacientes com estenose aórtica^{39,40}.

Segundo as diretrizes do ACC/AHA¹², considera-se estenose aórtica grave a diminuição da área valvar de aproximadamente 0,6 cm² ou menor que 1 cm². Douglas et al.⁴¹ registraram que as mulheres desenvolvem mais disfunção diastólica e os homens, sistólica. Legget et al.⁴² observaram que, quando submetidas ao teste de esforço, as mulheres com graus de estenose aórtica semelhantes aos dos homens toleraram menos o exercício, tiveram mais comprometimento da capacidade aeróbica, e apresentaram menores elevações do débito cardíaco após o esforço. Estudos recentes demonstram que o desenvolvimento de calcificação é mais intensa no sexo masculino que no feminino^{43,44}. Os diâmetros dos

anéis aórticos nas mulheres são, habitualmente, menores que os dos homens. Desse modo, as próteses valvares implantadas são usualmente de tamanhos menores, propiciando o desenvolvimento de desproporção prótese/paciente (*afterload mismatch*), elevação dos gradientes transprotéticos e reaparecimento de sintomas⁴⁵. Para evitar essa evolução desfavorável está indicado, quando possível, alargamento da raiz da aorta, com implante de próteses maiores. Quando comparadas com os homens, as mulheres apresentam mortalidade operatória mais elevada após a troca valvar aórtica, em especial se forem concomitantemente submetidas a revascularização do miocárdio⁴⁶.

Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Int Med.* 2008;149(11):787-94.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation-leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 1997;96(6):1826-34.
2. Roberts WC, Virmani R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically, is a disease of mitral valve. *Circulation.* 1978;57(4):803-7.
3. Taranta A. Rheumatic fever made difficult: a critical review of pathogenic theories. *Pediatrician.* 1976;5:74.
4. Chen WW, Chan FL, Wong PH, Chow JS. Familial occurrence of mitral valve prolapse: is this related to the straight back syndrome? *Br Heart J.* 1983;50(1):97-100.
5. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1-7.
6. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1986;57(13):1124-9.
7. Roberts WC, McIntosh CL, Wallace RB. Mechanisms of severe mitral regurgitation in mitral valve prolapse determined from analysis of operatively excised valves. *Am Heart J.* 1987;113(5):1316-23.
8. Wilchen DE. Genes, gender and geometry and prolapsing mitral valve. *Aust N Z Med.* 1992;225(5 Suppl):556-61.
9. Devereux RB, Kramer-Fox R. Gender differences in mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin.* 1989;19:243-58.
10. Panidis IP, McAllister M, Ross J, Mintz GS. Prevalence and severity of mitral regurgitation in mitral valve prolapse syndrome: a Doppler echocardiographic study of 80 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(5):975-81.
11. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, Gersh B, Shub C. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Int Med.* 2008;149(11):787-94.
12. ACC/AHA guidelines for management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(13):e1-e142.
13. Singh RG, Cappuci R, Kramer-Fox R, Roman MJ, Kligfield P, Borer JS, et al. Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: risk factors for development, progression, and need for mitral valve surgery. *Am J Cardiol.* 2000;85(2):193-8.
14. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):11-7.
15. Marzo KP, Herling IM. Valvular disease in the elderly. *Cardiovasc Clin.* 1993;23:175-207.
16. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
17. Movahed MR, Ahmadi-Kashani M, Kasravi B, Saito Y. Increased prevalence of mitral stenosis in women. *J Am Echocardiogr.* 2006;19(7):911-3.
18. Iung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients – Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings, and predictive factors. *Circulation.* 1999;99(25):3272-8.
19. Gomes NL, Esteves C, Braga S, Maldonado M, Machado L, Meneghelo Z. Evolução tardia da valvoplasia mitral. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2002;12(2):315-26.
20. Peixoto EC, Oliveira PS, Netto MS, Villela RA, Labrunie P, Borges IP, et al. Valvoplastia mitral percutânea com a técnica de balão único. resultados imediatos, complicações e evolução intra-hospitalar. *Arq Bras*

- Cardiol. 1996;66(5):267-73.
21. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in the early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Part 1):1449-53.
22. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, Wani OR, Cannetti M, Akhter MW, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):893-9.
23. Avila WS, Grimberg M, Décourt LV, Bellotti G, Pileggi F. Evolução clínica de portadoras de estenose mitral no ciclo gravídico-puerperal. *Arq Bras Cardiol.* 1992;58(5):359-64.
24. Esteves CA, Munoz JS, Braga S, Andrade J, Meneghelo Z, Gomes N, et al. Immediate and long-term follow-up of percutaneous balloon mitral valvuloplasty in pregnant patients with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):812-6.
25. Andrade J, Maldonado M, Pontes S Jr, Elmec RA, Eduardo MR, Sousa J. The role of mitral valve balloon valvuloplasty in the treatment of rheumatic mitral valve stenosis during pregnancy. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(5):573-9.
26. Souza JAM, Martinez EE, Ambrose JA, Alves CM, Born D, Buffolo E, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):900-3.
27. Knapp RC, Arditi LI. Closed mitral valvotomy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1968;11:978-91.
28. Yetkin E, Oehreli S, Ileri M, Senen K, Enen, Atak R, et al. Comparison of clinical echocardiographic and hemodynamic characteristics of male and female patients who underwent mitral balloon valvuloplasty. *Angiology.* 2001;52(12):835-9.
29. Chiang CW, Kuo CT, Chen WJ, Lee CB, Hsu TS. Comparisons between female and male patients with mitral stenosis. *Br Heart J.* 1994;72(6):567-70.
30. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(12):835-41.
31. McGoon MD, Fuster V, McGoon DC, Pumphrey CW, Pluth JR, Elveback LR. Aortic and mitral valve incompetence: long-term follow-up (10 to 19 years) of patients treated with the Starr-Edwards prosthesis. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(4):930-8.
32. Bonow R, Lakatos E, Maron B, Epstein S. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation.* 1991;84(4):1625-35.
33. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Surgery for aortic regurgitation in women: contrasting indications and outcomes as compared with men. *Circulation.* 1996;94 (10):2472-8.
34. Scott WC, Miller DC, Haverich A, Dawkins K, Mitchell RS, Jamieson SW, et al. Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement: discriminant analysis of 1,479 operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(3):400-13.
35. MacDonald ML, Smedira NG, Blackstone EH, Grimm RA, Lytle BW, Cosgrove DM. Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation: effect of aortic enlargement and late aortic rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(6):1205-15.
36. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-4.
37. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization on the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90(2):844-53.
38. Livanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kuopari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol.* 1996;78(1):97-101.
39. Milavetz DL, Hayes SN, Weston SA, Seward JB, Mullany CJ, Roger VL. Sex differences in left ventricular geometry in aortic stenosis: impact on outcome. *Chest.* 2000;117(4):1094-9.
40. Kostkiewicz M, Tracz W, Olszowska M, Podolec P, Drop D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int J Cardiol.* 1999;30(1):57-61.
41. Douglas PS, Otto CM, Mickel MC, Labovitz A, Reid CL, Davis KB. Gender differences in left ventricular geometry and function in patients undergoing balloon dilation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. *Br Heart J.* 1995;73(6):548-54.
42. Legget ME, Kuusisto J, Healy NL, Fujioka M, Schwagler RG, Otto CM. Gender differences in left ventricular function at rest and with exercise in asymptomatic aortic stenosis. *Am Heart J.* 1996;131(1):94-100.
43. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronsowski R. The amount of calcium-deficient hexagonal hidroxyapatite in aortic valves influenced by

- gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2004;25(6):514-22.
44. Roberts WC, Jong M. Relation of weights of operatively excised stenotic aortic valves to preoperative transvalvular peak systolic pressure gradients and to calculated aortic valve areas. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1847-55.
45. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, Cartier P, Metras J, Durand LG. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis*. 1998;7(2):211-8.
46. Aranki SF, Rizzo RJ, Couper GS, Adams DH, Collins JJ Jr, Gildea JS, et al. Aortic valve replacement in the elderly. Effect of gender and coronary artery disease on operative mortality. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):17-23.
-