

## Prognóstico da Esclerose Valvar Aórtica na Mortalidade Cardíaca de Pacientes Atendidos no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

*Prognosis of Aortic Valve Sclerosis in Cardiovascular Mortality of Patients Seen at the Cardiology Institute of Rio Grande do Sul*

Eduardo Maffini da Rosa\*, João Ricardo Michielin Sant'anna\*\*, Luciana Pimentel Oppermann\*\*\*, Iran Castro\*\*

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia - Porto Alegre, RS

\*Doutor em Cardiologia pelo Curso de Pós-graduação da Fundação Universitária de Cardiologia, \*\* Professor do Curso de Pós-graduação da Fundação Universitária de Cardiologia, \*\*\* Aluna de iniciação científica da Fundação Universitária de Cardiologia

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o efeito prognóstico da esclerose valvar aórtica na mortalidade e morte de causa cardíaca de pacientes atendidos no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul nos anos de 1996 a 2000.

**Métodos:** Estudo de coorte histórico que utilizou informações contidas nos bancos de dados do laboratório de ecocardiografia do Hospital de Cardiologia e nos Registros de Óbitos da Secretária da Saúde do Rio Grande do Sul. O período de avaliação foi de 1996 a 2000. Os desfechos foram morte e morte de causa cardíaca.

**Resultados:** Foram analisados 8.585 casos, dos quais 2.154 (25%) eram portadores de esclerose valvar aórtica. O tempo de seguimento médio foi de  $41 \pm 6$  meses, e a ocorrência de morte e morte cardíaca foram respectivamente, de 299 (3,5%) e 95 (1,1%). O grupo de pacientes com esclerose valvar aórtica apresentou mais miocardiopatia segmentar, disfunção ventricular, aumento ventricular e hipertrofia ventricular, e não apresentou, entretanto, maior risco de morte ou morte de causa cardíaca quando feita análise de multivariância.

**Conclusão:** A presença de esclerose valvar aórtica não aumentou o risco de morte e de morte de causa cardíaca na população estudada.

**Palavras-chave:** Doença das valvas cardíacas / prevenção / mortalidade, ecocardiografia.

### Summary

**Objective:** To evaluate the prognostic effect of aortic valve sclerosis on all-cause and cardiovascular mortality of patients seen at the Cardiology Institute of the Brazilian state of Rio Grande do Sul from 1996 to 2000.

**Methods:** A historical cohort study using information from both the database of the Echocardiography Laboratory of the Cardiology Hospital and the Death Registry of Rio Grande do Sul Health Department. The evaluation was carried out from 1996 to 2000. Study endpoints were all-cause and cardiovascular mortality.

**Results:** A total of 8585 patients were analyzed, 2154 (25%) of whom had aortic valve sclerosis. Mean follow-up was  $41 \pm 6$  months, and all-cause and cardiovascular deaths were 299 (3.5%) and 95 (1.1%), respectively. The group of patients with aortic valve sclerosis had more segmental cardiomyopathy, ventricular dysfunction, ventricular enlargement, and ventricular hypertrophy; yet, they did not show higher risk for all-cause or cardiovascular mortality in the multivariate analysis.

**Conclusion:** The presence of aortic valve sclerosis was not associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in the population studied.

**Key words:** Heart valve disease, prevention, mortality, echocardiography.

### Introdução

Os fatores etiológicos responsáveis pelo desenvolvimento da doença aterosclerótica coronariana também podem causar

espessamento nos folhetos da válvula aórtica<sup>1,2</sup>. Os principais fatores são a diabetes melito, a hipertensão arterial sistêmica, o tabagismo e a dislipidemia<sup>1-4,7</sup>. As semelhanças estruturais e fisiológicas entre a camada média intimal coronariana e os tecidos que recobrem os folhetos da válvula aórtica explicam parcialmente a suscetibilidade a fatores etiológicos em comum<sup>2,4-11</sup>. A esclerose da válvula aórtica pode estar associada com a doença aterosclerótica coronariana e com maior risco de infarto ou morte de causa cardíaca<sup>3, 7,12,15</sup>.

O risco aumentado de morte cardiovascular em pacientes

**Correspondência:** Eduardo Maffini da Rosa •

Rua Faustino de BIASIN, 375/32 - 95052-250 - Caxias do Sul, RS  
E-mail: emaffini@cardiol.br

**Iran Castro** • Av. Princesa Isabel, 395 - 90620-001 - Porto Alegre, RS  
Email: icaastro@cardiol.br

Artigo recebido em 16/01/06; revisado recebido em 19/03/06;  
aceito em 30/03/06.

portadores de esclerose valvular aórtica pode ser causado pela perda progressiva da mobilidade dos folhetos valvulares aórticos e o surgimento da estenose aórtica<sup>3</sup>. Outro motivo pode ser a associação com a doença aterosclerótica coronariana<sup>3,12,13</sup>.

Otto e cols. demonstraram aumento da mortalidade e da mortalidade cardiovascular num subgrupo de pacientes com esclerose na válvula aórtica. O risco relativo de morte cardiovascular encontrado nesses pacientes foi de 1,52 (1,12 a 2,05)<sup>8</sup>. Entretanto, publicações subseqüentes questionam esses resultados, sugerindo que aspectos metodológicos justificariam os achados<sup>9-11</sup>.

A esclerose valvular aórtica foi considerada uma alteração que acompanhava o envelhecimento fisiológico, sem nenhuma outra conotação. Atualmente é vista como doença e alternativas para tratamento estão sendo pesquisadas<sup>7</sup>. As drogas inibidoras da enzima de conversão da angiotensina e da enzima hidroximetilglutaril coenzima-A redutase foram utilizadas experimentalmente para diminuir o risco de morte cardiovascular de pacientes portadores de esclerose valvular aórtica. Até o momento, existem estudos pequenos e com resultados contraditórios<sup>10,11,16-20</sup>.

O objetivo do nosso estudo é avaliar o efeito da esclerose valvular aórtica na mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca de pacientes atendidos no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC-FUC).

## Métodos

Estudo de coorte realizado com pacientes ambulatoriais do hospital IC-FUC Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2000. Os critérios de inclusão foram: pacientes que realizaram ecocardiograma no IC-FUC, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2000, com idade superior a 50 anos no momento do exame de ecocardiografia e residentes no Estado do Rio Grande do Sul. Os critérios de exclusão foram: prótese valvular aórtica ou mitral, insuficiência valvular mitral ou aórtica de gravidade moderada ou severa, cardiopatia reumática, cardiopatia congênita, cirurgia cardíaca valvular, estar em tratamento de hemodiálise, miocardiopatia hipertrófica septal assimétrica, estenose aórtica, ou presença de patologias que limitem a vida por um período menor de seis meses.

Foram identificados pacientes no banco de dados do serviço de ecocardiografia do IC-FUC segundo critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes selecionados foram identificados no Banco de Óbitos da Secretária da Saúde do Rio Grande do Sul. O fator em estudo foi a presença de esclerose valvular aórtica. Os desfechos examinados foram: morte ou morte de origem cardíaca. Foi considerada morte por motivo cardíaco quando o atestado de óbito apresentava: infarto agudo do miocárdio, angina, miocardiopatia isquêmica, choque cardiogênico, ou morte súbita.

As variáveis em avaliação foram: sexo, idade, disfunção ventricular, miocardiopatia segmentar, hipertrofia ventricular esquerda e aumento ventricular.

Médicos ecocardiografistas qualificados realizaram os

exames de ecocardiografia transtorácica uni e dimensional, Doppler pulsado e contínuo e mapeamento de fluxo a cores. Foram utilizados os seguintes equipamentos: Sonus 1.000, ATL HDI 5000 CV, Philips Medical Systems 25000 e 5500. Os transdutores empregados eram mecânicos e eletrônicos, com frequência de 2,5 megaHertz.

A esclerose valvular aórtica foi diagnosticada pelo espessamento da borda de uma das cúspides da válvula aórtica, sem aumento do gradiente ventricular esquerdo-aorta. Miocardiopatia segmentar estava presente se acinesia, discinesia ou hipocinesia segmentar fossem detectadas em exame de ecocardiografia. Cardiopatia reumática foi diagnosticada atendendo a critérios ecocardiográficos. O diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda foi feito quando a espessura da parede septal ou livre do ventrículo esquerdo era superior a 11mm. O aumento ventricular foi definido como diâmetro sistólico maior de 36mm ou diâmetro diastólico maior de 55mm. A disfunção ventricular foi diagnosticada para fração de ejeção menor que 45%, método de Teichholz.

A análise estatística foi realizada com o pacote estatístico SPSS. Os testes usados foram: risco relativo, intervalos de confiança, análise multivariada de Cox e curva de Kaplan e Mayer.

## Resultados

No período de 1996 a 2000 foram avaliados 8.585 casos, dos quais 2.154 (25%) eram portadores de esclerose valvular aórtica. A média de idade dos pacientes da amostra foi de 56 anos, e o tempo de seguimento médio foi de 41 meses. A mortalidade ocorreu em 299 (3,5%) casos; em 95 (1,1%) a causa foi cardíaca. As demais variáveis: sexo, miocardiopatia segmentar, disfunção ventricular e aumento ventricular estão descritas na tabela 1.

Características	Valores	
Pacientes, n	8585	
Sexo masculino, n (%)	3607	(42,7)
Idade média, anos (dp)	56	±16
Miocardiopatia segmentar, n (%)	833	(9,7)
Disfunção ventricular, n (%)	1041	(12,1)
Aumento ventricular, n (%)	523	(6,1)
Hipertrofia ventricular, n (%)	1200	(14)
Exame normal, n (%)	2470	(28,8)
Esclerose valvular aórtica, n (%)	2154	(25)
Tempo de seguimento média, meses (dp)	41,68	±6,12
Morte, n (%)	299	(3,5)
Morte de causa cardíaca, n (%)	95	(1,1)

*n: número; (%): porcentagem; meses: média de meses; dp: desvio padrão.*

Tabela 1 - Distribuição das variáveis da amostra

## Artigo Original

A distribuição, segundo a presença de esclerose valvular aórtica, das variáveis: idade, sexo, miocardiopatia segmentar, disfunção ventricular, aumento ventricular, hipertrofia ventricular esquerda, exame normal, tempo de seguimento no estudo, número de mortes e de mortes de causa cardíaca estão na tabela 2. Os pacientes portadores de esclerose valvular aórtica possuíam mais miocardiopatia segmentar (16,2% X 7,5%,  $p < 0,001$ ), disfunção ventricular (17,2% X 10,4%,  $p < 0,001$ ), hipertrofia ventricular (23,1% X 10,9%,  $p < 0,001$ ) que os controles sem esclerose valvular aórtica. No grupo de pacientes portadores de esclerose valvular aórtica também foi observada idade mais avançada ( $67,87 \pm 10,43$  X  $50,72 \pm 15,16$ ,  $p < 0,001$ ) e maior mortalidade (6% X 2,6%,  $p < 0,001$ ) que nos controles.

Na tabela 3 estão descritas as comparações entre os pacientes que morreram e os sobreviventes até o término do seguimento. No grupo de pacientes que morreram, a presença de esclerose valvular aórtica (49,4% X 24,3%,  $p < 0,001$ ), o

sexo masculino (52,9% X 41,8%,  $p < 0,001$ ), a média de idade ( $66,44 \pm 14,63$  X  $54,62 \pm 15,52$  em anos,  $p < 0,001$ ), a miocardiopatia segmentar (20,9% X 9,3%,  $p < 0,001$ ), a disfunção ventricular (30,8% X 11,4%,  $p < 0,001$ ), o aumento ventricular (15,6% X 5,7%,  $p < 0,001$ ) e a hipertrofia ventricular (24% X 13,5%,  $p < 0,001$ ) foram mais freqüentes que no grupo de sobreviventes. O tempo de seguimento ( $18,72 \pm 13,56$  X  $42,54 \pm 3,34$  em meses,  $p < 0,001$ ) e os casos com exame ecocardiográfico normal (8% X 29,3%) foram menores e menos freqüentes nos pacientes que foram a óbito que nos pacientes que não morreram, respectivamente. Quando a análise é repetida para morte de causa cardíaca (tab. 4), o comportamento das variáveis se repete.

A esclerose valvular aórtica não apresenta efeito prognóstico na mortalidade (RR- 1,04, IC- 0,78- 1,38) e morte de causa cardíaca (RR- 1,38, IC- 0,85-2,24) quando analisada pelo teste de multivariância de Cox (tabs. 5 e 6, figs. 1 e 2). As variáveis: idade, miocardiopatia isquêmica, disfunção

	Esclerose valvular aórtica	Sem esclerose valvular aórtica	p
Pacientes, n	2154	6431	
Sexo masculino, n (%)	888 (41,2)	2719 (42,2)	0,268
Idade média, anos (dp)	$67,87 \pm 10,43$	$50,72 \pm 15,16$	0,001
Miocardiopatia segmentar, n (%)	350 (16,2)	483 (7,5)	0,001
Disfunção ventricular, n (%)	371 (17,2)	670 (10,4)	0,001
Aumento ventricular, n (%)	139 (6,5)	384 (6)	0,369
Hipertrofia ventricular, n (%)	498 (23,1)	702 (10,9)	0,001
Exame normal, n (%)	5 (0,2)	2465 (38,3)	0,001
Tempo de seguimento média, meses (dp)	$40,85 \pm 6,97$	$41,96 \pm 5,79$	0,001
Morte, n (%)	130 (6)	169 (2,6)	0,001
Morte de causa cardíaca, n (%)	58 (2,6)	37 (0,6)	0,001

n- número; %- percentagem; dp- desvio padrão.

Tabela 2 - Distribuição das variáveis quanto a esclerose valvular aórtica

	Morte	Não morte	p
Pacientes, n	263	8305	
Sexo masculino, n (%)	139 (52,9)	3468 (41,8)	0,001
Idade média, anos (dp)	$66,44 \pm 14,63$	$54,62 \pm 15,52$	0,001
Miocardiopatia segmentar, n (%)	55 (20,9)	775 (9,3)	0,001
Disfunção ventricular, n (%)	81 (30,8)	946 (11,4)	0,001
Aumento ventricular, n (%)	41 (15,6)	476 (5,7)	0,001
Hipertrofia ventricular, n (%)	63 (24)	1125 (13,5)	0,001
Exame normal, n (%)	21 (8)	2435 (29,3)	0,001
Tempo de seguimento média, meses (dp)	$18,72 \pm 13,56$	$42,54 \pm 3,34$	0,001
Esclerose valvular aórtica, n (%)	130 (49,4)	2015 (24,3)	0,001

n- número; %- percentagem; dp- desvio padrão.

Tabela 3 - Distribuição da exposição e dos fatores quanto a ocorrência de óbito

	Morte cardíaca	Não morte	p
Pacientes, n	95	8409	
Sexo masculino, n (%)	52 (54,7)	3555 (42)	0,013
Idade média, anos (dp)	68,35 ± 11,17	55,53 ± 15,86	0,001
Miocardiopatia segmentar, n (%)	27 (28,4)	803 (9,5)	0,001
Disfunção ventricular, n (%)	32 (33,7)	995 (11,7)	0,001
Aumento ventricular, n (%)	15 (15,8)	502 (5,9)	0,001
Hipertrofia ventricular, n (%)	25 (26,3)	1163 (13,7)	0,01
Exame normal, n (%)	5 (5,3)	2451 (28,9)	0,001
Esclerose valvular aórtica, n (%)	58 (61,1)	2087 (24,6)	0,001
Tempo de seguimento média, meses (dp)	18,42 ± 12,59	42,06 ± 5,08	0,001

n- número; %- percentagem; dp- desvio padrão.

Tabela 4 - Distribuição da exposição e dos fatores quanto a morte de causa cardíaca

	RR	IC	p
Sexo masculino	1,3	1-1,69	0,047
Idade	1,04	1,03-1,06	0,0001
Miocardiopatia segmentar	1,73	1,23-2,42	0,001
Disfunção ventricular	2,01	1,42-2,84	0,0001
Aumento ventricular	1,72	1,12-2,62	0,012
Hipertrofia ventricular	1,59	1,18-2,15	0,002
Exame normal	0,73	0,42-1,26	0,26
Esclerose valvular aórtica	1,04	0,78-1,38	0,76

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; p < 0,05.

Tabela 5 - Análise multivariada quanto a ocorrência de morte

	RR	IC	p
Sexo masculino	1,40	0,9-2,18	0,130
Idade	1,05	1,03-1,07	0,0001
Miocardiopatia segmentar	2,55	1,52-4,30	0,0001
Disfunção ventricular	1,91	1,10-3,32	0,020
Aumento ventricular	2,16	1,08-4,34	0,029
Hipertrofia ventricular	1,86	1,14-3,03	0,012
Exame normal	0,78	0,26-2,32	0,66
Esclerose valvular aórtica	1,38	0,85-2,24	0,18

RR:risco relativo; IC: intervalo de confiança; p <0,05.

Tabela 6 - Análise multivariada quanto a ocorrência de morte cardíaca

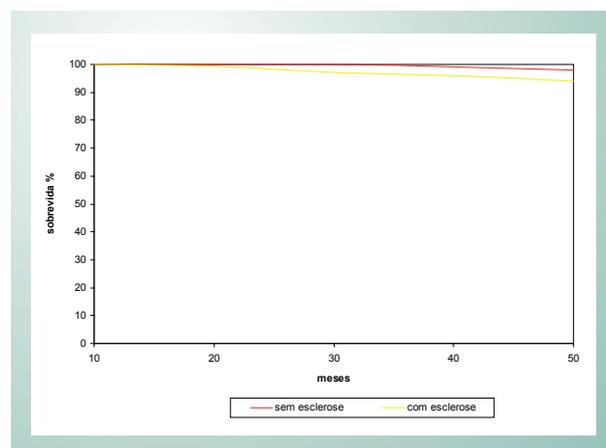


Fig. 1 - Curva de Kaplan e Mayer comparando a sobrevida de pacientes com e sem esclerose valvular aórtica.

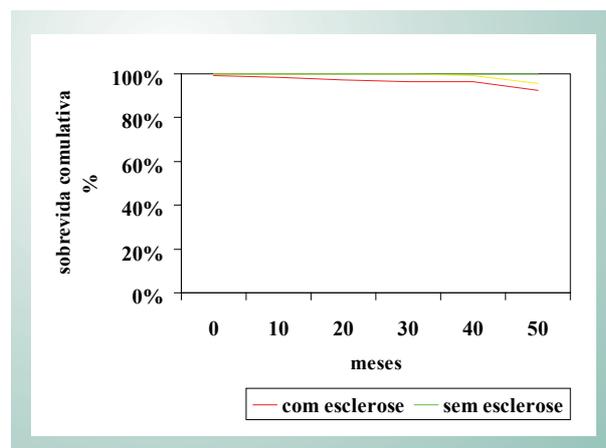


Fig. 2 - Curva de Kaplan e Mayer comparando a sobrevida de pacientes com e sem esclerose valvular aórtica para causas de morte cardíacas.

ventricular, aumento ventricular e hipertrofia ventricular aumentaram a ocorrência de morte. A variável sexo masculino foi estatisticamente significativa quando testada para morte (tabs. 5 e 6).

## Discussão

Em nosso estudo não verificamos aumento do risco de morte ou morte de causa cardíaca em pacientes portadores de esclerose valvular aórtica, o que contraria resultados de alguns estudos publicados<sup>3,4, 6,15,21-28</sup>.

Os registros presentes na literatura referentes à associação da esclerose valvular aórtica com doença arterial coronariana ou com eventos isquêmicos coronarianos são contraditórios, variando desde publicações que sugerem aumento de 50% na mortalidade cardiovascular, até as que demonstram existir associação com doença arterial coronariana e recomendações para uso de prevenção secundária com estatinas ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina em pacientes com esclerose valvular aórtica<sup>29-47</sup>. No outro extremo, Chandra e cols. não encontraram associação entre a esclerose valvular aórtica e desfechos de morte ou morte de causa cardiovascular<sup>48</sup> e Tolstrup e cols. não observaram associação de esclerose valvular aórtica com doença arterial coronariana<sup>49</sup>. Em nosso estudo, foram obtidas evidências de associação entre esclerose valvular aórtica e miocardiopatia segmentar, mas não tivemos associação independente com a ocorrência de morte. A doença aterosclerótica coronariana tem aspectos etiopatogênicos em comum com a esclerose da válvula aórtica, porém não está clara a associação da presença de esclerose valvular aórtica com o desencadeamento de instabilidade do endotélio coronariano.

O estudo de Otto e cols. é um referencial sobre o efeito prognóstico da esclerose valvular aórtica na mortalidade geral e cardiovascular. Neste estudo foi demonstrado que a esclerose valvular aórtica não influi no prognóstico dos pacientes, com exceção de um subgrupo de pacientes constituído pela ausência da cardiopatia isquêmica<sup>1</sup>. Os resultados obtidos no presente estudo estão em acordo com os achados de Otto e cols., pois a nossa amostra foi composta por casos com e sem miocardiopatia segmentar, o que justifica não termos encontrado efeito prognóstico. Desse modo, supomos que se fosse feito um estudo para avaliar primariamente o

efeito prognóstico da esclerose valvular aórtica em pacientes sem cardiopatia isquêmica, possivelmente seriam obtidos resultados positivos.

A desproporcionalidade da ocorrência de miocardiopatia segmentar, miocardiopatia hipertensiva, disfunção ventricular e aumento ventricular apresentada na tabela 2, não corresponde a um viés de seleção. O grande número de casos incluídos em nosso estudo permite levantar a hipótese de que a desproporcionalidade não ocorre ao acaso, mas que existe associação entre esclerose valvular aórtica e miocardiopatia hipertensiva, disfunção ventricular e aumento ventricular, como ocorre com a cardiopatia isquêmica.

Os principais fatores não-mensurados que poderiam impor limitações aos resultados encontrados foram: a indeterminação da duração da esclerose valvular aórtica no momento de entrada dos pacientes no estudo, o modo utilizado para inferir o diagnóstico de coronariopatia, ou seja, limitado à presença de miocardiopatia segmentar na ecocardiografia, a maneira utilizada para considerar os pacientes como vivos no término do estudo (não presentes na lista de óbitos na Secretaria da Saúde), e a veracidade das informações oriundas dos atestados de óbito. Outra possibilidade de viés é a falta de informações nos bancos de dados referente ao uso de medicamentos como vastatinas e inibidores da enzima de conversão que eventualmente pudessem interferir nos resultados.

Em conclusão, os achados demonstram que pacientes portadores de esclerose da válvula aórtica na população em estudo, não apresentaram aumento do risco de morte ou morte de causa cardíaca, porém novos estudos são necessários para confirmação destes dados.

Trabalho realizado com apoio parcial da Fundação de Amparo a Pesquisa no Rio Grande do Sul (FAPERGS).

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. Otto CM. Why aortic sclerosis is associated with adverse clinical outcomes? *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 176-8.
2. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994; 90: 844-53.
3. Gerber Y, Goldbourt U, Fleinberg MS, Segev S, Harats D. Are triglyceride-rich lipoproteins associated with aortic valve sclerosis: a preliminary report. *Atherosclerosis*. 2003; 170: 301-5.
4. Chang KL. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 593-9.
5. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 523-32.
6. Gotoh T, Kuroda T. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol*. 1995; 76: 928-32.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 630-4.
8. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999; 341:142-7.
9. Mohler ER III, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 547-52.
10. Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER III, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol*. 2001; 159: 321-7.
11. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, O'Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*. 2002; 359:1125-6.
12. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002; 106: 2224-30.

13. Mohler ER III, Chawla MK, Chang AW, Vyavahare N, Levy RJ, Graham L, et al. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8: 254-60.
14. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA, Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:136-41.
15. Chandra HR, Golstein JA, Choudhary N. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 169-75.
16. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 693-5.
17. Novaro GM, Tiang IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation.* 2001; 104: 2205-9.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Heart outcomes prevention evaluation study investigators: effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145-53.
19. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 995-1003.
20. Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease. *Lancet.* 2003; 362: 782-8.
21. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation.* 1995; 92: 2163-8.
22. Carabello BA. Aortic sclerosis: a window to the coronary arteries? *New Eng J Med.* 1999; 341:193-5.
23. Getchell WS. Aortic: valve sclerosis. *N Engl J Med.* 1999; 341:1856-7.
24. Honda T, Yano K, Matsuoka H, Hamada M, Hiwada K. Evaluation of aortic distensibility in patients with essential hypertension by using cine magnetic resonance imaging. *Angiology.* 1994; 45: 202-12.
25. Taylor HA Jr, Clark BL, Garrison RJ, Andrew ME, Han H, Fox ER, et al. Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 401-4.
26. Hsu SY, Hsieh IC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. Aortic valve sclerosis is an echocardiographic indicator of significant coronary disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 72-7.
27. Agno FS, Chinali M, Bella JN, Liu JE, Arnett DK, Kitzman DW, et al. Aortic valve sclerosis is associated with preclinical cardiovascular disease in hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *J Hypertens.* 2005; 23: 867-73.
28. Rajani R, Chambers J. Aortic valve 'sclerosis': a clinically useful marker in coronary disease? *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 381-3.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836-43.
30. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 97: 2007-11.
31. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med.* 2000; 343: 1139-47.
32. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96: 778-84.
33. Chandra HR, Choudhary N, O'Neill C, Boura J, Timmis GC, O'Neill WW. Chlamydia pneumoniae exposure and inflammatory markers in acute coronary syndrome (CIMACS). *Am J Cardiol.* 2001; 88: 214-8.
34. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92: 657-71.
35. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-8.
36. Prasad Y, Bhalodkar NC. Aortic sclerosis: a marker of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2004; 27: 671-3.
37. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA, Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 136-41.
38. Chan KL. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 593-9.
39. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Liu JE, Boman K, Gerds E, et al. Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy). *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1076-80.
40. Olsen MH, Wachtell K, Wachtell K, Gerds E. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol.* 2005; 95:132-6.
41. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 599-600.
42. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardim JM, Gottdienor JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 630-4.
43. Suzuki S, Sato K, Taniguchi M, Miyagawa K, Kojima M, Dohi Y, et al. Clinical significance of serum lipoprotein(a) in elderly patients with aortic valve sclerosis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 1998; 35: 444-50.
44. Hsu SY, Hsieh IC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. Aortic valve sclerosis is an echocardiographic indicator of significant coronary disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 72-7.
45. Rossi A, Bertagnolli G, Ciccoira M, Golia G, Zanolli L, Santini F, et al. Association of aortic valve sclerosis and coronary artery disease in patients with severe nonischemic mitral regurgitation. *Clin Cardiol.* 2003; 26: 579-82.
46. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, Luo H, Mirocha J, Nagvi TZ, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age < or =65 years old. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1988-93.
47. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2389-97.
48. Chandra HR, Goldstein JA, O'Neill C, Choudhary N, George PB, Gangasani SR, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 169-75.
49. Tolstrup K, Crawford MH, Roldan CA. Morphologic characteristics of aortic valve sclerosis by transesophageal echocardiography: importance for the prediction of coronary artery disease. *Cardiology.* 2002; 98: 154-8.