

PROLAPSO DA VALVA MITRAL: ASPECTOS COMPARATIVOS NO HOMEM E NA MULHER

MAX GRINBERG, EDUARDO GUISTI ROSSI, GIOVANNI BELLOTTI, ADIB JANETE, FULVIO PILEGGI

Desde a década de 60, quando Barlow ¹, qual Pandora, abriu a caixa que encerrava o prolapso da valva mitral (PVM), inúmeras publicações têm revelado vários ângulos dessa entidade desafiadora ²⁻⁸. Um aspecto que nos tem chamado a atenção é o relacionado a peculiaridades quanto ao sexo do portador de PVM.

Particularidades de incidência e de prognóstico em cada sexo têm sido identificadas em certas afecções cardiovasculares. A coronariopatia obstrutiva chega a ser cinco vezes mais prevalente no homem do que na mulher que não atingiu o climatério ⁹, a estenose mitral é mais diagnosticada no sexo feminino ¹⁰ e a estenose aórtica no masculino ¹¹; a hipertensão pulmonar primária e a aortite de Takayasu apresentam amplo predomínio em mulheres ^{12,13}.

Do estudo, com especial ênfase na comparação entre os sexos, de 240 portadores de PVM, assim considerados segundo critérios ecocardiográficos ¹⁴⁻¹⁵ atendidos no Instituto do Coração em período de três anos consecutivos, resultaram as observações que se seguem.

Proporção entre os sexos - Verificamos em nosso estudo uma relação de 1,28 entre sexos feminino (135 casos - 57%) e masculino (105 casos - 43%). Esse valor mostrou-se menor do que os índices de 1,77 referido por Jeresaty ² e de 2,57 por Pocock e Barlow ¹⁶. cremos que fatores relacionados à seleção de pacientes causem a variação das proporções.

Davies e col. ¹⁷, em análise de 1984 necrópsias, identificaram PVM em 5,2% das mulheres e em 3,9% dos homens. O estudo de Framingham ³ apontou PVM em 5% de 4967 indivíduos submetidos à ecocardiografia correspondendo a 7,5% das mulheres e a 2,5% dos homens. Nessa investigação, o PVM prevaleceu entre as mulheres jovens.

Aspectos relacionados à idade - A média das idades dos pacientes foi de 39 anos, com variação de 7 a 73, assemelhando-se às observadas em outras séries com seleção análoga de pacientes ^{4,18}. Savage e col. ³ observaram que a proporção de PVM na população sofre influência da faixa etária, e de modo mais nítido no sexo feminino. Identificaram queda da prevalência de casos de PVM com a elevação da faixa etária das mulheres (17% entre 20 a 29 anos, 7,5% entre 50 e 59 anos, 1,8% entre 70 e 79 anos). No

homem, variação inversa ocorreu, em limites mais estreitos (0,7% a 4,4%). Depreende-se que a proporção entre os sexos no PVM deve estar sujeita à subdivisão em faixas etárias. De fato, esse comportamento foi comprovado em nosso estudo (fig. 1), verificando-se a presença de mulheres em porcentual maior antes e, em menor, após os 40 anos de idade. Contudo, a proporção de cada sexo nas várias idades pode sofrer influência do tipo de manifestação clínica principal. Kolibash e col. ¹⁹ individualizaram, entre 62 portadores de PVM com idades superiores a 60 anos, predomínio do sexo masculino apenas no subgrupo com insuficiência cardíaca congestiva associada à insuficiência mitral. Mesmo na referida faixa etária, os casos com expressão mais habitual do PVM - dor torácica e disritmia - apresentaram nítido predomínio do sexo feminino (relação 3:1).

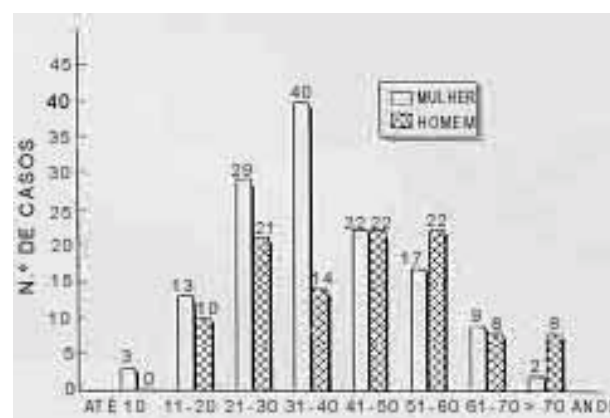


Fig. 1 - Prolapso da valva mitral (240 pacientes). Distribuição por sexo e idade.

Aspectos relacionados aos sintomas - Em nossa série, 221 (92%) pacientes eram sintomáticos, compreendendo 127 (94,1%) das mulheres e 94 (89,6%) dos homens. Portanto, verificou-se cerca de duas vezes mais assintomáticos entre os homens (10,4%) do que entre as mulheres (5,9%). Os 19 (8%) assintomáticos foram encaminhados ao Serviço por achados auscultatórios e/ou eletrocardiográficos.

Anotaram-se 403 queixas entre as mulheres compondo 3,17 sintomas por paciente sintomática. Entre

os homens, os valores foram menores, respectivamente 211 e 2,24.

A comparação da prevalência dos vários sintomas segundo o sexo está exposto na tabela I. Verifica-se que palpitações, dor torácica, dispnéia e ansiedade foram estatisticamente mais frequentes no sexo feminino. Não deve ser olvidado, todavia, que os sintomas habitualmente associados ao PVM não são específicos²⁰. O estudo de Framingham⁵ demonstrou que dor torácica, dispnéia e síncope não foram mais comuns nos 208 indivíduos com PVM identificados ao ecocardiograma do que nos demais 2717 sem PVM. O caráter inespecífico dos sintomas motivou Perloff e col.⁶ a não incluí-los nem entre os critérios maiores, nem entre os menores de PVM.

A maior prevalência ($p < 0,01$) de insuficiência cardíaca congestiva em homens (17 casos - 16,2%) em relação às mulheres (8 casos - 5,9%) - tabela I - mostrou-se concordante com a de outras séries^{20,21}. Esse resultado deve ser atribuído à maior proporção de insuficiência mitral significativa observada no sexo masculino (ver adiante).

TABELA I - Prevalência de algumas variáveis segundo o sexo, em 240 pacientes com prolapso da valva mitral.

	Total	Sexo	
	n = 240	Feminino (n = 135)	masculino (n = 105)
Idade < 40	130 (54,1%)	85 (62,9%)	+ 45 (42,8%)
Idade > 40	110 (45,8%)	50 (37,1%)	+ 60 (57,2%)
Assintomático	19 (7,9%)	8 (7,6%)	11 (8,1%)
Palpitação	143 (59,6%)	88 (65,1%)	* 55 (52,3%)
Dor torácica	136 (56,5%)	96 (71,1%)	§ 40 (38,0%)
Dispnéia	122 (50,4%)	81 (60,0%)	+ 41 (30,0%)
Ansiedade	106 (44,1%)	71 (52,5%)	+ 35 (33,3%)
Insuficiência cardíaca	25 (10,4%)	8 (5,9%)	& 17 (16,2%)
Estalido sistólico	121 (50,0%)	80 (59,2%)	+ 41 (39,0%)
Sopro sistólico mitral	108 (45,0%)	49 (35,3%)	§ 59 (56,2%)
Anomalias ósseas	53 (22,0%)	21 (20,0%)	32 (23,7%)
Síndrome de Marfan	5 (2,0%)	0	5 (4,7%)
Fibrilação atrial	17 (7,0%)	3 (2,2%)	+ 14 (13,3%)
Redundância mitral	25 (10,4%)	7 (5,2%)	§ 18 (17,1%)
Insuficiência mitral	70 (29,1%)	23 (17,0%)	§ 47 (44,7%)
Rotura da corda tendínea mitral	22 (9,1%)	6 (4,4%)	§ 16 (15,2%)
Endocardite infecciosa	18 (7,5%)	4 (2,9%)	§ 14 (13,3%)

Os níveis de significância são assinalados conforme: * $P < 0,05$; & $p < 0,01$; + $p < 0,005$; § $p < 0,0005$

Aspectos do exame físico - Ao contrário do acima mencionado para os sintomas, o estalido sistólico mostrou-se, no estudo de Framingham, mais comum ($P < 0,0001$) entre os indivíduos com ecocardiograma positivo para PVM e é um dos sinais maiores de Perloff e col.⁶ Em nosso estudo, o estalido sistólico foi auscultado em 121 (50%) pacientes. Essa proporção mostrou-se semelhante à observada por Devereux e col.⁴ (36/88 casos = 44%) e reforça as observações de que a ausência de estalido sistólico não invalida o diagnóstico de PVM^{5,18,23}. A variedade de “estalido não identificado” tem sido observada em percentuais variáveis de acordo com os critérios de seleção dos pacientes. Assim, no estudo populacional de

Framingham não se auscultou estalido sistólico em 189 (90,8%) de 208 indivíduos (cerca de 85% assintomáticos) com ecocardiograma compatível com PVM. Por outro lado, a ausência de estalido sistólico representou apenas 8,43% dos 237 pacientes - na grande maioria incluídos por achados auscultatórios - estudados por Nishimura e col.¹⁸ e 0,8% de 119 crianças analisadas por Bisset e col.²⁴. Não deve ser desprezado que modificações do volume e da forma do ventrículo esquerdo exercem influência na ausculta cardíaca do PVM. Manobras farmacológicas e posturais podem sonORIZAR PVM até então sob forma silenciosa⁷.

Em nossa série, houve maior prevalência ($p < 0,005$) da ausculta de estalido sistólico entre as mulheres (80 casos - 59,2%) em relação aos homens (41 casos - 39,0%). Esse resultado mostrou-se discordante do estudo de Framingham⁵, no qual se verificou maior percentual do registro de estalido sistólico entre os homens (5/38 casos = 13%) do que entre as mulheres (14/170 casos = 8%). Essa divergência quanto ao sexo foi por nós registrada também em relação ao sopro sistólico mitral, outro sinal maior de Perloff e col.⁶. Não confirmamos o predomínio do sexo feminino verificado no estudo de Framingham. De fato, o sopro sistólico mitral mostrou-se em nossa série: mais prevalente ($p < 0,005$) entre os homens (59 casos - 56,2%) em relação às mulheres (49 casos - 36,3%). Esse resultado revelou-se, contudo, concordante com as observações de Applebatt e col.²⁵.

Há carência de dados para relacionar as divergências citadas de ausculta cardíaca. Uma hipótese seria a desigualdade na expressão subjetiva do PVM (92% de sintomáticos em nossa série e 13% na de Framingham). Não obstante, Devereux e col.⁴ não observaram diferenças na incidência de sintomas em relação à presença ou não de estalido sistólico.

A associação de anormalidades estruturais ósseas e PVM sugere um denominador comum relacionado com anomalias embrionárias ao nível do tecido conjuntivo^{2,26}. Identificamos alterações do tipo “pectus excavatum” e escoliose em 53 (22,1 %) pacientes. Não observamos diferença em relação ao sexo (32 das mulheres - 23,7% e 21 dos homens - 20%).

A identificação de PVM em casos de síndrome de Martan sugere um aspecto genético na sua patogenia^{16,27}. Read e col.²⁸ aventaram que casos de PVM poderiam constituir-se em formas frustradas da doença. Brown e col.²⁹ encontraram sinais ecocardiográficos de PVM em 87% das mulheres e em 100% dos homens, em uma série de 35 portadores da síndrome de Marfan. Todavia, por sua raridade, reconhecem-se as anormalidades esqueléticas características da síndrome de Marfan em pequena proporção de pacientes com PVM. Jeresaty² identificou apenas 3 (3%) casos entre 100 portadores de PVM, enquanto que Procacci e col.³⁰ registraram apenas 4 (1,1%) casos entre 350 mulheres jovens.

Nossos resultados evidenciaram 5 (2,1 %) casos de síndrome de Marfan. Todos os pacientes eram do sexo

masculino, observação peculiar nesta doença com característica autossômica dominante que não evidencia predominio de sexo. Em nenhum desses pacientes houve associação de insuficiência mitral ou de fibrilação atrial, duas complicações mais comuns no sexo masculino (ver adiante).

Aspectos eletrocardiográficos - Registramos 91 (37,90%) traçados eletrocardiográficos normais, percentual concordante com os de outros estudos ^{2,7}. As tabelas II e III relacionam os principais aspectos eletrocardiográficos identificados.

A fibrilação atrial foi mais prevalente ($p < 0,005$) entre os homens (14 casos - 13,3%) em relação às mulheres (3 casos - 2,2%). De modo correlato, deve-se destacar que 12 dos homens e 2 das mulheres apresentavam insuficiência mitral moderada ou grave. Esse aspecto mostrou-se concorde com as observações de Kolibash e col. ¹⁹. Higgins e col. ³¹ e Ranganathan e col. ³².

TABELA II - Eletrocardiograma: dados sobre ritmo cardíaco

Ritmo sinusal.....	213 (89%)
Fibrilação atrial.....	17 (7%)
Ritmo ectópico atrial.....	9 (314%)
• Disritmia supra ventricular.....	14(51%)
• Extra-sístolia.....	7 (21%)
Taquicardia paroxística.....	7 (7%)
Extra-sístolia ventricular.....	35 (14%)

TABELA III- Eletrocardiograma: Alterações morfológicas e da condução do estímulo.

Sobrecarga atrial esquerda.....	24 (10,0%)
Sobrecarga ventricular esquerda.....	44 (18,0%)
Alterações da repolarização ventricular.....	49 (20,0%)
Síndrome de Wolff-Parkinson-White.....	2 (0,8%)
Bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo.....	9 (3,0%)
Bloqueio do ramo direito.....	3 (1,0%)

Em apenas 3 de 35 pacientes (8,6%) com história compatível com disritmia cardíaca, o registro eletrocardiográfico de 24 horas (sistema Holter,) não detectou qualquer anomalia de ritmo cardíaco. As disritmias cardíacas identificadas estão relacionadas na tabela IV. Deve-se ressaltar a incidência (9 casos) de episódios de taquicardia ventricular, em todos os casos coincidindo com os registros que revelavam extra-sístoles ventriculares em número superior a 30 por minuto. Não observamos diferenças relacionadas ao sexo.

TABELA IV – Dados sobre eletrocardiografia dinâmica.

	Sexo		Total n = 35
	Feminino n = 20	Masculino n = 15	
Ausência de disritmia	2	1	3
Disritmia supraventricular	3	4	7
Extra-sístoles ventriculares (até 30 hora)	6	5	11
Extra-sístoles ventriculares (acima de 30 horas)	11	9	20
Taquicardia ventricular	5	4	9

Aspectos do teste ergométrico - No estudo de Framingham ⁵, não se verificaram diferenças de comportamento do teste ergométrico dos portadores de PVM em relação aos que apresentavam quadro clínico semelhante, na ausência de PVM. O percentual de positividade foi pequeno em ambos os subgrupos (1% com PVM, 5% sem PVM). Jersaty ² estudou 27 portadores de PVM e encontrou apenas um (3,7%) caso de coronariopatia obstrutiva. Concluiu que a associação entre PVM e coronariopatia obstrutiva é fortuita. Essa hipótese encontra apoio na variação de 60, de incidência de coronariopatia obstrutiva entre 218 portadores de PVM e dor torácica com várias idades, para 35% entre 20 pacientes com idade superior a 60 anos ¹⁹.

Nossos resultados superpuseram-se aos do estudo de Framingham. O teste ergométrico foi positivo em apenas um (2,7%) entre 37 pacientes com dor torácica. O referido paciente não aceitou a indicação de cinecoronariografia.

Aspectos ecocardiográficos - Certos aspectos ecocardiográficos merecem ser analisados. Em 25 (10,4%) pacientes, além da movimentação sistólica posterior anômala, registraram-se espessamentos diastólicos de folhetos da valva mitral, compatíveis com redundância por degeneração mixomatosa (RM). Esse percentual mostrou-se bastante inferior aos 40%, (91/237 casos) obtidos por Nishimura e col. ¹⁸. O real significado prognóstico da RM não está definido. Conjetura-se sobre seu valor em diferenciar subgrupos de baixo e alto risco de complicações. A ausência de RM estaria associada a risco baixo de morte súbita endocardite infecciosa e acidente vascular cerebral.

Observamos maior prevalência ($p < 0,0005$) de RM em homens (18 casos - 17,1%) em relação às mulheres (7 casos - 5,2%). De modo associado à RM, identificamos 17 (68,0%) casos de insuficiência mitral significativa e 6 (24%) de endocardite infecciosa. Nos demais 215 pacientes sem RM, os percentuais foram 24,6% e 5,6% respectivamente (ver adiante). Esses resultados adicionam novos subsídios à valorização prognóstica da RM na evolução do PVM.

A rotura de corda tendínea (RCT) é acontecimento estimado em 7 a 11,2% na história natural do PVM ^{33,34}. Identificamos sinais ecocardiográficos de RCT em 22 (9,2%) pacientes, percentual portanto concordante com a literatura. Mais uma vez, um aspecto de maior expressão anatômica prevaleceu entre os homens ($p < 0,01$). De fato, identificamos 16 (15,2%) RCT entre os homens e 6 (4,4%) RCT entre as mulheres. A proporção de $16/22 = 72,7\%$ de homens mostrou-se concordante com o predomínio do sexo masculino verificado em 23 casos de PVM e RCT comprovados durante ato operatório ²³. Todavia, na série de 13 casos de PVM submetidos por Davies e col. ¹⁷ à necropsia por morte súbita, 7 dos 8 pacientes (média etária de 63 anos) com RCT eram do sexo feminino. O referido predomínio de mulheres associado a PVM e morte súbita foi observado também em outros estudos. Entre 39 casos coletados na literatura ^{8,18,35,36}, 27 (69,2%) corres-

pondiam a mulheres, na maioria jovens (média etária de 26 anos).

Insuficiência mitral - Insuficiência mitral moderada ou grave foi identificada em 70 (29,2%) pacientes através da propedêutica clínica e não-invasiva, correspondendo a 69,8% dos 108 indivíduos com ausculta de sopro sistólico mitral. Houve maior prevalência ($p < 0,005$) entre os portadores de PVM do sexo masculino (47 casos - 44,7%) em relação aos do sexo feminino (23 casos - 17%). A correlação clínico-ecocardiográfica mostrou-se positiva em 47/59 (79,61%) dos homens e em 23/49 das mulheres com ausculta de sopro sistólico mitral.

A distribuição etária dos 70 portadores de insuficiência mitral moderada ou grave está expressa na figura 2. As faixas etárias dos mais idosos apresentaram maior percentual de casos com esta disfunção valvar. A influência da idade está de acordo com o caráter evolutivo da insuficiência mitral associada ao PVM³⁷. De fato, insuficiência mitral progressiva é observada em cerca de 15% dos pacientes no decorrer de 15 anos de observação, porcentual que aumenta pela ocorrência de RCT e de endocardite infecciosa^{21,34,38,40}. Kolibash e col.¹⁹ encontraram, em pacientes com idades superiores a 60 anos, insuficiência mitral em frequência nove vezes superior à verificada no estudo populacional de Framingham⁵.

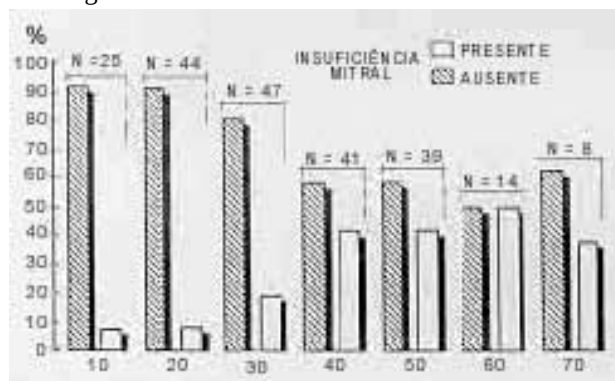


Fig. 2 - Distribuição da insuficiência mitral nas várias faixas etárias em 240 pacientes com prolapso da valva mitral.

Vinte e um (30,0%) dos portadores de insuficiência mitral significativa manifestaram insuficiência cardíaca congestiva em grau a determinar correção cirúrgica. Esse subgrupo de pacientes apresentou média etária (51 anos) superior à do conjunto (39 anos). Porcentuais análogos de indicação cirúrgica envolveram os homens (13/47 casos - 27,6%) e as mulheres (8/23 casos - 34,7%) portadores de insuficiência mitral moderada ou grave. De modo semelhante aos nossos resultados, várias séries de tratamento cirúrgico da insuficiência mitral associada ao PVM registraram maior número absoluto de homens^{18,21,40}.

RCT foi identificada no ato operatório em 13 (61,9%) pacientes, sendo 9 do sexo masculino. A correlação entre o achado operatório e o diagnóstico ecocardiográfico encontra-se na tabela V. Nove (42,8%) dos pacientes com

diagnóstico ecocardiográfico de RCT foram encaminhados à cirurgia. A não aplicação do tratamento cirúrgico aos demais revelou-se concordante com a postulação de que não necessariamente a RCT se associa à indicação cirúrgica em prazo curto^{4,34}. Onze (73,3%) dos 15 pacientes com PVM e RCT estudados por Grenadier e col.³⁴ não foram operados, devido à ausência de sintomas incapacitantes. Nosso porcentual (3/11 casos - 27,2%) de ecocardiogramas falso-positivos para RCT superpôs-se ao obtido por Waller e col.³⁷ (5/15 casos - 33,3%). Por outro lado, nosso índice de ecocardiogramas falso-negativos (38,4%) foi superior ao observado no referido estudo (23,0%).

TABELA V - Rotura de corda tendínea mitral (RCT) - Correlação entre achados operatórios e ecocardiográficos.

Eco	OPERAÇÃO		
	RCT +	RCT -	Total
RCT +	8	3	11
RCT -	5	5	10
Total	13	8	21

TABELA VI - Endocardite infecciosa: agentes etiológicos

Streptococcus viridans	5 (27,0%)
Streptococcus faecalis	3 (16,0%)
Streptococcus bovis	3 (22,0%)
Staphylococcus aureus	2 (11,0%)
Outros	4 (22,0%)
Não identificado	1 (5,0%)
Total	18 (100,0%)

Endocardite infecciosa - A probabilidade da ocorrência de endocardite infecciosa (EI) como complicação do PVM é estimada em 1:7000 por ano⁴¹ - Aliem e col.⁴¹ registraram 5 (8,6%) casos de EI no decorrer da evolução de 58 portadores de PVM por 9 a 22 anos.

EI foi diagnosticada em 18 (7,5%) pacientes da nossa série. Os agentes etiológicos constam da tabela VI. Houve maior prevalência ($p < 0,005$) de EI entre os homens (14 anos - 13,3%) em relação às mulheres (4 casos - 2,9%). Esse resultado mostrou-se concorde com o predomínio de pacientes do sexo masculino registrado em algumas publicações. Dezesete (68,0%) dos 25 pacientes com PVM e EI relatados por Corrigan e col.³⁹ eram homens, proporção idêntica à referida (13/19 casos - 68,4%) por Mac Nahon e col.⁴³.

Clemens e col.⁴⁴ postularam que a associação de PVM e EI é maior em pacientes com sopro sistólico mitral, ratificando Corrigan e col.¹⁹. Mac Nahon e col.⁴³ estimaram em 35 vezes a maior probabilidade de EI em função da presença de insuficiência mitral. Esses autores calcularam o risco absoluto de EI no portador de PVM em 1:1400 por ano em presença de sopro sistólico mitral e em 1:56000 por ano na sua ausência.

Como nossos pacientes foram encaminhados ao hospital pela ocorrência da EI, quaisquer conjecturas sobre incidência, com base no presente estudo, tornam-se prejudicadas. Todavia, parece-nos relevante que: a) em 14 (77,7%) paciente havia insuficiência mitral associada; b) nos demais 222 portadores de

PVM sem EI, a incidência de insuficiência mitral foi cerca de três vezes menor (25,2%); c) EI foi diagnosticada em 12,9% dos 108 pacientes com sopro sistólico mitral e em apenas 3,0% dos demais 132 portadores de PVM.

Como já referido, a EI associou-se a 24% dos casos com RM e a 5,6% dos sem RM. Nishimura e col.¹⁸ observaram, de modo semelhante, maior proporção (3/97 casos) de EI no subgrupo com RM em relação ao sem RM (0/140 casos).

REFERÊNCIAS

- Barlow, J. B.; Pocock, W. A.; Marchand, P.; Denny, M. - The significance of late systolic murmurs. *Am. Heart J.* 66: 443, 1963.
- Jeresaty, R. M. - Mitral valve prolapse-click syndrome, *Prog. Cardiovasc. Dis* 15: 623, 1973.
- Savage, D. D.; Devereux, R. B.; Garrison, R. J.; Castelli, W. P.; Anderson, S. J.; Levy, D.; Thomas, H. E.; Kannel, W. B. Feinleib, M. - Mitral valve prolapse in the general population. 1 Clinical features: The Framingham study *Am Heart J.* 106:571, 1983.
- Devereux, R. B.; Kramer-Fox, R.; Brown, W. T.; Shear, M. K.; Hartman, N.; Kligfield, P.; Lutas, E. M.; Spitzer, M. C.; Liowin, S. D. - Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and ecocardiographically documented mitral valve prolapse. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8: 763, 1986.
- Savage, D. D.; Devereux, R. B.; Garrison, R. J. Castelli, R. P.; Anderson, R. J.; Levy, D.; Thomas, H. E.; Kannel, W. B.; Feinleibe, M. - Mitral valve prolapse in general population 2 Clinical features: The Framingham study. *Am. Heart J* 106: 577, 1983.
- Perloff, J. K.; Child, J. S.; Edwards, J. E - New guidelines for the clinical diagnosis of Mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 57: 1124,1986.
- Devereux, R. B.; Perloff, J. K.; Reichek, N.; Josephson, M. E. - Mitral valve prolapse. *Circulation*, 54: 3, 1976.
- Chesler, E.; King, R. A.; Edwards, J. E. - The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation*, 67: 632, 1983.
- Kannel, W. B.; Sorlie, P. D. McNamara, P. M. - Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am. J Cardiol.* 44: 53, 1979.
- Selzer, A.; Cohn, K. E. - Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation.* 45: 878, 1972.
- Roberts, W. C. - Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic origin *Am J. Med.* 151, 1970.
- Wagenvoort, C. A.; Wagenvoort, N. - Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 56 clinically diagnosed cases. *Circulation.* 42: 1163, 1970.
- Lupi-Herrera, E.; Sanghez-Torres, G.; Marcushamen, J.; Mispireta, J.; Horowitz, S.; Espino-Vela, J. .Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 93: 94, 1977.
- Weiss, A. N.; Mimbs, J. M.; Ludbrook, P. A.; Soble, B. E.; Echocardiographic detection of mitral valve prolapse. Exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation*, 52: 1091, 1975.
- Morganroth, J.; Jones. R. H.; Chen, C. C.; Naito, M. - Two dimensional echocardiography in mitral aortic and tricuspid valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 46: 1164, 1980.
- Pocock, W. A.; Barlow, J. B.; - Etiology and electrocardiographic features of the billowing posterior mitral leaflet syndrome: analysis of a further 130 patients with a late systolic murmur or none-jection systolic click. *Am. J. Med.* 51: 731, 1971.
- Davies, M. J.; Moore, B. P.; Braimbridge, M. V. - The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complication in surgical, necropsy and forensic material. *Br. Heart J.* 40: 468, 1978.
- Nishimura, R. A.; Mc Goone M. D.; Shub, C.; Miller Jr., F. A.; Ilstrup. D. M.; Tajik, A. M. - Echocardiographically documented mitral valve prolapse. Long term follow-up of 237 patients. *N. Engl. J. Med.* 313: 1305, 1985.
- Kolibash, A. J.; Bush, C. A.; Fontona, M. B.; Ryan, J. M.; Kilman, J. Wooley. C. F. - Mitral valve prolapse syndrome: analysis of 62 patients aged 60 years and older *Am. J. Cardiol.* 52: 534, 1983.
- Uretski, B. F. - Does mitral valve prolapse cause nonspecific symptoms? *Int. J. Cardiol.* 1: 435, 1982.
- Salomon, N. W.; Stinson, E. B.; Griep, R. B. Shumway. N. E. - Surgical treatment of degenerative mitral regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 38: 463, 1976.
- Tresch, D. D.; Doyle, T. P. Boncheck, L. I.; Sigel, R.; Keelan Jr. M. H.; Olingen, G. N. Brooks H. L. - Mitral prolapse requiring surgery. Clinical and pathologic study *Am. J Med.* 78: 245, 1985.
- Jeresaty, R. M.; Edwards, J. E.; Chawla, S. K. - Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendineae. *Am. J. Cardiol.* 55: 139,1985.
- Bisset, G. S.; Schwartz, D. C.; Meyer, R. A.; James F. W. Kaplan, S. - Clinical spectrum and long-term follow-up of isolated mitral valve prolapse in 119 children. *Circulation* 62: 42, 1980.
- Appleblatt, N. H.; Wills P. W. III; Lenhart, J A.; Shulman, J I.; Wanton Jr.; J. A. - Ten to forty years follow-up of 60 patients with systolic click with or without apical late systolic murmur. *Am. J. Cardiol.* 35: 19, 1975.
- Philippe, J. L - Mitral valve prolapse: possible manifestation of a congenital neuro-ectomesodermal. histodysplasia *Am. J Cardiol.* 45: 443, 1980.
- Simpson, J. W.; Nora, J. J.; Mac Namara, D. D. - Marfan's syndrome and mitral valve disease: acute surgical emergencies. *Am Heart J.* 77: 96, 1969.
- Read, R. C.; Thal, A. P.; Went. V. E. - Symptomatic valvular myxomatous transformation (the floppy valve syndrome. A possible form frusté of the Marfan syndrome. *Circulation.* 32: 897, 1963.
- Brown, O. R.; De Mots, H.; Kloster, F. E.; Robert. A.; Menashe, V. D.; Beats, R. K. - Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome. *Circulation.* 52: 651,1975.
- Procaccie, P. M.; Savran, S. V.; Schreiter, S. L.; Bryson, A. L - Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1169 young women *N Engl. J. Med.* 294: 1086, 1976.
- Higgins, C. B.; Reinke, R. T.; Gosink, B. B.; Leopold, G. R. - The significance of mitral valve prolapse in middle-aged elderly men *Am Heart J.* 91: 292, 1976.
- Ranganathan, N.; Silver, M. D.; Robinson, T. I.; Kostuk, W. J.; Felderhof, C. H.; Patt, N. L.; Wilson. J. K.; Wigle, E. D. .Angiographic-morphologic correlation in patients with severe mitral regurgitation due to prolapse of the posterior mitral valve leaflet. *Circulation*, 48: 514, 1974.
- Chandraratna, P.; Aronow, W. S. - Incidence of ruptured chordae tendineae in the mitral valvular prolapse syndrome. *Chest.* 75: 334, 1979.
- Grenadier, E.; Aplam, G.; Keidar, S.; Palant, A. - The prevalence of ruptured chordae tendineae in the mitral valve prolapse syndrome *Am. Heart J* 105: 603, 1983.
- Anderson, R. C. - Idiopathic mitral valve prolapse and sudden death (letter). *Am. Heart J.* 100: 941, 1980.
- Pocock, W. A.; Bosman, C. K.; Chesler, E.; Barlow, J. B.; Edwards, J. E. - Sudden death in primary mitral valve prolapse. *Am. Heart. J.* 107:378, 1983.
- Waller, B. F.; Morrow, A. G.; Maron, B. J.; Den Negro, A. A.; Kent, K. M.; Mc Grath, F. J.; Wallace, R. B.; Mc Intosh, C. L.; Robert, W. C. - Etiology of clinically isolated severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am. Heart J.* 104: 276, 1982.
- Hickey, A. J.; Wilcken, D. E. L.; Wright, J. S.; Warren, B. A.; Primary (spontaneous) chordal rupture: relation to myxomatous valve disease and mitral valve prolapse. *J. Am Coll. Cardiol* 5: 1341,1985
- Corrigall, D.; Bolen, J.; Hancock, E. W.; Popp, R. L. - Mitral valve prolapse and infective endocarditis. *Am. J. Med.* 63: 215, 1977.
- Olson, L. J.; Subramanian, R.; Ackermann, D. M.; Orzulak, T. A.; Edwards, T. A. - Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin. Proc.* 62: 22, 1987.
- Hickey, A. J.; Mac Nahon, S. W.; Wilcken, D. E. L. - Mitral valve prolapse and bacterial endocarditis: When is antibiotic prophylaxis necessary? *Am. Heart J.* 109: 431, 1975.

42. Allen, H.; Harris, A.; Leatham, A. - Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur. A 9 - to 22 years follow-up. *Br. Heart J.* 36: 525, 1974.
43. Mac Mahon, S. W.; Hickey. A. J.; Wilcken, D. E. L. ; Witte, J. T.; Feneley. M. P.; Hickie. J. B. - Risk of infective endocarditis systolic in mitral valve prolapse with and without precordial systolic murmurs. *Am. J. Cardiol* 58: 105, 1986.
44. Clemens, J. D.; Horwitz, R.; Jaffe, C. C.; Feinstein, A. R.; Stanton, B. F. - A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with MVP. *N. Engl. J. Med.* 307: 776, 1982.