

Fisiopatogenia da Estenose Valvar Aórtica: uma síntese da literatura

Pathophysiology of Aortic Valve Stenosis: a synthesis of the literature

DOI:10.34119/bjhrv7n1-168

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 12/01/2024

Matheus Pimentel Canejo Pinheiro da Cunha

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,
CEP: 29102-920

E-mail: mccanejo@gmail.com

Everton Vieira Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)

Endereço: Rod. Juscelino Kubitschek, km 02, Jardim Marco Zero, Macapá - AP,
CEP: 68903-419

E-mail: evertonvsantos@hotmail.com

Isabela Moraes Caliman

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,
CEP: 29102-920

E-mail: isabelacalimanuvv@gmail.com

Lara Rabello Galeão Rezende

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,
CEP: 29102-920

E-mail: lara.galeao1@outlook.com

Gustavo Luiz Adam

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,
CEP: 29102-920

E-mail: adam.gustavoluiz@gmail.com

Rildo Ribeiro da Silva Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,

CEP: 29102-920

E-mail: rildojunior.med@gmail.com

Pedro Henrique Neme Holliday

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,

CEP: 29102-920

E-mail: pedronemeholliday@gmail.com

Diego Rangel Sobral

Pós-Graduado em Medicina do Esporte e Biomecânica e Fisiologia da Atividade Física

Instituição: Faculdade Multivix

Endereço: R. José Alves, 301, Goiabeiras, Vitória – ES, CEP: 29075-080

E-mail: diego_rsobral@hotmail.com

Leandro Rua Ribeiro

Mestre em Saúde Coletiva

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo

Endereço: Av. Marechal Campos, 1355, Santos Dumont, Vitória – ES, CEP: 29041-295

E-mail: leandrorua@gmail.com

RESUMO

A valva aórtica, inicialmente desenhada por Leonardo da Vinci no século XVI, é frequentemente acometida por um estreitamento, denominado Estenose Valvar Aórtica (EAo), descrita primeiramente em 1663. Atualmente, a EAo é definida como uma obstrução ao fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a aorta, com causas predominantes como doença reumática, degenerativa e congênita. A epidemiologia varia de acordo com a renda do país, e, possui como abordagem terapêutica principal, a substituição da valva. No entanto, a EAo continua desafiadora devido a limitações na coleta de dados epidemiológicos e diagnóstico preciso, especialmente em países de menor renda. Este artigo explora a epidemiologia, apresentação clínica e fisiopatologia da EAo, visando melhor compreensão dos efeitos físicos e matemáticos envolvidos na geração do quadro clínico da condição.

Palavras-chave: estenose aórtica, fisiopatologia, cardiologia.

ABSTRACT

The aortic valve, initially drawn by Leonardo da Vinci in the 16th century, is frequently affected by a narrowing, called Aortic Valve Stenosis (EAo), first described in 1663. Currently, EAo is defined as an obstruction to blood flow from the left ventricle to the aorta, with predominant causes such as rheumatic, degenerative and congenital disease. The epidemiology varies according to the country's income, and its main therapeutic approach is valve replacement. However, EAo remains challenging due to limitations in epidemiological data collection and accurate diagnosis, especially in lower-income countries. This article explores the epidemiology, clinical presentation and pathophysiology of AoS, aiming to better understand

the physical and mathematical effects involved in generating the clinical picture of the condition.

Keywords: aortic stenosis, pathophysiology, cardiology.

1 INTRODUÇÃO

O primeiro a desenhar de forma acurada a valva aórtica foi Leonardo da Vinci, no início do século XVI, em sua obra intitulada “*The aortic valve*”. Nessa época, ainda era desconhecido o fato de que a circulação humana é unidirecional, sendo o coração uma bomba mecânica que necessita de válvulas unidirecionais, ou seja, válvulas que permitem o fluxo de sangue em apenas um sentido. (KUIJPERS, 2020).

O primeiro a descrever a estenose aórtica (EAo) como entendemos foi Lazare Rivière, apenas no ano de 1663, baseado nos achados em um paciente que examinou em 1646. Quase 2 séculos depois, no ano de 1819, Rene Laënnec afirmou, baseado em seus trabalhos, que os folhetos da válvula aórtica estavam sujeita à “ossificação”. No início do século XX, discutia-se sobre as causas para a EAo, com uma notável tendência a se ignorar causas congênitas para a condição, atribuindo-se a maioria dos casos à febre reumática e gonorreia (KUIJPERS, 2020).

O entendimento mais atual sobre a EAo é que a doença é definida como uma obstrução ao fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo (VE) em direção à aorta. As causas com maior relevância nos dias de hoje são a doença reumática, degenerativa (aterosclerose) e doença congênita/funcional, tendo principal representante a valva aórtica bicúspide (ATENE, 2022).

Segundo Coffey (2021), a epidemiologia da etiologia da EAo varia de acordo com a renda média do país, tendo maior prevalência nos países de baixa e média renda a etiologia reumática, enquanto nos países de alta renda, entra em evidência as origens degenerativas e congênitas/funcionais.

O tratamento da EAo é eminentemente cirúrgico, sem nenhum tratamento medicamentoso que, comprovadamente, altere a história natural da doença. Duas são as abordagens cirúrgicas utilizadas na EAo: substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR) e a implantação transcater de válvula aórtica (TAVI), com indicações a serem discutidas ao longo do presente trabalho. (VAHANIAN, 2021)

2 EPIDEMIOLOGIA

A principal fonte de dados para a análise epidemiológica da EAo, utilizada por inúmeros pesquisadores, o Global Burden of Disease, coleta seus dados dentro da rotina dos serviços de saúde, a exemplo dos códigos CID-10. Tal forma de aquisição de dados subestima o real número de casos, como já foi demonstrado por análises pós-morte, além disso, o diagnóstico preciso da EAo depende de exames de imagem cardíaca, menos disponíveis nos países de menor renda, o que, mais uma vez, contribui para o subdiagnóstico. (COFFEY, 2021)

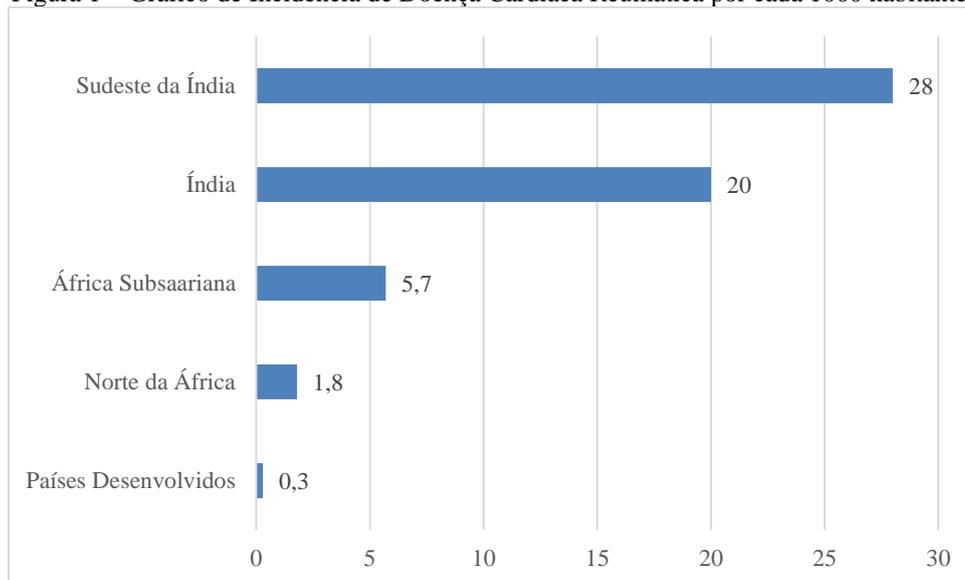
O trabalho de Ancona, realizado em 2020, fez uma análise ampla da epidemiologia das doenças de valvas cardíacas no mundo, testando a hipótese de que a prevalência de valvulopatias como a EAo varia ao redor do globo. Descobriu-se que a epidemiologia das doenças de valva aórtica possuem uma diferença abissal entre países de baixa (LIC) e alta (HIC) renda nitidamente visível na Figura 1, e, além disso, nota-se uma variação entre a população com maior incidência de valvulopatias entre esses países. As valvulopatias em HIC apresentam-se preferencialmente em idosos, possuem um início insidioso e são, frequentemente, associadas a outras comorbidades, enquanto nos LIC, são doenças de início mais rápido, que acometem a população jovem mais jovem. Em relação à Doença Cardíaca Reumática (RHD), apresenta-se de forma ainda mais direcionada à população de baixa renda: maior incidência em LIC e, dentro dos HIC, acomete preferencialmente as classes sociais menos favorecidas, como resumido na Tabela 1 (VALDEVIÑO, 2019).

Tabela 1 – Comparação entre a apresentação da EAo em países de alta e baixa renda.

	Idade de Início	Velocidade de instalação	Relação com Comorbidades	Relação com Doença Reumática
HIC	Idosos principalmente	Insidiosa	Alta relação	Alta relação nas classes sociais menos abastadas
LIC	Jovens principalmente	Rápida*	Baixa relação	Alta relação

Fonte: Elaboração Própria

Figura 1 – Gráfico de Incidência de Doença Cardíaca Reumática por cada 1000 habitantes



Fonte: Adaptado de Ancona, 2020

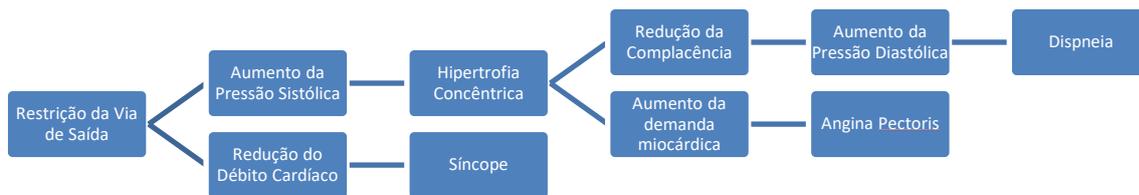
Um estudo populacional desempenhado nos Estados Unidos da América realizou ecocardiograma em 11.911 adultos e concluiu que a prevalência de EAo moderada ou severa é extremamente relacionada com a idade, indo de 0,02% nos sujeitos de 18 a 44 anos até 2,8% nos maiores de 74 anos. Outros estudos que foram realizados em países de alta renda Europeus e do Mediterrâneo também mostraram dados parecidos, mantendo-se a tendência de crescimento de incidência conforme aumenta-se a idade do paciente. Em continuum, devido à falta de recursos para diagnóstico ou sua dificuldade de obtenção, poucos estudos com o mesmo desenho foram realizados em LIC, o que contribui para a ausência de dados fidedignos acerca da prevalência de EAo nesses países (THADEN, 2014).

3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Segundo Jameson (2019), a EAo é uma condição que não produz sintomas corriqueiramente, até que a área valvar aórtica atinja cerca de 1,0 cm², devido à grande capacidade de o ventrículo esquerdo hipertrófico produzir aumento da pressão intraventricular o suficiente para a manutenção do débito cardíaco em níveis normais. Entretanto, quando o nível de obstrução atinge um patamar não compensado, o aparecimento dos sintomas típicos costumeiramente é o marco para a indicação de substituição da valva aórtica, tanto por via cirúrgica convencional quanto por via percutânea, com Implante Transcateter de Prótese Valvar Aórtica (TAVI) (DE ALMEIDA, 2021).

A tríade clássica dos sintomas da EAo é composta por dispneia de esforço, angina pectoris e síncope, cada um desses resultam de efeitos do estreitamento da via de saída do VE. A dispneia tem como fator chave a elevação da pressão capilar pulmonar, resultante do aumento da pressão diastólica em consequência da EAo, conforme sequência de eventos demonstrados na Figura 2. A angina pectoris é a expressão clínica do desbalanço entre oferta e demanda de oxigênio para as células miocárdicas e, possui como fatores relacionados: a redução da oferta de sangue por redução do débito cardíaco e o aumento da demanda miocárdica do VE hipertrofiado e em sofrimento. Episódios de síncope aos esforços são, também, causados pela redução do débito cardíaco que, ao se juntar com a vasodilatação promovida pelos músculos em esforço, causa grande redução da pressão arterial e consequente queda da pressão de perfusão cerebral ocasionando síncope ou lipotimia (JAMESON, 2019).

Figura 2 – Fluxograma dos eventos relacionados à EAo



Fonte: Elaboração Própria

Os achados de exame físico também são comentados por Jameson (2019), com ênfase para o tipo de pulso carotídeo encontrado. Classicamente, a EAo causa os *pulsos parvus et tardus* que, em tradução literal do latim, significa pulsos pequenos e lentos. Acontece, pois, devido à restrição de abertura da valva aórtica, o pulso arterial carotídeo sobe de forma lenta e possui um pico tardio, caracterizando esse achado. Muitas vezes, a palpação de pulsos apresenta, também, frêmito palpável principalmente em artéria Carótida esquerda, causado pela vibração resultante do turbilhonamento do fluxo sanguíneo. À ausculta cardíaca, os achados clássicos são os ruídos ejetivos, principalmente em focos de ausculta aórticos, que possuem como substrato fisiológico, também, o turbilhonamento do fluxo sanguíneo alterado.

4 FISIOPATOGENIA

4.1 ÁREA VALVAR

A definição clássica de EAo é a obstrução à passagem de fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo. Para o perfeito entendimento dos fenômenos físicos envolvidos nesse conceito e, portanto, para que sejam explicados os achados de exame físico e ecocardiográfico, primeiro, é necessário definir o que causa o fluxo de fluídos. Segundo a lei de Poiseuille, o fluxo sempre segue no sentido de uma zona de alta pressão em direção à zona de baixa pressão, mas, sofre efeitos de resistência que serão discutidos em seguida. Em resumo, entende-se fluxo como a Equação 1, onde “Q” representa o fluxo, “P1” e “P2” a pressão entre as duas zonas e “R” a resistência ao fluxo encontrada no sistema (TRIGUI, 2021).

Equação 1 – Equação de Poiseuille

$$Q = \frac{P_2 - P_1}{R} \quad (1)$$

A resistência, portanto, é um determinante do fluxo e pode, também, ser definida na forma da Equação de Poiseuille, representada na Equação 2, onde “n” é a viscosidade, “l” o comprimento do sistema, e “r” o raio do tubo. Em uma análise de caso de EAo, pode-se concluir que a viscosidade do sangue e o comprimento do sistema são mantidos, variando-se, apenas, o raio da via de saída do ventrículo esquerdo, determinando, então, uma redução da passagem de fluxo e, assim, definindo a EAo (TRIGUI, 2021).

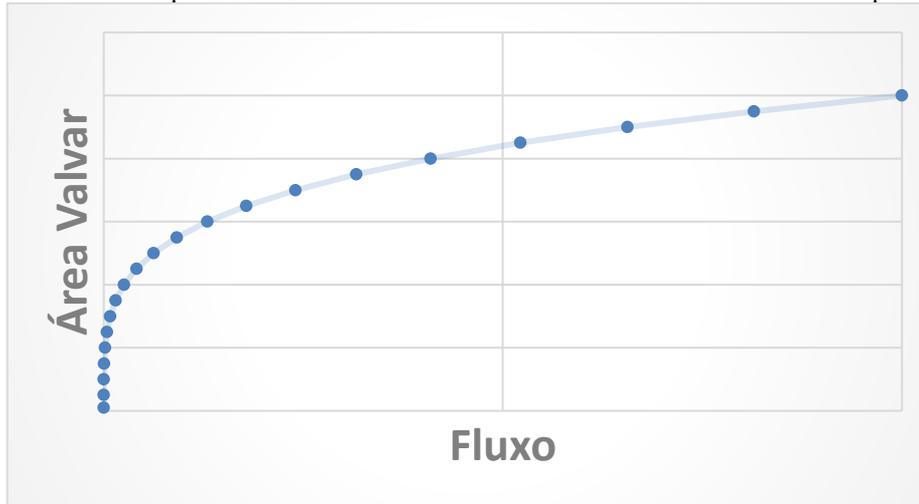
Equação 2 – Continuação da Equação de Poiseuille

$$R = \frac{\pi r^4}{8nl} \quad (2)$$

4.2 REDUÇÃO DO DÉBITO CARDÍACO

Uma análise das equações 1 e 2 permite o entendimento de que, a redução da área valvar inerente à EAo, em um contexto de manutenção do gradiente de pressão, leva à uma expressiva redução do fluxo de sangue na raiz da aorta, conforme demonstrado na Figura 3. Depreende-se, então, que a simples redução da área, ou raio, da valva aórtica causará uma queda no débito cardíaco, no entanto, essa queda só é vista nos casos mais avançados. Tal fato decorre da adaptação miocárdica ao aumento da pós-carga trazido pela EAo, que se hipertrofia e aumenta-se o tempo de ejeção, permitindo uma saída maior de sangue a cada ciclo sístole-diástole (NAMASIVAYAM, 2020).

Figura 3 – Gráfico comparativo entre área valvar e volume de fluxo em um sistema com pressões fixas



Fonte: Elaboração Própria

4.3 AUMENTO DO GRADIENTE DE PRESSÃO

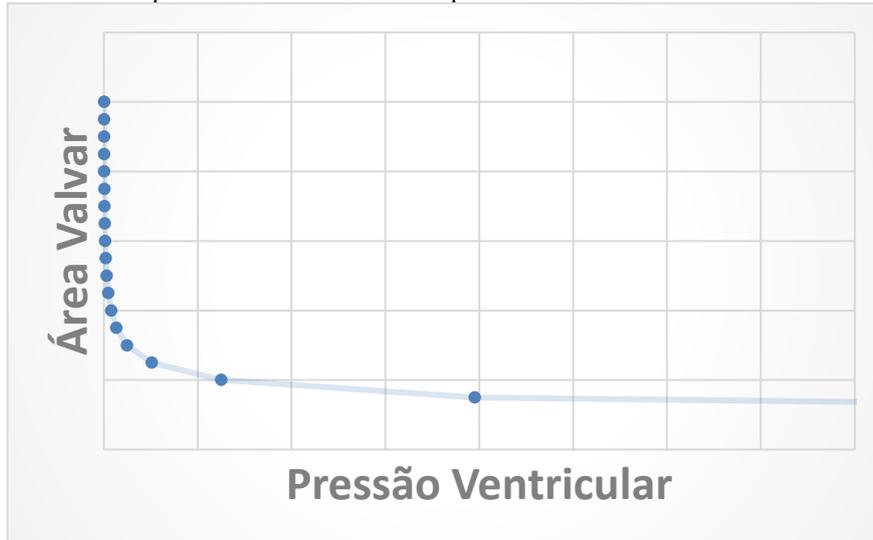
O motivo para que apenas os casos mais graves de EAo apresentem redução no débito cardíaco e, conseqüentemente, sintomas, gira em torno da hipertrofia concêntrica de VE, discutida por Jameson (2019). Tal alteração ocorre, pois, para manutenção do fluxo sanguíneo em um caso de redução de área valvar, é necessário aumentar-se a variável pressão. Tal aumento de pressão ventricular (P_v) deverá respeitar a Equação 3, plotada na

Figura 4, o que, portanto, deixa claro o quão relevante é a variável área valvar (A_v) para o aumento de pressão objetivando-se manter um fluxo mínimo.

Equação 3 – Simplificação da Equação de Poiseuille

$$P_v = A_v^{-4} \quad (3)$$

Figura 4 - Gráfico comparativo entre área valvar e pressão ventricular em um sistema com fluxo fixo

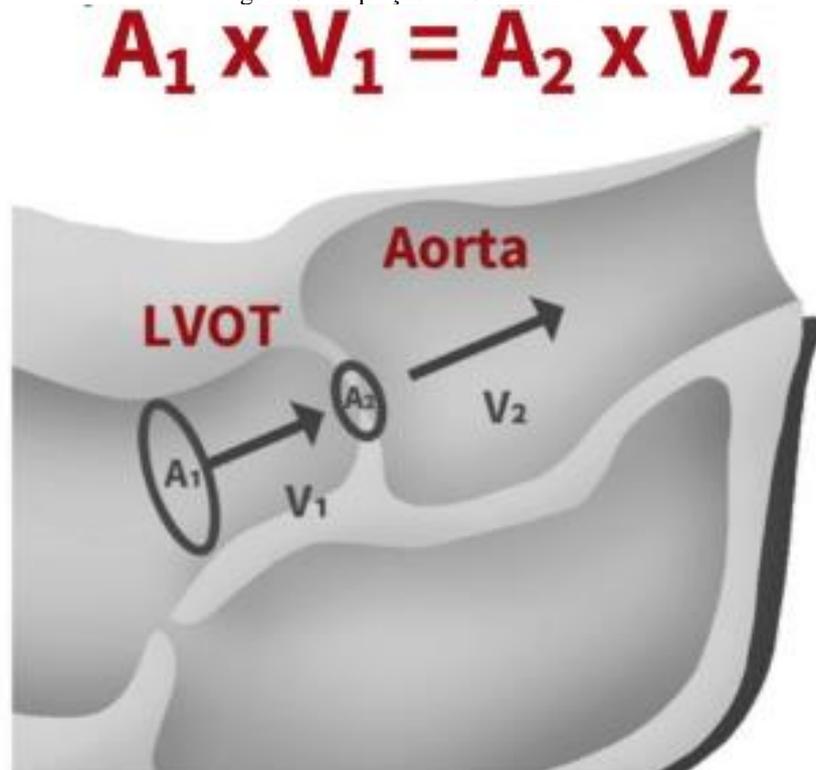


Fonte: Elaboração Própria

4.4 AUMENTO DE VELOCIDADE DE FLUXO

Os cálculos de velocidade de fluxo se baseiam no princípio de conservação das massas: a quantidade de fluido que entra no sistema é a mesma que sai, ou, em palavras mais adequadas para o contexto, a quantidade de sangue que sai do VE é a mesma que entra na raiz da aorta. Esse princípio é muito útil para entendimento do fato de que, na EAo, pode-se ter um aumento na velocidade do fluxo de sangue na saída do VE, explicado pelo que segue. A taxa de fluxo de um fluido é escrita em uma unidade de volume sobre uma unidade de tempo, por exemplo, litros por minuto (l/min) ou mililitros por segundo (ml/s). É de conhecimento geral, também, que o volume é uma medida tridimensional, obtida, nos cilindros, através da multiplicação da área da base por sua altura. Juntando os dois conceitos, chega-se à equação da continuidade, demonstrada na Figura 5 – Equação de Continuidade (TRIGUI, 2021; KLABUNDE, 2021).

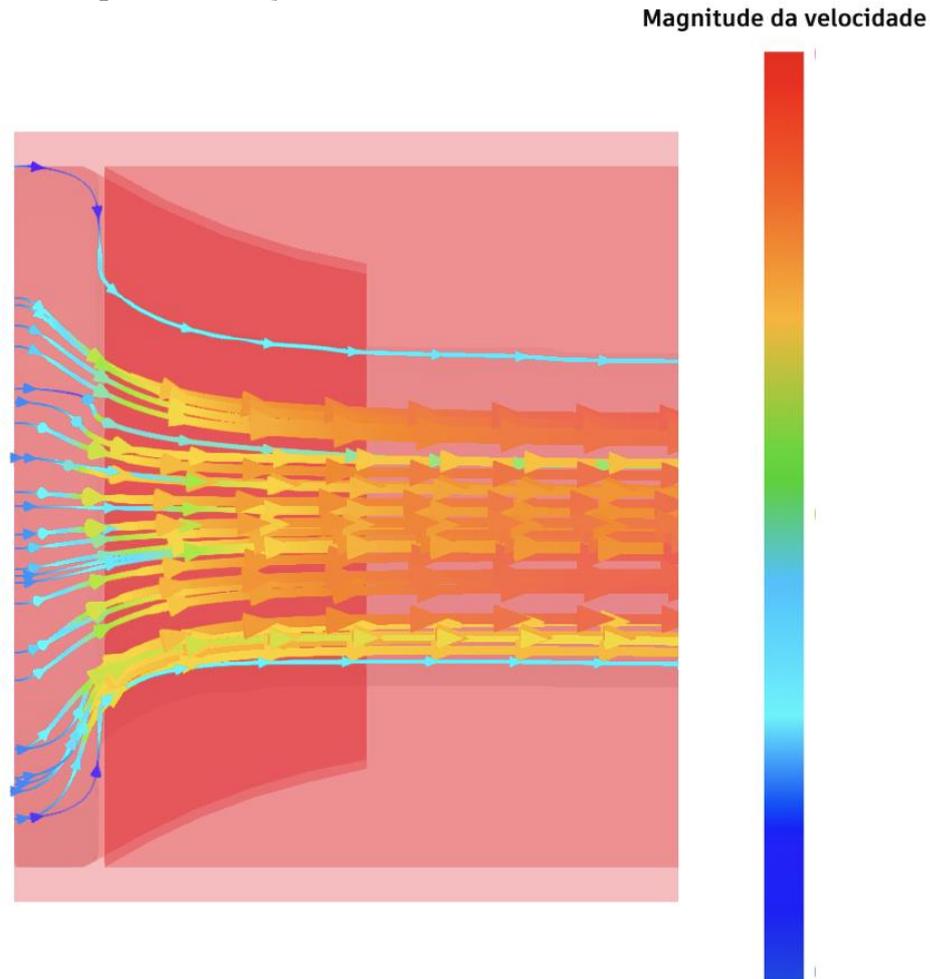
Figura 5 – Equação de Continuidade



Fonte: copiado de KLABUNDE, 2021

Nesse sentido, quando se estuda uma taxa de fluxo não variável na via de saída do VE, nota-se que a redução do calibre desta resulta, então, no aumento de sua velocidade, medida em metros por segundo (m/s). A Figura 6 ilustra uma simulação de fluxo realizada com o software *Fusion 360* da empresa *Autodesk*, em um modelo de via de saída do VE, demonstra claramente que na zona de constrição provocada pela EAO, ocorre grande aumento da velocidade do fluxo de sangue ejetado do VE.

Figura 6 – Simulação de fluxo em modelo de via de saída de VE.



Fonte: Elaboração Própria

Como discutido por Lang et al. (2015), as velocidades de fluxo durante o ciclo cardíaco podem, facilmente, ser medidas por Doppler em exames de Ecocardiografia e, através da aplicação da equação de continuidade, chega-se ao valor da Área Valvar Aórtica (AVA), utilizada como parâmetro para indicação de Substituição de Valva Aórtica.

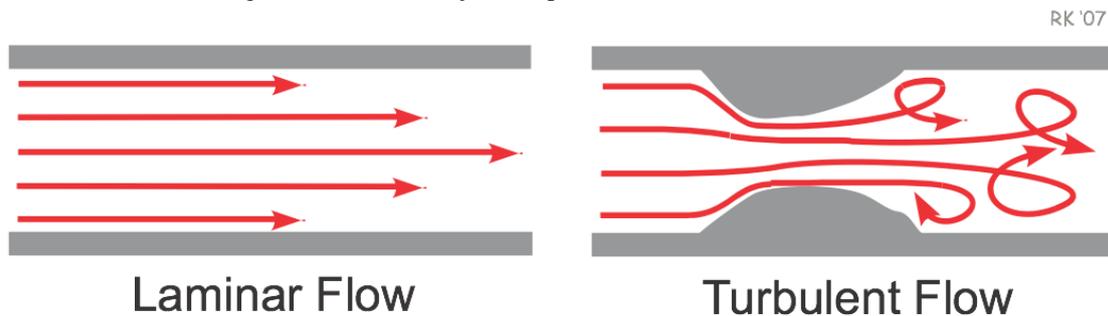
4.5 SOPROS

Como demonstrado por Montinari (2019), desde a invenção do estetoscópio, em 1816, por René-Théophile-Hyacinthe Laënnec, a ausculta cardíaca é um exame custo-efetivo para o diagnóstico de muitas doenças cardiovasculares. Muitos são os ruídos que foram descritos ao longo de mais de 200 anos de evolução, desde ruídos de origem cardíaca, até pulmonar ou de outros órgãos.

Dornbush, em um artigo de 2022, discute a fisiologia dos sons cardíacos e sua formação. Toda onda sonora é uma vibração do meio que a conduz sendo, portanto, necessário que essa

vibração seja criada e propagada para que possa ser auscultada. Quando comenta sobre os sopros, ou murmúrios, diz que “quanto mais turbulento o fluxo sanguíneo, mais vibração é criada” e, conseqüentemente, mais som é propagado. Mas, é de conhecimento geral que o fluxo sanguíneo humano é, em sua maioria, um fluxo laminar, onde o fluido viaja de forma suave em caminhos regulares e com a mesma velocidade e pressão em todos os pontos, conforme demonstrado na Figura 7 – Demonstração de tipos de fluxo: laminar e turbulento. No entanto, existem algumas variáveis que definem se o fluxo será laminar ou turbulento, que são a viscosidade (η), a densidade do fluido (ρ), a velocidade (V) e o diâmetro do tubo (D) onde o fluido é transportado que, equacionados, formam um valor conhecido como número de Reynolds.

Figura 7 – Demonstração de tipos de fluxo: laminar e turbulento



Fonte: copiado de KLABUNDE, 2021

O número de Reynolds é utilizado como preditor de como será o fluxo: laminar ou turbulento, e é calculado conforme a Equação 4 e, quanto maior o seu valor, mais próximo do número crítico de Reynolds está, ou seja, mais próximo de o fluxo se tornar turbulento. Na EAo, como discutido, está presente o aumento da velocidade do fluxo (V), o que explica o caráter turbulento do fluxo e o ruído causado.

Equação 4 – Número de Reynolds

$$Re = \frac{V * D * \rho}{\eta} \quad (4)$$

5 CONCLUSÃO

A estenose aórtica (EAo), ao longo da história, passou por uma trajetória de descobertas, desde os desenhos iniciais de Leonardo da Vinci até as atuais compreensões epidemiológicas e fisiopatológicas. A análise epidemiológica revela disparidades marcantes entre países de alta e baixa renda, influenciando as causas predominantes e a abordagem diagnóstica e terapêutica. A limitação na coleta de dados, especialmente em regiões de menor renda, destaca a

necessidade de estratégias aprimoradas para um diagnóstico mais preciso e uma compreensão abrangente da prevalência da EAo.

A apresentação clínica, muitas vezes silenciosa em seus estágios iniciais, destaca a importância da vigilância ativa, especialmente em populações mais vulneráveis. Os sintomas clássicos, como dispneia, angina e síncope, servem como marcadores cruciais. A ausculta cardíaca, hábil em identificar os sons característicos, continua sendo uma ferramenta valiosa na avaliação clínica da EAo.

A fisiopatologia complexa da EAo, envolvendo a redução da área valvar, o aumento do gradiente de pressão e aumento da velocidade do fluxo sanguíneo. A compreensão dos princípios físicos subjacentes, oferece insights essenciais para a interpretação de achados ecocardiográficos e a seleção adequada de intervenções e raciocínio clínico.

Em última análise, a EAo permanece como um desafio clínico significativo, exigindo abordagens multidisciplinares e estratégias inovadoras para melhorar o diagnóstico precoce, a intervenção eficaz e, conseqüentemente, os resultados de longo prazo. O aprimoramento contínuo nas áreas de epidemiologia, diagnóstico e tratamento é crucial para otimizar o cuidado a pacientes com EAo e, por conseguinte, melhorar a qualidade de vida e os desfechos desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

ANCONA, R.; PINTO, S. C. **Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world?** Disponível em: <<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai#:~:text=Aortic%20stenosis%20is%20the%20second>>.

ATENE, Ieda B.; FERREIRA, João Fernando M.; DRAGER, Luciano F.; et al. **Tratado de cardiologia SOCESP**. Editora Manole, 2022.

COFFEY, S. et al. **Global epidemiology of valvular heart disease**. *Nature Reviews Cardiology*, v. 18, p. 1–12, 25 jun. 2021.

DE ALMEIDA, J. C. F.; TORRES, L. O.; AMBIEL, M. L. B.; ROCHA, P. R. S. Implante de valva aórtica transcatheter percutânea (Tavi): relato de caso / Percutaneous transcatheter aortic valve implantation (Tavi): case report. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 79910–79921, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n8-281. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/34327>. Acesso em: 19 dec. 2023.

DORNBUSH S, TURNQUEST AE. **Physiology, Heart Sounds**. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 31082054.

JAMESON, J L.; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L.; et al. **Medicina interna de Harrison - 2 volumes**. Grupo A, 2019. E-book. ISBN 9788580556346.

KLABUNDE, R. E. **Cardiovascular Physiology Concepts**. 3. ed. New York: Wolters Kluwer Medical, 2021.

KUIJPERS, P. **History in medicine: the aortic valve**. *e-Journal of Cardiology Practice*, v. 18, 5 fev. 2020.

LANG, R. M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, jan. 2015.

MONTINARI, M. R.; MINELLI, S. The first 200 years of cardiac auscultation and future perspectives. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. Volume 12, p. 183–189, mar. 2019.

NAMASIVAYAM, M. et al. Transvalvular Flow Rate Determines Prognostic Value of Aortic Valve Area in Aortic Stenosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 15, p. 1758–1769, 21 abr. 2020.

THADEN, J. J.; NKOMO, V. T.; ENRIQUEZ-SARANO, M. The Global Burden of Aortic Stenosis. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 6, p. 565–571, maio 2014.

TRIGUI, A. et al. Experimental and numerical investigation of pulsed flows in a severe aortic stenosed model. **Medical Engineering & Physics**, v. 90, p. 33–42, abr. 2021.

VAHANIAN, A. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. **European Heart Journal**, v. 43, n. 7, 28 ago. 2021.

VALDEVIÑO, J. O.; NETO, M. A. R.; FERREIRA, L. H. V. de S.; AVILA, I.; LARA, L. da M.; COELHO, G. M. M.; SAMPAIO, M. F. Estenose de válvula aórtica e os microRNAs: o potencial papel dos futuros biomarcadores de lesão de doença valvar cardíaca. / Aortic valve stenosis and microRNAs: the potential role of future biomarkers of cardiac valve disease injury. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 3602–3611, 2019. DOI: 10.34117/bjdv5n5-1523. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/1523>. Acesso em: 19 dec. 2023.