

Associação entre Esclerose Valvar Aórtica com Doença Arterial Coronariana Prévia e Fatores de Risco

Association of Aortic Valve Sclerosis with Previous Coronary Artery Disease and Risk Factors

Filipe Carvalho Marmelo¹, Sónia Matilde Fonseca Mateus^{1,2}, Alexandre José Marques Pereira^{1,3}

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias¹; Hospital do Espírito Santo de Évora²; Centro Hospitalar Cova da Beira³ - Portugal

Resumo

Fundamentos: A esclerose valvar aórtica (EVA) é caracterizada por aumento da espessura, endurecimento e calcificação dos folhetos aórticos sem fusão das comissuras. Vários estudos apontam para a existência de uma relação entre EVA e presença de doença arterial coronariana.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo verificar se existe associação entre a presença de EVA e presença de doença arterial coronariana prévia e fatores de risco.

Métodos: A amostra foi constituída por 2.493 indivíduos que realizaram ecocardiograma transtorácico entre agosto de 2011 e dezembro de 2012. A média de idade da amostra foi de $67,5 \pm 15,9$ anos e 50,7% era do género feminino.

Resultados: A indicação clínica mais frequente para o eco-Doppler cardíaco foi o acidente vascular cerebral (28,8%), sendo que 60,8% dos indivíduos apresentavam hipertensão arterial. As patologias com maior prevalência ao eco-Doppler foram a esclerose valvar mitral (37,1%) e EVA (36,7%). Houve uma associação estatisticamente significativa entre a EVA com hipertensão arterial ($p < 0,001$), infarto do miocárdio ($p = 0,007$), diabetes ($p = 0,006$) e função sistólica ventricular esquerda alterada ($p < 0,001$).

Conclusão: Pacientes com esclerose valvar aórtica têm maior prevalência de hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, hipercolesterolemia, infarto do miocárdio, diabetes e função sistólica ventricular esquerda alterada quando comparados a pacientes sem EVA. Conclui-se que existe uma associação entre presença de EVA com doença arterial coronariana prévia e fatores de risco clássicos. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):398-402)

Palavras-chave: Doenças das Valvas Cardíacas/fisopatologia; Doença da Artéria Coronariana; Fatores de Risco; Ecocardiografia Doppler.

Abstract

Background: Aortic valve sclerosis (AVS) is characterized by increased thickness, calcification and stiffness of the aortic leaflets without fusion of the commissures. Several studies show an association between AVS and presence of coronary artery disease.

Objective: The aim of this study is to investigate the association between presence of AVS with occurrence of previous coronary artery disease and classical risk factors.

Methods: The sample was composed of 2,493 individuals who underwent transthoracic echocardiography between August 2011 and December 2012. The mean age of the cohort was 67.5 ± 15.9 years, and 50.7% were female.

Results: The most frequent clinical indication for Doppler echocardiography was the presence of stroke (28.8%), and the most common risk factor was hypertension (60.8%). The most prevalent pathological findings on Doppler echocardiography were mitral valve sclerosis (37.1%) and AVS (36.7%). There was a statistically significant association between AVS with hypertension ($p < 0.001$), myocardial infarction ($p = 0.007$), diabetes ($p = 0.006$) and compromised left ventricular systolic function ($p < 0.001$).

Conclusion: Patients with AVS have higher prevalences of hypertension, stroke, hypercholesterolemia, myocardial infarction, diabetes and compromised left ventricular systolic function when compared with patients without AVS. We conclude that there is an association between presence of AVS with previous coronary artery disease and classical risk factors. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):398-402)

Keywords: Heart Valve Disease/physopathology; Coronary Artery Disease; Risk Factors; Echocardiography, Doppler.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Filipe Carvalho Marmelo •

Rua da Ponte, 13, CEP 6215-439, Paul – Covilhã, Castelo Branco – Portugal

E-mail: filipe.marmelo@hotmail.com

Artigo recebido em 01/11/13; revisado em 17/07/2014; aceito em 23/07/14.

DOI: 10.5935/abc.20140136

Introdução

A esclerose valvar aórtica (EVA) é caracterizada por aumento da espessura, endurecimento e calcificação dos folhetos aórticos sem fusão das comissuras. Sua avaliação pode ser realizada através do eco-Doppler cardíaco, e sua presença pode ocasionar estenose da valva aórtica, refletida em um aumento das velocidades sistólicas na aorta¹⁻⁴.

Por outro lado, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Esta patologia é caracterizada pelo acúmulo de camadas lipídicas nas paredes das artérias coronárias através do processo de aterosclerose levando a uma limitação do fluxo sanguíneo ao tecido cardíaco, podendo provocar hipoxemia deste tecido e, em situações mais críticas, levar à morte do músculo cardíaco^{4,5}.

A relação entre estas duas patologias explica-se pelo fato da EVA levar, de forma progressiva, à liberação de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas que se acumulam nas valvas e progridem através dos óstios coronários para as artérias onde se depositam, levando à doença coronariana. Esta hipótese é consistente com achados de estudos histológicos e imuno-histoquímicos e, apesar do mecanismo ainda não ser totalmente conhecido, a EVA pode ser utilizada como um possível marcador de significância para doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. Considera-se ainda que esta relação possa ser explicada pelo envolvimento de fatores de risco comuns às duas patologias como idade, sexo, hipertensão arterial (HA), tabagismo, hiperlipidemia e diabetes mellitus (DM)⁶.

Apesar dos mecanismos etiológicos da doença valvular aórtica e da doença coronariana serem documentados há vários anos, a relação entre estas duas entidades patológicas começou a ser investigada de forma mais incisiva apenas no início da década de 90 após observações, realizadas principalmente por imagens radiológicas, de calcificação da anatomia vascular coronariana e da valva aórtica^{7,8}.

Este estudo tem como objetivo principal verificar se existe relação entre a presença de EVA e DAC.

Métodos

Este é um estudo transversal retrospectivo e descritivo, baseado em uma amostra de conveniência obtida a partir de uma base de dados do laboratório de ultrassonografia do Hospital do Espírito Santo de Évora. O estudo incluiu 2.493 indivíduos com média de idade de $67,5 \pm 15,9$ anos, sendo 50,7% do gênero feminino, que foram submetidos à realização de eco-Doppler cardíaco transtorácico entre agosto de 2011 e dezembro de 2012.

Os critérios de inclusão para a seleção da amostra foram todos os pacientes submetidos a eco-Doppler cardíaco transtorácico durante o período referido acima, quando foi realizada a avaliação do sistema valvular aórtico. Como critérios de exclusão foram definidos todos os indivíduos submetidos à realização de eco-Doppler cardíaco transtorácico fora do período acima descrito, indivíduos submetidos à realização de ecocardiograma transesofágico e indivíduos sem informação acerca desta variável.

Os diagnósticos relativos às patologias das indicações clínicas como a insuficiência cardíaca, doença pulmonar, IAM e acidente vascular cerebral (AVC) foram conduzidos por médicos com base na história clínica, exame físico e exames complementares de diagnóstico.

As avaliações ecocardiográficas bidimensional e de Doppler foram realizadas através de dois equipamentos de ultrassonografia da marca Philips®, modelos IE33 e HD11 XE. A EVA foi definida como aumento da ecogenicidade e espessamento dos folhetos aórticos sem restrição na motilidade. Para a função sistólica ventricular esquerda, definiu-se como alterada quando o valor encontrado pelo método de Simpson foi inferior a 55% da fração de ejeção. Finalmente, foi definida como dilatação das cavidades esquerdas quando se verificou um valor do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo superior a 32 mm/m² e um aumento do diâmetro do átrio esquerdo superior a 40 mm⁹.

Em relação aos fatores de risco, foi definida como HA o encontro da pressão sistólica superior a 140 mmHg, pressão diastólica superior a 90 mmHg, ou uso de medicação para tratamento de HA. A presença de DM foi definida como nível de glicose superior a 125 mg/dl ou tratamento para diabetes, sem se fazer distinção entre diabetes tipo I e tipo II. Definiu-se como tabagista os indivíduos com consumo atual de tabaco e indivíduos ex-tabagistas, aqueles que não consumiam tabaco há mais de um ano. Foi definida como dislipidemia a presença de um nível de colesterol total superior a 200 mg/dl ou uso de medicamento neste sentido⁶.

A análise estatística de todos os dados coletados foi informatizada e tratada com o programa SPSS® (Statistical Package for the Social Science) para Windows®, versão 20.0. Inicialmente, realizou-se descrição e caracterização das variáveis em estudo, de modo a estabelecer um perfil geral da amostra. Posteriormente, procedeu-se à análise dos resultados, efetuando uma estatística descritiva e correlacional.

As variáveis contínuas foram definidas como média \pm desvio padrão ($\bar{X} \pm DP$) e as categóricas como número (n) e percentagem (%).

A fim de se relacionar as variáveis categóricas, realizou-se o teste estatístico de qui-quadrado de independência e para se avaliar a existência de diferenças significativas entre as prevalências observadas no nosso estudo com as de outros estudos, foi usado o teste de qui-quadrado de aderência.

O nível de significância estatística utilizado para a interpretação dos testes foi de $p \leq 0,05$ para um intervalo de confiança de 95%.

A realização do estudo foi aprovada pelos Conselhos de Ética da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias e do Hospital Espírito Santo de Évora.

A equipe de investigação declara que não existiram fontes externas de financiamento para a realização do estudo, tendo sido todas as despesas assumidas pelos autores.

Resultados

A amostra deste estudo foi constituída por um total de 2.493 indivíduos com uma média de idade de $67,5 \pm 15,9$ anos ($\bar{X} \pm DP$), sendo que 50,7% eram do gênero feminino (Tabela 1).

Na Tabela 2 é possível observar as frequências das principais variáveis em estudo nos pacientes diagnosticados com EVA (constam apenas as principais indicações clínicas).

Como é possível visualizar na Tabela 2, a indicação clínica mais frequente foi o AVC com 28,8%. Dos fatores de risco, o mais frequente foi a HA com 60,8%, seguido da hipercolesterolemia com 27%. Em relação aos resultados patológicos do eco-Doppler cardíaco, a esclerose valvar mitral (EVM) foi o mais frequente com 37,1%, seguido da EVA com 36,7%.

Após divisão da amostra em dois grupos de pacientes com e sem EVA, realizou-se o teste estatístico do qui-quadrado, como já referido anteriormente. O grupo com EVA foi composto por 915 indivíduos e o grupo sem EVA por 1.578 indivíduos. Foram então comparadas as variáveis relativas às indicações clínicas, fatores de risco e resultados do eco-Doppler entre os dois grupos.

Após a análise estatística e como demonstra a Tabela 3, destaca-se importante relação significativa com a variável HA ($p < 0,001$), com o IAM ($p = 0,007$), com a função

sistólica esquerda alterada ($p < 0,001$) e com a mobilidade segmentar alterada ($p < 0,001$). Por outro lado, não se verificou relação significativa com a hipercolesterolemia, AVC e tabagismo. Também não se registrou uma relação significativa com gênero, sendo que o gênero masculino apresentou uma prevalência de EVA de 17,3% e o gênero feminino de 19,4%.

Verifica-se assim uma relação significativa entre a presença de IAM, HA, DM e função sistólica ventricular esquerda alterada nos pacientes com EVA em comparação aos pacientes sem EVA.

Discussão

A EVA pode ser utilizada como marcador de risco para a doença coronariana, como demonstrado já em diversos estudos. Apesar do seu mecanismo bioquímico ainda não ser totalmente claro, esta relação já é amplamente conhecida. Considera-se que os processos inflamatório e degenerativo envolvidos na EVA afetem os vasos coronários adjacentes a este sistema valvar e ataquem a parede das artérias, agravando processos ateroscleróticos pré-existent^{1-3,6}.

Na amostra estudada, pudemos observar que existe um equilíbrio entre a prevalência de EVA entre os gêneros masculino e feminino (17,3% / 19,4%) o que vai de encontro

Tabela 1 – Caracterização da amostra em relação ao gênero

	Masculino	Feminino
Frequência	1.228	1.265
Porcentagem	49,3%	50,7%

Tabela 2 – Frequências das principais variáveis em estudo (n = 2.493)

	Variável	Frequência (n/%)
Indicação Clínica	Insuficiência Cardíaca	329 (13,2%)
	AVC	717 (28,8%)
	Doença Pulmonar	383 (15,4%)
	Infarto do Miocárdio	202 (8,2%)
	Outras	862 (34,4%)
Fatores de Risco	HA	1515 (60,8%)
	Hipercolesterolemia	673 (27%)
	DM	500 (20,1%)
	Tabagismo	120 (4,8%)
Resultados Patológicos de Eco-Doppler Cardíaco	Fibrilação Atrial	303 (12,2%)
	FSVE alterada	88 (3,5%)
	DC dilatadas	203 (8,1%)
	EVM	914 (37,1%)
	EVA	915 (36,7%)

AVC: Acidente vascular cerebral; HA: Hipertensão arterial; DM: Diabetes mellitus; FSVE: Função sistólica ventricular esquerda; DC: Dimensões cavitárias esquerdas; EVM: Esclerose valvar mitral; EVA: Esclerose valvar aórtica.

Tabela 3 – Resultados dos testes estatísticos de comparação de variáveis entre os dois grupos (n = 2.493)

Variável	Grupo com EVA (n = 915) %/(N)	Grupo sem EVA (n = 1.578) %/(N)	Valor de p	
Indicação Clínica	Insuficiência Cardíaca	15% (137)	12,2% (192)	0,046
	AVC	30,7% (281)	27,6% (436)	0,101
	Doença Pulmonar	14,5% (133)	15,8% (250)	0,383
Fatores de Risco	IAM	10,1% (92)	7% (110)	0,007
	HA	68,5% (627)	56,3% (888)	< 0,001
	Hipercolesterolemia	27,3% (250)	26,8% (423)	0,780
	DM	23% (210)	18,4% (290)	0,006
	Tabagismo	3,1% (28)	5,8% (92)	0,002
	Fibrilação Atrial	11% (101)	12,8% (202)	0,194
	FSVE alterada	9,5% (87)	0,1% (1)	< 0,001
Resultados Patológicos de Eco-Doppler Cardíaco	DC dilatadas	1,9% (17)	11,8% (186)	< 0,001
	EVM	45,6% (404)	32,3% (510)	< 0,001

EVA: Esclerose valvar aórtica; AVC: Acidente vascular cerebral; IAM: Infarto agudo do miocárdio; HA: Hipertensão arterial; DM: Diabetes mellitus; FSVE: Função sistólica ventricular esquerda; DC: Dimensões cavitárias esquerdas; EVM: Esclerose valvar mitral.

a outros estudos realizados. Observa-se ainda uma média de idade avançada (67,5 anos), verificando-se que a EVA, como patologia degenerativa, afeta principalmente as classes etárias superiores¹⁰.

Em relação aos valores das prevalências obtidas neste estudo e comparando-os com outros artigos científicos de referência no estudo de EVA, destaca-se uma prevalência de AVC relevante em quase um terço da amostra (28,8%) apresentando um resultado bem mais elevado em comparação ao estudo de Otto e cols.¹¹ (1999) no qual a prevalência de AVC entre indivíduos com EVA foi de 8%. Apesar da discrepância de valores, não foi encontrada significância neste estudo ($p = 0,101$) ao contrário do estudo de Otto e cols.¹¹ ($p = 0,003$). Ainda no mesmo estudo, foi encontrada uma prevalência de IAM de 8,6%, valor praticamente idêntico ao nosso estudo no qual a prevalência de IAM foi de 8,2%, registrando-se em ambos os estudos significância estatística em relação ao grupo controle. Como já referido, o processo esclerótico que ocorre na valva aórtica é similar ao processo aterosclerótico pelo qual o agravamento na degeneração aórtica pode acelerar o desenvolvimento das placas ateromatosas das artérias coronárias que se encontram na periferia do sistema valvular, levando assim ao aparecimento de sintomatologia associada à DAC^{6,11}.

Nas prevalências relativas aos fatores de risco, a HA apresentou um valor de 60,8%, ligeiramente inferior a 69%, encontrado por Hsu e cols.⁷, mas superior ao de 51,7% encontrado por Otto e cols.¹¹. Em relação às significâncias estatísticas entre o grupo com e sem EVA, Hsu e cols.⁷ não registraram relação significativa nesta variável, ao contrário do verificado neste estudo ($p < 0,001$) e no estudo de Otto e cols.¹¹. A influência da HA no desenvolvimento de EVA explica-se pelo fato da valva aórtica em pacientes com HA estar sujeita a um stress maior devido à pressão elevada

exercida sobre os folhetos aórticos, provocando dano no endotélio dos folhetos, à semelhança do que ocorre nas lesões ateroscleróticas^{3,12}.

A prevalência registrada de hipercolesterolemia foi de 27%, bastante inferior aos 45% observados no estudo de Hsu e cols.⁷. Em ambos os estudos, não foi registrada significância estatística nesta variável. Comparando ao estudo realizado por Otto e cols.¹¹, a prevalência de DM foi de 13,1%, sem diferença estatística em relação ao grupo controle ($p = 0,9$), enquanto o valor apurado neste estudo foi de 20,1% obtendo-se uma forte significância estatística em relação ao grupo controle ($p = 0,006$). A falta de significância da hipercolesterolemia foi uma surpresa, uma vez que a presença de colesterol é um fator importante no processo degenerativo valvular. Isto pode ter ocorrido devido ao fato de não existir tecido muscular nas valvas aórticas e da deposição de colesterol se dar de forma diferente em relação às artérias coronárias. A ausência desta significância pode ainda ser explicada pelo baixo número de diagnósticos realizados na população da amostra^{13,14}.

Nos resultados patológicos encontrados por eco-Doppler cardíaco, a função sistólica ventricular esquerda alterada apresentou uma prevalência de 9,5%, inferior ao estudo de Rosa e cols.¹⁰ que registraram uma prevalência de 17,2% com uma forte significância estatística nos dois estudos ($p < 0,001$).

Apesar de não existirem estudos que relacionem a EVA com a EVM, esta última teve uma prevalência de 37,1% com uma forte significância estatística. Uma vez que os tecidos orgânicos que formam a valva aórtica são similares aos da valva mitral, é de se esperar que os processos que levem ao desenvolvimento de esclerose possam ocorrer em ambas as valvas, apesar das suas repercussões na doença coronária poderem ser diferentes devido à sua situação anatômica¹⁵⁻¹⁷.

Finalmente, obteve-se uma prevalência de EVA de 36,7%, valor superior ao de 25% verificado por Rosa e cols.¹⁰.

Com base nos dados acima apresentados de comparação entre vários estudos de referência, nota-se que à exceção da hipercolesterolemia, HA e função sistólica ventricular esquerda alterada, os valores de prevalência encontrados neste artigo são superiores, reforçando a ligação que existe entre a EVA com DM, IAM e AVC.

Estes resultados sugerem que os pacientes com EVA têm uma maior tendência a desenvolver estes estados clínicos. A atuação médica deve incidir especialmente nestes pacientes no sentido de reforçar as terapêuticas e melhorar as medidas para prevenir os fatores de risco.

Conclusão

Conclui-se assim, que existe uma associação entre a presença de EVA e a ocorrência prévia de IAM, DM e função sistólica ventricular esquerda alterada. Confirma-se assim a hipótese principal deste estudo em relação à associação entre a presença prévia de DAC e EVA, à semelhança dos principais estudos neste tema. Esta associação pode levar a uma valorização da presença da EVA nos exames de ultrassonografia, que pode ser considerada como um marcador de risco para a suspeita de DAC^{6,18}.

Uma limitação do estudo é o fato da amostra ter sido selecionada em um laboratório que presta assistência sobretudo à unidade de AVC e internamento de medicina interna, o que pode ter influenciado a prevalência de AVC. Outra limitação do

estudo refere-se à ausência de análise estatística multivariada que não apresentou resultados significativos.

Como sugestão para estudos futuros, propõem-se investigar se à semelhança da EVA, também a EVM poderia influenciar a ocorrência de IAM e se poderia ou não existir influência na ocorrência de AVC. A equipe de investigação sugere ainda que poderia ser vantajosa a realização de um estudo longitudinal sobre este tema.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marmelo FC, Mateus SMF, Pereira AJM; Obtenção de dados e Obtenção de financiamento: Marmelo FC, Mateus SMF; Redação do manuscrito: Marmelo FC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Licenciatura de Filipe Carvalho Marmelo pela Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias.

Referências

1. Mahabadi AA, Bamberg F, Toepker M, Schlett CL, Rogers SI, Nagurney JT. Association of aortic valve calcification to the presence, extent and composition of coronary artery plaque burden: from the rule out myocardial infarction using computer assisted tomography; *Am J Cardiol*. 2009;158(4):562-8.
2. Otto C. Calcific aortic valve disease: new concepts. *Semin Thoracic Cardiovasc Surg*. 2010 Winter; 22(4):276-84.
3. Stewart FB, Siscovick D, Link BK, Gardin IM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
4. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel GW, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2001; 104(16):1927-32.
5. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52(5):1210-4.
6. Conte L, Ciccoira M, Bonapace S, Amado EA, Golia G, Zardini P. Aortic valve sclerosis: a marker of significant obstructive coronary artery disease in patients with chest pain?. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(6):703-8.
7. 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(1):72-7.
8. Prasad Y, Bhalodkar N. Aortic sclerosis: a marker of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2004;27(4):671-3.
9. Evangelista A, Flachskampf A, Lancellotti P, Bandano L, Aguilar R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography: recommendation for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiography studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48.
10. Rosa EM, Sant'anna JRM, Oppermann LP, Castro I. Prognóstico de esclerose valvar aórtica na mortalidade cardíaca de pacientes atendidos no instituto de cardiologia do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):234-9.
11. Otto C, Lind B, Kitzman D, Gersh B, Siscovick D. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(13):142-7.
12. Lee JC, Zhao XQ, Otto C. Aortic valve sclerosis. *J Echocardiogr*. 2005;3(2):51-9.
13. Branch KR, O'Brien KD, Otto C. Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4(2):111-7.
14. Helske S, Miettinen T, Gylling H, Mairanpaa M, Lommi J, Turto H, et al. Accumulation of cholesterol precursors and plant sterols in human stenotic valves. *J Lipid Res*. 2008;49(7):1511-8.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz para indicação e utilização da ecocardiografia na prática clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(2):11-34.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-95.
17. Travassos TF, Sousa ACS, Barreto Fo JAS, Teles LD, Andrade FDA, Nascimento Jr A, et al. Isquemia miocárdica investigada com ecocardiografia sob estresse físico em pacientes com incompetência cronotrópica em uso de betabloqueador. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2010;23(2):22-30.
18. Cacodcar S, Candeias R, Pereira S, Gomes V. Alterações degenerativas na válvula aórtica são um marcador adicional importante de aterosclerose?. *Rev Port Cardiol*. 200524(4):559-65.