



Capítulo

12

PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIAS DEVIDO À FEBRE REUMÁTICA E PRÓTESES MECÂNICAS E BIOLÓGICAS - UMA REVISÃO COMPREENSIVA

PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIAS DEVIDO À FEBRE REUMÁTICA E PRÓTESES MECÂNICAS E BIOLÓGICAS - UMA REVISÃO COMPREENSIVA

PATIENTS WITH VALVE DISEASES DUE TO RHEUMATIC FEVER AND MECHANICAL AND BIOLOGICAL PROSTHESES - A COMPREHENSIVE REVIEW

Lívia Teotônio Trufeli¹, Nathalia Quilice², Lívia Maria Della Porta Cosac³

Resumo: **INTRODUÇÃO:** A febre reumática (FR) é uma doença que ocorre após a infecção por estreptococos β -hemolíticos do grupo A, devido a um quadro de faringite. Desse modo, a doença cardíaca reumática é o resultado pós-inflamatório da febre reumática, se manifestando como estenose valvar, que consiste na falha da abertura da valva ou na insuficiência valvar, que é a falha do fechamento da valva, acometendo, principalmente, a valva atrioventricular esquerda (mitral). E muitas vezes o tratamento é cirúrgico. **OBJETIVO:** Essa revisão de literatura visa comparar os riscos e os benefícios apresentados em cada tipo de prótese (biológica ou mecânica) em pacientes com FR não tratados adequadamente e que desenvolveram valvopatia. **MÉTODOS:** Foram utilizados como fonte de dados as plataformas digitais PubMed e Scielo, onde foram selecionados artigos dos últimos 5 anos, em Inglês e Português e com as palavras chaves: “prótese valvar”, “valvopatias” e combinações entre elas, e a Sociedade Brasileira de Cardiologia. Além dos meios digitais, utilizou-se a literatura clássica como ROBBINS & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças.2016. **RESULTADOS:** A FR atinge peças suscetíveis devido a fatores genéticos e ambientais. Tem seu diagnóstico fundamentado nos

1 Estudante de Medicina do 6º Período na Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasi

2 Estudante de Medicina do 5º Período na Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto,

3 Docente do curso de Medicina na Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo



critérios de Jones e uma das consequências de um tratamento inadequado é as valvopatias. O tratamento medicamentoso auxilia no alívio dos sintomas, porém o tratamento definitivo é a substituição valvar. Existem as próteses mecânicas e as biológicas de origem bovina ou suína. A primeira opção tem uma boa durabilidade, no entanto, necessita de anticoagulação. Em contrapartida, a segunda opção perde sua efetividade mais rápido, mas não necessitam de anticoagular, exceto na presença de fatores de risco. Em relação à infecção ambas são suscetíveis. **CONCLUSÃO:** A FR se não tratada adequadamente pode gerar quadros de estenose ou insuficiência valvar. Ademais, o tratamento medicamentoso apenas alivia os sintomas, mas a cirurgia de substituição é o mais eficiente, sendo que as próteses mecânicas são mais duráveis e precisam de anticoagulante, enquanto que as biológicas dispensam a terapia anticoagulante, mas tem curta duração.

Palavras chaves: Febre Reumática, Valvopatias, Próteses, Anticoagulação.

Abstract: **INTRODUCTION:** Rheumatic fever (RF) is a disease that occurs after infection with group A β -hemolytic streptococci, due to pharyngitis. Thus, rheumatic heart disease is the post-inflammatory result of rheumatic fever, manifesting as valve stenosis, which consists of failure to open the valve or valve insufficiency, which is the failure of valve closure, affecting mainly the left atrioventricular (mitral) valve. And often the treatment is surgical. **OBJECTIVE:** This literature review aims to compare the risks and benefits presented by each type of prosthesis (biological or mechanical) in patients with RF that are not adequately treated and who develop valvular heart disease. **METHODS:** The digital platforms PubMed and Scielo were used as a data source, where articles from the last 5 years were selected, in English and Portuguese and with the keywords: “valvular prosthesis”, “valvular diseases” and combinations between them, and the Society Brazilian Cardiology. In addition to digital media, classic literature such as ROBBINS & Cotran Pathology: Pathological Bases of Diseases.2016 was used. **RESULTS:** RF affects susceptible people due to genetic and environmental factors. Its



diagnosis is based on the Jones criteria and one of the consequences of inadequate treatment is valvular heart disease. Drug treatment helps to relieve symptoms, but the definitive treatment is valve replacement. There are mechanical and biological prostheses of bovine or porcine origin. The first option has good durability, however, it requires anticoagulation. In contrast, the second option loses its effectiveness faster, but does not require anticoagulation, except in the presence of risk factors. In terms of infection, both are susceptible. CONCLUSION: RF, if not properly treated, can lead to stenosis or valve insufficiency. In addition, drug treatment only relieves symptoms, but replacement surgery is the most efficient, with mechanical prostheses being more durable and requiring anticoagulant, while biological prostheses do not require anticoagulant therapy, but are short-lived.

Keywords: Rheumatic Fever, Valvular Diseases, Prostheses, Anticoagulation.

Introdução

A febre reumática é uma doença que ocorre após a infecção por estreptococos β -hemolíticos do grupo A, comumente gerado por um quadro de faringite (podendo ocorrer também infecções na pele), sendo assim, considerada uma doença inflamatória aguda, multissistêmica e autoimune. Desse modo, a doença cardíaca reumática é o resultado pós-inflamatório da febre reumática, podendo ter duas manifestações principais: a estenose valvar, que consiste na falha da abertura da valva, ocasionando a obstrução do fluxo do sangue, e insuficiência valvar, que é a falha do fechamento da valva, gerando refluxo sanguíneo. Esses eventos acometem, principalmente, a valva atrioventricular esquerda (mitral). (Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kùx H, Siegel RJ, 2019)

Atualmente, a incidência dessa doença tem declinado na maior parte do mundo devido à melhoria das condições socioeconômicas, diagnóstico e tratamento. Contudo, isso não acontece nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, o que evidencia a necessidade de



estudos mais aprofundados acerca desse quadro. (MANN, Douglas L.; ZIPES , Douglas P.; LIBBY , Peter; BONOW , Robert O. Braunwald's, 2018)

Objetivo

Essa revisão de literatura tem como objetivo geral relacionar a fisiopatologia da Febre Reumática com o desenvolvimento de mecanismos que levam ao quadro clínico de valvopatias em pacientes que não realizaram a profilaxia adequada. Ademais, como objetivo específico visamos comparar os riscos e os benefícios apresentados em cada tipo de prótese (biológica ou mecânica).

Metodologia

Para produção dessa revisão bibliográfica foram utilizados como fonte de dados as plataformas digitais PubMed e Scielo, selecionamos artigos por meio dos critérios de inclusão como publicações dos últimos 5 anos, em Inglês e Português e com as palavras chaves: “prótese valvar”, “valvopatias” e combinações entre elas, e a Sociedade Brasileira de Cardiologia. Além dos meios digitais, utilizou-se a literatura clássica como Braunwald's Heart Disease, MANN, Douglas L.; ZIPES , Douglas P.; LIBBY , Peter; BONOW , Robert O., 2018 ; ROBBINS & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças.2016 e KASPER, Dennis L. Medicina interna de Harrison, 2019 e como critério de exclusão: artigos que não apresentavam relação ao tema e que não se encaixam nos critérios de inclusão citados, sendo ao final selecionados 28 artigos para a realização desse estudo de revisão da literatura.

Discussão

A febre reumática é uma patologia que atinge pessoas mais vulneráveis, sendo os principais



fatores a suscetibilidade genética, já que há genes responsáveis por controlar a resposta imune inata, resposta imune adaptativa, citocinas e células B-aloantígenas, e o meio ambiente, em que as condições socioeconômicas, como higiene e nutrição, possuem grande impacto.

Essa doença consiste basicamente em uma resposta autoimune de hipersensibilidade contra os antígenos do estreptococcus β -hemolíticos do grupo A, que gera uma reação cruzada com as moléculas do próprio indivíduo. Essa reação ocorre, principalmente, com as células do coração, pois os anticorpos que atacam as proteínas M presentes no estreptococos também atacam as proteínas do tecido miocárdico e das valvas cardíacas, gerando uma resposta mediada por citocinas. No entanto, essa condição também pode atingir outros tecidos como pele e SNC, o que ressalta a gravidade dessa doença. (ROBBINS & Cotran, 2016)

Dessa forma, a doença cardíaca reumática gera focos inflamatórios e lesões, comumente denominadas nódulos de Aschoff, que são acúmulos de células T, plasmocitos e células de Anitschkow (macrófagos aumentados e ativados). Durante a febre reumática, esses nódulos podem estar presentes no epicárdio, miocárdio e endocárdio, caracterizando um quadro de pancardite. Consequentemente, a deposição de fibrina nesses nódulos de Aschoff geram as chamadas verrugas, que comprometem o funcionamento adequado do coração. (ROBBINS & Cotran, 2016)

Em uma situação mais grave ocorre a cardiopatia reumática crônica, um quadro caracterizado pela presença de poucas ou até mesmo nenhuma lesão, mas há a presença da cicatrização excessiva, o que pode gerar fibrose e calcificação, fazendo com que as valvas fiquem comprometidas, resultando na valvulopatia. Nessa situação, a principal valva acometida é a mitral, pois que suas válvulas se tornam espessas, ocorrendo fusão e encurtamento das comissuras e fusão e espessamento das cordas tendíneas, inviabilizando seu funcionamento adequado. As valvulopatias trazem duas consequências principais: a estenose e a insuficiência valvar. A estenose é compreendida como a falha da abertura das valvas, gerando uma obstrução do fluxo sanguíneo, enquanto a insuficiência valvar consiste na falha do fechamento da valva, o que ocasiona no regurgitamento do sangue. (Wunderlich



NC, Dalvi B, Ho SY, Küx H, Siegel RJ, 2019)

Os sintomas da febre reumática iniciam-se cerca de 2 ou 3 semanas após a infecção e seu diagnóstico é realizado com base nos critérios de Jones (cardite, poliartrite migratória das grandes articulações, nódulos subcutâneos, eritema marginado na pele e coreia de Sydenham). Todavia, a doença cardíaca reumática é mais difícil de ser detectada com êxito por meio do estetoscópio, uma vez que depende da experiência do examinador. Um exame melhor para detectar essa situação é o ecodopplercardiograma, pois é mais sensível e específico. Contudo, esse equipamento é raramente utilizado em populações com baixa renda sob a justificativa do valor ser inacessível, o que impossibilita o diagnóstico precoce e contribui para a evolução mais grave da doença, com dano valvar irreversível, necessitando da substituição cirúrgica. (Branco et al, 2022)

Se detectada no estágio inicial, o tratamento para a febre reumática é relativamente simples, já que são utilizados antibióticos. Entretanto, caso essa doença não seja detectada precocemente ou o tratamento profilático farmacológico não seja realizado corretamente, essa situação pode evoluir para um quadro de estenose ou insuficiência mitral, sendo que o tratamento é farmacológico e, posteriormente, cirúrgico.

No caso do tratamento farmacológico para estenose mitral, a terapia é utilizada apenas para aliviar os sintomas, uma vez que não atua no problema valvar em si. Os principais fármacos utilizados são os diuréticos, principalmente os de alça, que além de aliviar os sintomas, também são recomendados na presença de congestões pulmonares. Já correção cirúrgica pode ser feita por meio da substituição por próteses mecânicas e biológicas, enxertos ou reconstrução de plástica valvar. Na opção do uso de próteses biológicas, a vantagem é que prescinde o uso de anticoagulantes, entretanto, a duração desta prótese é menor quando comparada à mecânica. Já a prótese mecânica possui uma durabilidade maior, porém, é indispensável o uso de anticoagulantes, os quais, se não utilizados de forma correta, podem gerar hemorragia ou trombose.

E no caso do tratamento farmacológico para a insuficiência mitral, utilizam-se vasodilatado-



res e diuréticos, com o objetivo de reduzir a pressão dos ventrículos enquanto se aguarda a cirurgia. Assim, a intervenção cirúrgica, pode ser realizada por meio da reconstrução plástica (preserva as estruturas da valva nativa e mantém a forma e volume da câmara), substituição da valva por prótese com preservação parcial ou total das estruturas adjacentes (depende do grau da lesão e presença de calcificação) e substituição por prótese com remoção completa da valva.

Na substituição por meio de valvas mecânicas, são utilizados discos de folhetos duplos em carbono pirolítico. Apesar da ótima durabilidade, essas próteses requerem o uso de anticoagulante constante e, caso seja utilizado de forma inadequada, pode gerar tanto hemorragias quanto trombose valvar. Já as próteses biovalvares, que são fabricadas a partir de tecidos bovinos e suínos não requerem terapia com anticoagulantes com exceção nos casos que existam fatores de riscos associados, porém são pouco duráveis e, com o tempo, sua funcionalidade deixa de ser eficiente devido à deterioração e a perda de mobilidade. É importante ressaltar que ambos os tipos de próteses são suscetíveis a infecção, sendo que a mecânica, por exemplo, pode gerar endocardite infecciosa. (Coffey PM, Ralph AP, Krause VL, 2018)

Ademais, atualmente, com a pandemia do coronavírus, surgiu uma síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica, a qual foi associada a SARS-CoV-2, sendo uma doença inflamatória sistêmica. O curso dessa doença é curiosamente muito semelhante com o da febre reumática aguda (IRA), sendo que, muitas vezes, os profissionais se utilizaram de experiências adquiridas com a IRA para tratar dessa síndrome, uma vez que ambas podem causar graves danos ao coração, o que evidencia ainda mais a necessidade de se dar mais ênfase a doença cardíaca reumática.

Conclusão:

Diante dos achados na literatura conclui-se que a Febre Reumática quando não tratada de forma adequada pode levar a processo de insuficiência ou estenose valvar, em especial a valva mitral,



uma vez que ocorre uma reação autoimune que pode atingir o tecido cardíaco. O tratamento dessas alterações valvares está relacionado com o controle de sintomas, com uso de diuréticos e vasodilatores, e dependendo da condição valvar pode ser realizado procedimentos de substituição da valva doente. Dentre as possibilidades de substituição tem-se as mecânicas e as biológicas, sendo as últimas de curta duração e não necessitando de anticoagulação, exceto em casos de pacientes que são portadores de fatores de riscos.

Referências Bibliográficas

MANN, Douglas L.; ZIPES , Douglas P.; LIBBY , Peter; BONOW , Robert O. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10. ed. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier, 2018. ISBN 978-1-4557-5134-1.

ROBBINS & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9. ed. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier, 2016. ISBN 978-85-352-5577-5.

Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Küx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Feb 28;21(3):14. doi: 10.1007/s11886-019-1099-7. PMID: 30815750.

de Lange MMA, Gijzen LEV, Wielders CCH, van der Hoek W, Scheepmaker A, Schneeberger PM. Should Acute Q-Fever Patients be Screened for Valvulopathy to Prevent Endocarditis? *Clin Infect Dis.* 2018 Jul 18;67(3):360-366. doi: 10.1093/cid/ciy128. PMID: 29471496; PMCID: PMC6051461.

Gomes, Nayana F. A. et al. Caracterização Histológica das Lesões da Valva Mitral de Pacientes com



Cardiopatia Reumática. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2021, v. 116, n. 3 [Acessado 9 Setembro 2022] , pp. 404-412. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200154>>. Epub 23 Abr 2021. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.36660/abc.20200154>.

Figueiredo, Estevão Tavares de et al. Rheumatic Fever: A Disease without Color. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2019, v. 113, n. 3 [Accessed 9 September 2022] , pp. 345-354. Available from: <<https://doi.org/10.5935/abc.20190141>>. Epub 29 July 2019. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20190141>.

Branco, Carlos Eduardo de Barros et al. Rheumatic Fever: a neglected and underdiagnosed disease. New perspective on diagnosis and prevention. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2016, v. 107, n. 5 [Accessed 9 September 2022] , pp. 482-484. Available from: <<https://doi.org/10.5935/abc.20160150>>. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20160150>.

Muhamed B, Parks T, Sliwa K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat Rev Cardiol. 2020 Mar;17(3):145-154. doi:10.1038/s41569-019-0258-2. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31519994.

Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Roliński J. PIMS-TS, the New Paediatric Systemic Inflammatory Disease Related to Previous Exposure to SARS-CoV-2 Infection-"Rheumatic Fever" of the 21st Century? Int J Mol Sci. 2021 Apr 26;22(9):4488. doi: 10.3390/ijms22094488. PMID: 33925779; PMCID: PMC8123467.

Kalil J, Guilherme L. Rheumatic Fever: A Model of Autoimmune Disease due to Molecular Mimicry between Human and Pathogen Proteins. Crit Rev Immunol. 2020;40(5):419-422. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2020035024. PMID: 33463953.



Catarino SJ, Andrade FA, Bavia L, Guilherme L, Messias-Reason IJ. Ficolin-3 in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Immunol Lett.* 2021 Jan;229:27-31. doi: 10.1016/j.imlet.2020.11.006. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232720.

Aty-Marzouk PA, Hamza H, Mosaad N, Emam S, Fattouh AM, Hamid L. New guidelines for diagnosis of rheumatic fever; do they apply to all populations? *Turk J Pediatr.* 2020;62(3):411-423. doi: 10.24953/turkjpmed.2020.03.008. PMID: 32558415.

Longenecker, Chris T. Rheumatic Fever in Brazil: What Color Should It Be?. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2019, v. 113, n. 3 [Accessed 9 September 2022] , pp. 355-356. Available from: <<https://doi.org/10.5935/abc.20190178>>. Epub 10 Oct 2019. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20190178>.

Bennett J, Rentta NN, Leung W, Atkinson J, Wilson N, Webb R, Baker MG. Early diagnosis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease as part of a secondary prevention strategy: Narrative review. *J Paediatr Child Health.* 2021 Sep;57(9):1385-1390. doi: 10.1111/jpc.15664. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34296804.

MOTA, Cleonice de Carvalho Coelho. A febre reumática e suas complicações: impacto e desafios. *Nascer e Crescer, Porto* , v. 23, n. 3, p. 121-123, set. 2014 . Disponível em <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542014000500001&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 09 set. 2022.

Goyal A, Vaideeswar P, Daga P, Bhargav R. Acute rheumatic fever - A pathological analysis of cli-



nically missed cases. Indian J Pathol Microbiol. 2021 Oct-Dec;64(4):651-654. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_1422_20. PMID: 34673581.

Leal, Matheus Tozatto Baptista Coelho et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]. 2019, v. 52, n. 00 [Accessed 9 September 2022] , e20180041. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0041-2019>>. Epub 14 Mar 2019. ISSN 1678-9849. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0041-2019>.

Dooley LM, Ahmad TB, Pandey M, Good MF, Kotiw M. Rheumatic heart disease: A review of the current status of global research activity. Autoimmun Rev. 2021 Feb;20(2):102740. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102740. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333234.

Yakimenko E, Zakatova L, Tbilieli V, Antipova N, Kolomiets S, Tikhonchuk N, Bondar V, Klochko V. [CURRENT TRENDS IN THE PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATIC FEVER AND RHEUMATIC HEART DISEASE (REVIEW)]. Georgian Med News. 2019 Dec;(297):88-94. Russian. PMID: 32011302.

McGregor R, Tay ML, Carlton LH, Hanson-Manful P, Raynes JM, Forsyth WO, Brewster DT, Middleditch MJ, Bennett J, Martin WJ, Wilson N, Atatoa Carr P, Baker MG, Moreland NJ. Mapping Autoantibodies in Children With Acute Rheumatic Fever. Front Immunol. 2021 Jul 15;12:702877. doi: 10.3389/fimmu.2021.702877. PMID: 34335616; PMCID: PMC8320770.

Wang CR, Lee NY, Tsai HW, Yang CC, Lee CH. Acute rheumatic fever in adult patients. Medicine (Baltimore). 2022 Jul 1;101(26):e29833. doi: 10.1097/MD.00000000000029833. PMID: 35777053; PMCID: PMC9239616.



Taddio A, Pillon R, Pastore S, Monasta L, Tommasini A, Di Battista C, Mascheroni E, Berton E, Maggio MC, Simonini G, Breda L, Cimaz R, Pires Marafon D, Meli L, Bracaglia C, De Benedetti F, Ventura A; Italian Paediatric Rheumatology Study Group. Acute rheumatic fever prophylaxis in high-income countries: clinical observations from an Italian multicentre, retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Sep-Oct;38(5):1016-1020. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31969217.

Coffey PM, Ralph AP, Krause VL. The role of social determinants of health in the risk and prevention of group A streptococcal infection, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jun 13;12(6):e0006577. doi: 10.1371/journal.pntd.0006577. PMID: 29897915; PMCID: PMC6016946.

Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Reményi B, Sliwa-Hähnle K, Zühlke LJ, Sable C; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Nov 17;142(20):e337-e357. doi: 10.1161/CIR.0000000000000921. Epub 2020 Oct 19. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jun 8;143(23):e1025-e1026. PMID: 33073615.

Gomes, Nayana F. A. et al. Caracterização Histológica das Lesões da Valva Mitral de Pacientes com Cardiopatia Reumática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2021, v. 116, n. 3 [Acessado 9 Setembro 2022] , pp. 404-412. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200154>>. Epub 23 Abr 2021. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.36660/abc.20200154>.



Branco, Carlos Eduardo de Barros et al. Rheumatic Fever: a neglected and underdiagnosed disease. New perspective on diagnosis and prevention. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2016, v. 107, n. 5 [Accessed 9 September 2022] , pp. 482-484. Available from: <<https://doi.org/10.5935/abc.20160150>>. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20160150>.

Goldsmith I, Turpie AG, Lip GY. Valvar heart disease and prosthetic heart valves. BMJ. 2002 Nov 23;325(7374):1228-31. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1228. PMID: 12446543; PMCID: PMC1124694.

KASPER, Dennis L. Medicina interna de Harrison. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

