



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE CÁLCIO
CARDÍACO, MENSURADO PELO ECOCARDIOGRAMA
TRANSTORÁCICO BIDIMENSIONAL, E A PRESENÇA DE
DECLÍNIO COGNITIVO EM OCTOGENÁRIOS LIVRES DE
DOENÇA CEREBROVASCULAR MANIFESTA**

SEBASTIÃO MARTINS DE ARAÚJO COSTA NETO

BRASÍLIA/DF

Setembro-2022

SEBASTIÃO MARTINS DE ARAÚJO COSTA NETO

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE CÁLCIO
CARDÍACO, MENSURADO PELO ECOCARDIOGRAMA
TRANSTORÁCICO BIDIMENSIONAL, E A PRESENÇA DE
DECLÍNIO COGNITIVO EM OCTOGENÁRIOS LIVRES DE
DOENÇA CEREBROVASCULAR MANIFESTA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares

Coorientador: Dr. Wladimir Magalhães de Freitas

BRASÍLIA/DF

Setembro-2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CC838a Costa Neto, Sebastião Martins de Araújo
Avaliação da associação entre o índice de cálcio cardíaco, mensurado pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional, e a presença de declínio cognitivo em octogenários livres de doença cerebrovascular manifesta / Sebastião Martins de Araújo Costa Neto; orientador Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares; co-orientador Wladimir Magalhães Freitas. -- Brasília, 2022.
67 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Aterosclerose.. 2. Calcificações cardíacas.. 3. Declínio cognitivo vascular.. 4. Muito idosos.. I. Soares, Alexandre Anderson de Sousa Munhoz, orient. II. Freitas, Wladimir Magalhães, co-orient. III. Título.

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE CÁLCIO
CARDÍACO, MENSURADO PELO ECOCARDIOGRAMA
TRANSTORÁCICO BIDIMENSIONAL, E A PRESENÇA DE
DECLÍNIO COGNITIVO EM OCTOGENÁRIOS LIVRES DE
DOENÇA CEREBROVASCULAR MANIFESTA**

BANCA EXAMINADORA:

Presidente: Prof. Dr. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares

Universidade de Brasília-UnB

Membro: Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega

Universidade de Brasília-UnB

Membro: Prof. Dr. João Carlos Tress

Complexo Hospitalar de Niteroi – Niteroi/RJ

DEDICATÓRIA:

Aos meus pais, Conceição e Ariosto: guardo-os em meu coração como o bem mais precioso que recebi.

À Karenina, com amor e reconhecimento de uma caminhada de afeto, alegria e companheirismo.

Às minhas filhas Giovanna e Érica, pelo sublime momento de todas as horas perto de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares, minha gratidão por sua paciência em me guiar no caminho fascinante da pesquisa científica, pelos ensinamentos e incentivos inestimáveis à realização deste projeto.

Ao Doutor Wladimir Magalhães de Freitas, amigo que me deu a oportunidade de participar do estudo PRIDE e por suas valiosas contribuições como coorientador desta dissertação.

Ao Doutor Eduardo Aires Coelho Marques, referência médica e também de parceria e amizade.

Ao Doutor João Carlos Tress, que me mostrou a excelência da ecocardiografia.

À minha Irmã Maria Amélia por estar sempre disposta a me ouvir.

À Doutora Aline Costa Siqueira, pela disponibilização generosa dos livros sobre pesquisa clínica.

À memória de Márcia Góes Coelho de Sousa Martins pela coragem inabalável de viver a vida como deve ser vivida.

Ao Instituto de Cardiologia Biocárdios por me auxiliar na realização desta pesquisa.

Aos Pacientes octogenários que nos honraram com suas presenças, repetidamente, nas manhãs de sábado.

RESUMO

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE CÁLCIO CARDÍACO, MENSURADO PELO ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO BIDIMENSIONAL, E A PRESENÇA DE DECLÍNIO COGNITIVO EM OCTOGENÁRIOS LIVRES DE DOENÇA CEREBROVASCULAR MANIFESTA; BRASÍLIA/DF, 2022; 67 PÁGINAS; UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, FACULDADE DE MEDICINA.

Introdução: O declínio cognitivo vascular é uma das variedades das síndromes demenciais resultantes de comprometimento cerebrovascular e suas manifestações isquêmicas com alta prevalência em idosos. As calcificações de estruturas cardíacas como anel mitral, valva aórtica, músculos papilares e raiz aórtica, além de serem prevalentes na população idosa, são expressão de aterosclerose sistêmica, associadas, também, a fatores de risco cardiovasculares comuns àqueles para aterogênese cerebrovascular. Dessa forma, espera-se que pacientes com maior grau de calcificações cardíacas tenham menor desempenho cognitivo e maior prevalência de declínio cognitivo. **Objetivo:** Verificar a associação entre o índice de cálcio cardíaco com declínio cognitivo em octogenários livres de doença cerebrovascular manifesta.

Métodos: Análise transversal de estudo observacional coorte de avaliação da prevalência de fatores de risco e de desenvolvimento de doença aterosclerótica em pacientes com oitenta anos ou mais livres de doença cerebrovascular manifesta no início do seguimento. Para avaliação cognitiva foi realizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). O índice de cálcio cardíaco foi obtido através de exame de ecocardiograma transtorácico bidimensional conforme escore semi-quantitativo proposto por Gaibazzi et al. com análise das calcificações no anel mitral, valva aórtica, músculos papilares e raiz aórtica. O escore final foi a soma de todos os depósitos de cálcio identificados em uma faixa de 0 (nenhum cálcio visível) a 8 (extensos depósitos cardíacos de cálcio e na raiz aórtica). Foram realizadas ressonância magnética de crânio sem contraste nas incidências T1, T2 e FLAIR, para avaliação de alterações de neuroimagem compatíveis com demência vascular em uma amostra do grupo. Os dados coletados foram analisados através do Teste T de Student, teste de Mann-Whitney, teste do qui-quadrado, análise multivariada por regressão logística e regressão linear.

Resultados: No estudo foram avaliados 255 idosos. A idade mediana dos indivíduos arrolados foi de 83 anos, composta de 61% do sexo feminino e presença de declínio cognitivo em 52 indivíduos (20,4% dos participantes). A calcificação do anel mitral

correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com declínio cognitivo tanto no modelo sem ajuste ($p=0,024$), quanto no modelo de regressão linear ajustado para a idade, sexo e tempo de estudo ($p=0,033$) e no modelo ajustado para idade, sexo, tempo de estudo, esclerose da valva aórtica e escore total de calcificação ($p=0,033$). Foram analisadas as variáveis independentes escore total de cálcio e esclerose valvar aórtica em modelos multivariados, as quais não se correlacionaram à pontuação do MEEM característica de declínio cognitivo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação as variáveis da ressonância de crânio. **Conclusão:** A presença de calcificação do anel mitral associou-se de forma independente com declínio cognitivo nesta amostra de octogenários livres de doença cerebrovascular manifesta. O escore total de cálcio, esclerose valvar aórtica, calcificação dos músculos papilares e calcificação da raiz aórtica não se correlacionaram à pontuação do MEEM característica de declínio cognitivo após ajustes.

Palavras-chave: Aterosclerose; Calcificações cardíacas; Declínio cognitivo vascular; Muito idosos.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE CARDIAC CALCIUM INDEX, MEASURED BY TWO-DIMENSIONAL TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAM, AND THE PRESENCE OF COGNITIVE DECLINE IN OCTOGENARY PEOPLE FREE OF MANIFEST CEREBROVASCULAR DISEASE; BRAZIL/BRASILIA/DF, 2022; 67 PAGES; UNIVERSITY OF BRASILIA, FACULTY OF MEDICINE.

Introduction: Vascular cognitive decline is one of the varieties of dementia syndromes resulting from cerebrovascular impairment and its ischemic manifestations with a high prevalence in the elderly. Calcifications of cardiac structures such as the mitral annulus, aortic valve, papillary muscles and aortic root, in addition to being prevalent in the elderly population, are an expression of systemic atherosclerosis, also associated with cardiovascular risk factors common to those for cerebrovascular atherogenesis. Thus, patients with a higher degree of cardiac calcifications are expected to have lower cognitive performance and a higher prevalence of cognitive decline.

Objective: To verify the association between cardiac calcium index and cognitive decline in octogenarians free of overt cerebrovascular disease. **Methods:** Cross-sectional analysis of an observational cohort study evaluating the prevalence of risk factors and the development of atherosclerotic disease in patients aged 80 years and older free of overt cerebrovascular disease at baseline. For cognitive assessment, the Mini Mental State Examination (MMSE) was performed. The cardiac calcium index was obtained through a two-dimensional transthoracic echocardiogram according to the semi-quantitative score proposed by Gaibazzi et al. with analysis of calcifications in the mitral annulus, aortic valve, papillary muscles and aortic root. The final score was the sum of all calcium deposits identified in a range from 0 (no visible calcium) to 8 (extensive cardiac and aortic root calcium deposits). Non-contrast-enhanced cranial magnetic resonance imaging was performed at T1, T2 and FLAIR views to assess neuroimaging alterations compatible with vascular dementia in a sample of the group. The collected data were analyzed using Student's T test, Mann-Whitney test, chi-square test, multivariate analysis by logistic regression and linear regression.

Results: In the study, 255 elderly people were evaluated. The median age of the enrolled individuals was 83 years, composed of 61% female and presence of cognitive

decline in 52 individuals (20.4% of the participants). Mitral annulus calcification was statistically significantly correlated with cognitive decline in both the unadjusted model ($p=0.024$), the linear regression model adjusted for age, sex and time of study ($p=0.033$) and the adjusted model for age, sex, time of study, aortic valve sclerosis and total calcification score ($p=0.033$). The independent variables total calcium score and aortic valve sclerosis were analyzed in multivariate models, which did not correlate with the MMSE score characteristic of cognitive decline. No statistically significant differences on cranial magnetic resonance variables were found between groups. **Conclusion:** The presence of mitral annulus calcification was independently associated with cognitive decline in this sample of octogenarians free of overt cerebrovascular disease. Total calcium score, aortic valve sclerosis, papillary muscle calcification, and aortic root calcification did not correlate with the MMSE score characteristic of cognitive decline after adjustments.

Keywords: Atherosclerosis; cardiac calcifications; Vascular cognitive impairment; Very elderly.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ILUSTRAÇÃO 1: ADAPTADO E TRADUZIDO DE: W.M.FREITAS ET.AL. / ATHEROSCLEROSIS 225 (2012) 281-281.....	18
ILUSTRAÇÃO 2: APARATO VALVAR MITRAL E MIOCÁRDIO DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	22
ILUSTRAÇÃO 3: FORMA DE PARABOLOIDE HIPERBÓLICO DO ANEL MITRAL.....	23
ILUSTRAÇÃO 4: FORMA DE PARABOLOIDE HIPERBÓLICO DO ANEL MITRAL EM UMA RECONSTRUÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA TRIDIMENSIONAL.....	24
ILUSTRAÇÃO 5: CALCIFICAÇÃO DO ANEL MITRAL, JANELA PARAESTERNAL, PLANO TRANSVERSO AO NÍVEL DA VALVA MITRAL.....	25
ILUSTRAÇÃO 6: FORMA CASEOSA DE CALCIFICAÇÃO DO ANEL MITRAL.	25
ILUSTRAÇÃO 7: CALCIFICAÇÃO DA VALVA AÓRTICA, JANELA PARAESTERNAL, PLANO TRANSVERSO AO NÍVEL DOS VASOS DA BASE.	27
ILUSTRAÇÃO 8: PROGRESSÃO DA ESTENOSE AÓRTICA CALCIFICADA: ASPECTOS HISTOLÓGICOS DA VALVA AÓRTICA, MOBILIDADE DAS VÁLVULAS AÓRTICAS E VELOCIDADE DOPPLER. ..	28
ILUSTRAÇÃO 9: CALCIFICAÇÃO DA RAIZ AÓRTICA, JANELA PARAESTERNAL, PLANO TRANSVERSO AO NÍVEL DOS VASOS DA BASE.	29
ILUSTRAÇÃO 10: CALCIFICAÇÃO DA RAIZ AÓRTICA, JANELA PARAESTERNAL, PLANO LONGITUDINAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO COM VISUALIZAÇÃO DOS SEIOS DE VALSALVA CORONARIANO DIREITO E NÃO-CORONARIANO E VÁLVULAS AÓRTICAS.....	29
ILUSTRAÇÃO 11: DEPÓSITOS DE CÁLCIO NOS MÚSCULOS PAPILARES, PLANO PARAESTERNAL TRANSVERSAL.....	30
ILUSTRAÇÃO 12: ACHADOS NEUROPATOLÓGICOS ASSOCIADOS À DPV NA DV.....	34
ILUSTRAÇÃO 13: ALTERAÇÕES NA ANGIOPATIA AMILOIDE CRÔNICA (AAC). A: ESPESSAMENTO DA PAREDE COM DEPÓSITO DE MATERIAL EOSINOFÍLICO; B: DEPÓSITO DE PROTEÍNA B-AMILOIDE NA PAREDE DO VASO	35
ILUSTRAÇÃO 14: ALTERAÇÕES NA DV NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO.....	36

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUXO DE PACIENTES INCLUÍDOS NA DISSERTAÇÃO.	46
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: SISTEMA DE GRADUAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE CALCIFICAÇÃO CARDÍACA E NA RAIZ AÓRTICA (ADAPTADO DE GAIBAZZI ET AL.)	41
TABELA 2: COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE DECLÍNIO COGNITIVO AVALIADO PELO MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM).....	47
TABELA 3: COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DE IMAGEM DE PACIENTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE DECLÍNIO COGNITIVO.	48
TABELA 4: REGRESSÃO LINEAR MULTIVARIADA TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE O ESCORE DO MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM) EM TODOS OS MODELOS.	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC	Angiopatia Amiloide Cerebral
ApoE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente vascular Cerebral Isquêmico
AVCH	Acidente vascular Cerebral Hemorrágico
CCV	Comprometimento Cognitivo vascular
DA	Doença de Alzheimer
DAC	Doença Arterial Coronária
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Melito
DV	Demência Vascular
DCVasc	Declínio Cognitivo Vascular
DPV	Doença de Pequenos vasos
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECMM	Esclerose Calcificante da Média de Monckeberg
EI	Endocardite Infeciosa
ETT	Ecocardiografia Transtorácica
FA	Fibrilação Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-C	Lipoproteína de Alta Densidade

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
PRIDE	Prevalence of cardiovascular Risk and Disease in the Elderly
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TRD	Teste do Desenho do Relógio

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS	14
SUMÁRIO	16
INTRODUÇÃO	17
1. CALCIFICAÇÃO VASCULAR	19
2. CALCIFICAÇÕES CARDÍACAS	20
3. COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR	31
OBJETIVO GERAL.....	37
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
MÉTODOS	38
1. Captação dos participantes	38
2. Critérios de Inclusão	38
3. Critérios de Exclusão	39
4. Avaliação ecocardiográfica	40
5. Avaliação Neurorradiológica	41
6. Mini Exame do Estado Mental	42
7. Teste do Desenho do Relógio (TDR)	43
8. Análise dos Dados	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSSÃO	50
CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXOS	63

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morbimortalidade no Brasil, sendo a idade avançada um importante fator de risco para o seu desenvolvimento, em razão do aumento da prevalência de comorbidades.¹

Envelhecer não é sinônimo de enfermidade. Entretanto, o envelhecimento é um processo dinâmico, progressivo e heterogêneo onde ocorrem mudanças estruturais, funcionais, bioquímicas e psicológicas que determinam perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, provocando maior suscetibilidade a processos patológicos.

Estimativas populacionais realizadas pela Coordenação de População e Indicadores Sociais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam para uma participação de aproximadamente 23,8% do contingente populacional idoso em 2040. Numa comparação com a expectativa de vida em 1920 (35,2 anos) com a atual (76,8 anos), mostra um crescimento significativo dessa população.² Com o aumento do envelhecimento populacional, a incidência e a prevalência das demências aumentam exponencialmente, podendo afetar mais de 130 milhões de pessoas ao redor do mundo em 2050 e custos mundiais acima de 2 trilhões de dólares em 2030.³

No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstram que apesar da queda da taxa de mortalidade por causas cardiovasculares, entre idosos, as doenças cardiovasculares continuam como a principal causa de morte. A prevalência de doenças cardiovasculares aumenta de aproximadamente 40% em indivíduos entre 40 a 59 anos para 70 a 75% entre indivíduos de 60 a 79 anos e ultrapassa 80% entre indivíduos acima de 80 anos. 82% das mortes cardiovasculares ocorrem em indivíduos com 65 anos ou mais.⁴ Entre os octogenários, a taxa de mortalidade de causas cardiovasculares foi 4,3 vezes maior que entre indivíduos entre 60 a 69 anos.⁵

Interessante consideração faz-se sobre os fatores de risco cardiovasculares clássicos em indivíduos idosos, os quais possuem interatividades diferentes na doença aterosclerótica em relação às populações mais jovens e somam-se, agora, novos fatores de risco cardiovasculares como sarcopenia, síndrome da fragilidade, doenças ósseas associadas ao metabolismo do cálcio, senescência celular e imunosenescência⁵(Ilustração 1). Ressaltamos a síndrome da fragilidade no paciente idoso como declínio progressivo de energia, envolvendo disfunção de múltiplos sistemas: musculoesquelético, hormonal, imunológico, sistema nervoso central e sistema nervoso autônomo.⁶ Nos Estados Unidos, a fragilidade varia de 4 a 16% em

indivíduos idosos com 65 anos ou mais e até 30% naqueles maiores de 90 anos.⁷ No Brasil, o estudo Fragilidade em Idosos Brasileiros (FIBRA) revelou uma prevalência de fragilidade de 7,3% em homens e 10% entre as mulheres e mostrou-se associada a idade avançada (acima de 65 anos), comprometimento das atividades da vida diária e pior autopercepção de saúde.⁸ O Cardiovascular Health Study demonstrou que indivíduos com doença cardiovascular têm maior probabilidade de serem frágeis.⁹ A síndrome da fragilidade em idosos relaciona-se não só com doença cardiovascular, mas, também, com maior incidência de comprometimento cognitivo.

A mortalidade por doença aterosclerótica tem apresentado diminuição em indivíduos com idade menor que 60 anos, porém sem alteração na sua incidência em indivíduos acima de 60 anos.¹⁰

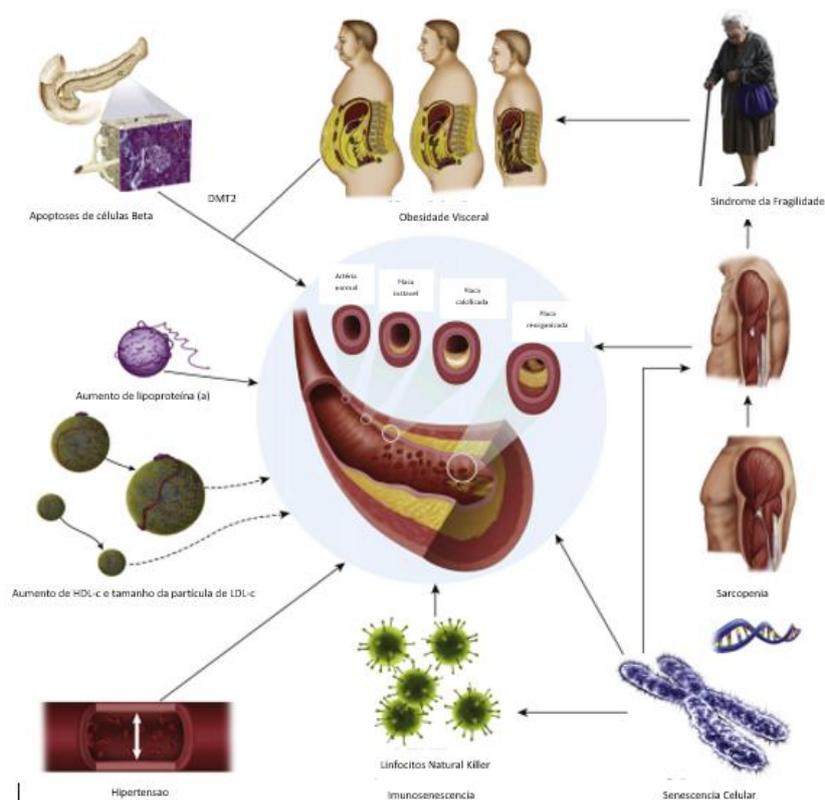


Ilustração 1: Adaptado e traduzido de: W.M.Freitas et.al. / *Atherosclerosis* 225 (2012) 281-281.

O declínio cognitivo vascular (DCVasc) é uma das variedades das síndromes demenciais resultantes de comprometimento cerebrovascular e suas manifestações clínicas decorrentes de insultos isquêmicos ou hemorrágicos com alta prevalência e incidência em idosos, sobretudo naqueles com idade superior a 80 anos.

As comorbidades cardiovasculares são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DCVasc, como também para aterogênese vascular e o surgimento

de calcificações em estruturas cardíacas como anel mitral, valva aórtica, músculos papilares e raiz aórtica.

Vários estudos demonstram a presença de calcificação do anel mitral e da valva aórtica como manifestação de aterosclerose sistêmica e associação com fatores de risco cardiovasculares como idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), dislipidemia (DLP) e tabagismo.¹¹ A coexistência de calcificações cardíacas, aterosclerose vascular e DCVasc seriam diferentes formas de apresentação de doenças relacionadas à patogênese da aterosclerose.

1. CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Diversas doenças cursam com comprometimento da parede arterial e podem manifestar-se sob a forma de arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg (ECMM).¹²

A arteriosclerose está relacionada ao enrijecimento da parede arterial e designa tanto a aterosclerose e a arteriolosclerose como também a ECMM, podendo acometer artérias de médio e grande calibre na aterosclerose e comprometimento das arteríolas na arteriolosclerose.

A arteriolosclerose é consequente ao espessamento da parede arteriolar. A HAS, um dos fatores de risco associados à aterosclerose, também relaciona-se à arteriolosclerose. Existem dois tipos de arteriolosclerose: hialina e hiperplásica. Semelhante processo de comprometimento aterogênico de grandes artérias pode ocorrer também nos pequenos vasos com formação de diminutos ateromas em suas paredes.

Um estudo realizado a partir de dados de pacientes com demência encontrou relação entre arteriolosclerose cerebral e alterações cognitivas em idosos.¹³

Na ECMM, a calcificação pode estar presente tanto na camada média arterial como na lâmina elástica interna de grandes, médias e pequenas artérias. Embora a ECMM não comprometa o lúmen arterial, pode coexistir com lesões ateroscleróticas, tendo como principais fatores de risco o DM, doença renal crônica e idade avançada. A ECMM contribui para o aumento da rigidez vascular, que por sua vez aumenta a pressão de pulso, a qual é um preditor independente de hipertrofia ventricular esquerda, eventos coronarianos e insuficiência cardíaca, condições prevalentes nos muito idosos e associadas à mortalidade.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, a qual se inicia na infância e progride de estrias gordurosas a

lesões elevadas em adolescentes e adultos jovens, evoluindo para ateroma e lesões complexas mais tarde na vida adulta.

A aterogênese reflete uma agressão ao endotélio vascular devido a fatores de risco cardiovasculares clássicos, resultando em disfunção endotelial. Os mecanismos que levam a formação da placa aterosclerótica são múltiplos como retenção de lipoproteínas, recrutamento de células inflamatórias, formação de células espumosas, apoptose e necrose, proliferação de células musculares lisas e síntese de matriz de colágeno, calcificação e remodelamento arterial.¹⁴

Em sua evolução, as placas ateroscleróticas desenvolvem áreas de calcificação, refletindo o grau de inflamação e relacionadas ao aumento de risco de eventos cardiovasculares. O endotélio vascular e alguns subgrupos de células musculares lisas promovem calcificação nas placas ateroscleróticas por meio de secreção de citocinas como proteínas morfogênicas ósseas, resultando em mineralização da placa aterosclerótica, semelhante à osteogênese, decorrentes da mudança fenotípica das células musculares lisas.¹⁵ As calcificações vasculares aumentam com o incremento da idade, insuficiência renal crônica, DM, DLP, osteoporose, obesidade, tabagismo, menopausa e sedentarismo.¹⁶ No Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), um terço dos indivíduos com menos de 50 anos não apresentaram calcificação em nenhum leito vascular, enquanto todos os participantes com mais de 70 anos tinham calcificação em pelo menos um território vascular.¹¹

Estudos histopatológicos da valva aórtica e do anel mitral demonstram similaridades com o processo de aterogênese vascular, embora mais amorfo e desorganizado, mostram acúmulo de lipoproteínas aterogênicas, infiltrado de células inflamatórias, matriz extracelular e calcificações.¹⁷

2. CALCIFICAÇÕES CARDÍACAS

A ecocardiografia transtorácica (ETT) bidimensional desempenha importante função na estratificação de risco cardiovascular. Os achados ecocardiográficos de calcificação do anel mitral e sinais degenerativos da valva aórtica estão correlacionados à aterosclerose sistêmica.¹⁸ Mesmo o reconhecimento de pequenas calcificações nas estruturas cardíacas é clinicamente relevante como marcador de aterosclerose sistêmica e um preditor de eventos cardiovasculares.¹⁹

A calcificação do anel mitral e a esclerose valvar aórtica estão associadas à calcificação de outras estruturas cardíacas como a raiz aórtica e músculos papilares.²⁰

Segundo Roberts, os depósitos de cálcio mais comuns no coração na chamada síndrome de calcificação cardíaca senil ocorrem nas artérias coronárias, seguidos pela

calcificação do anel mitral, valva aórtica e músculos papilares. Os fatores que predisõem à aterosclerose em território coronariano, também favorecem a deposição de cálcio no anel mitral e na valva aórtica.²¹

A esclerose valvar aórtica compartilha fatores de risco comuns à calcificação do anel mitral e as duas condições coexistem frequentemente. Polimorfismo genéticos têm sido associados à presença de calcificações cardíacas, incluindo o receptor da vitamina D, alelos da interleucina 10 e o alelo $\epsilon 4$ da Apo lipoproteína E (ApoE). Os fatores de risco para o desenvolvimento de calcificação cardíaca são semelhantes àqueles para aterosclerose vascular: níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína A elevada, DM, tabagismo e HAS. As calcificações cardíacas relacionam-se também aos marcadores inflamatórios e aos componentes da síndrome metabólica.²²

Um trabalho publicado por Gaibazzi et al. estabeleceu um índice semi-quantitativo da calcificação cardíaca pela ETT bidimensional que engloba quatro componentes: calcificação do anel mitral, esclerose valvar aórtica, calcificação dos músculos papilares e calcificação da raiz aórtica.²³

2.2 CALCIFICAÇÃO DO ANEL MITRAL

O aparato valvar mitral é composto por anel valvar mitral, cúspides mitrais, cordas tendíneas e músculos papilares. Relaciona-se com o átrio esquerdo e à parede ventricular esquerda, notadamente à porção ventricular adjacente aos músculos papilares.²⁴ O adequado funcionamento da valva mitral depende da unidade de todos esses elementos: interação aórtico-mitral, mobilidade das cúspides mitrais, funcionamento miocárdico, contração coordenada dos músculos papilares, integridade das cordas tendíneas e do anel mitral, o que propicia fluxo laminar através da valva mitral na diástole ventricular, evita refluxo na sístole ventricular e reduz o estresse hemodinâmico sobre as cúspides mitrais²⁵(Ilustração 2).

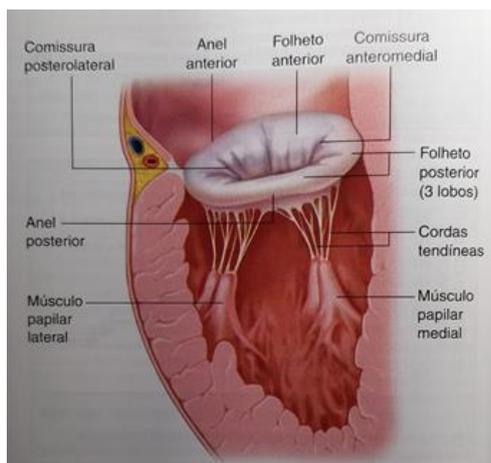


Ilustração 2: Aparato Valvar Mitral e Miocárdio do Ventrículo Esquerdo.

Fonte: Otto CM: Evolution and Management of Chronic Mitral Regurgitation. N Engl J MED 345:740, 2001

A calcificação do anel mitral é um evento crônico e degenerativo que acomete a estrutura de sustentação da valva mitral e é definida como uma estrutura hiperrefringente localizada na junção entre o sulco atrioventricular e a cúspide posterior da valva mitral ao ETT.²⁶

O anel mitral corresponde ao local de junção entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo e possui configuração histológica heterogênea. Divide-se em porções anterior e posterior. A porção anterior é mais rígida, formada por tecido conjuntivo, que interliga o anel da aorta e a junção da parede do átrio esquerdo com a cúspide anterior da valva mitral. A porção posterior do anel mitral conecta-se às paredes musculares do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e às cúspides mitrais. O anel mitral posterior é composto, principalmente, por tecido muscular, o que confere maior propensão à dilatação e calcificação.²⁷

O anel mitral possui configuração de parabolóide hiperbólico, figura geométrica híbrida de parábola e hipérbole, a qual assemelha-se a sela de montaria (Ilustração 3). Possui pontos mais altos relacionados ao átrio esquerdo, localizados anterior e posteriormente, visualizados ao ETT bidimensional na janela paraesternal longitudinal e os pontos mais basais ventriculares relacionados às comissuras anterolateral e posteromedial, vistos pelo plano ecocardiográfico apical de 4 câmaras. A porção posterior do anel mitral, menos fibrótica, desloca-se durante a sístole ventricular esquerda, aumentando a altura da sela e reduzindo a área circunferencial.

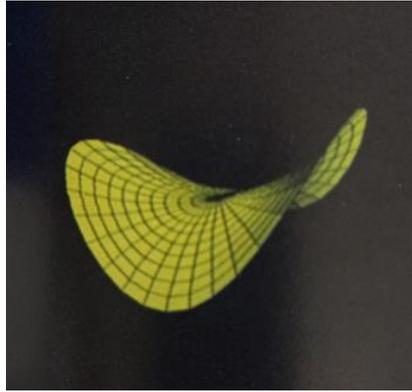
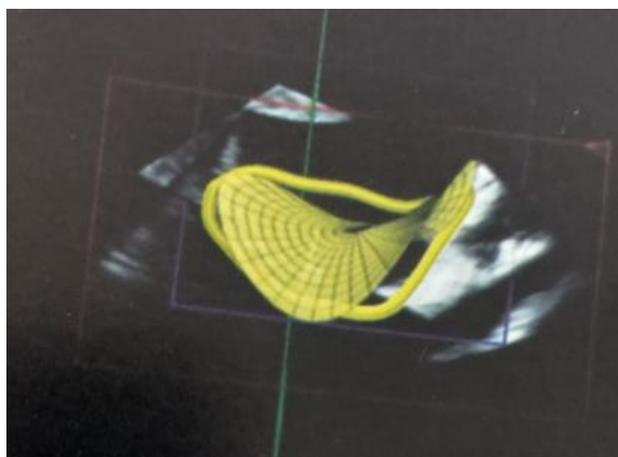
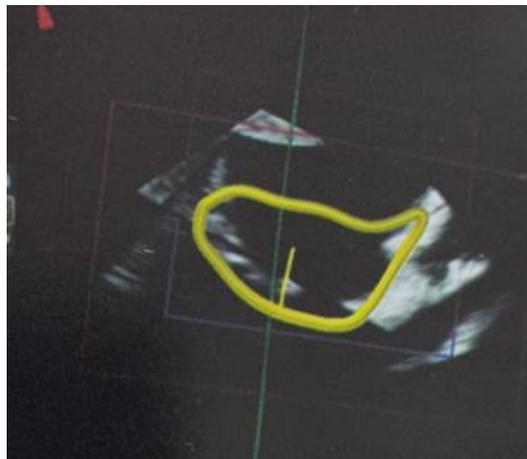


Ilustração 3: Forma de parabolóide hiperbólico do anel mitral.

Fonte: Anatomia e Patologia da Valva Mitral-Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular, 2021

A característica forma de parabolóide hiperbólica do anel mitral constitui-se num ganho evolutivo dos mamíferos, sendo fundamental para a redução de sua área na contração sistólica, conferindo à valva mitral a resistência necessária advinda do aumento da pressão ventricular²⁸(Ilustração 4). A calcificação do anel mitral leva a uma redução do orifício valvar, perda de seu formato de sela, favorecendo refluxo mitral, elevação das velocidades de influxo e velocidades anulares reduzidas por sua menor mobilidade e relaxamento ventricular anormal.



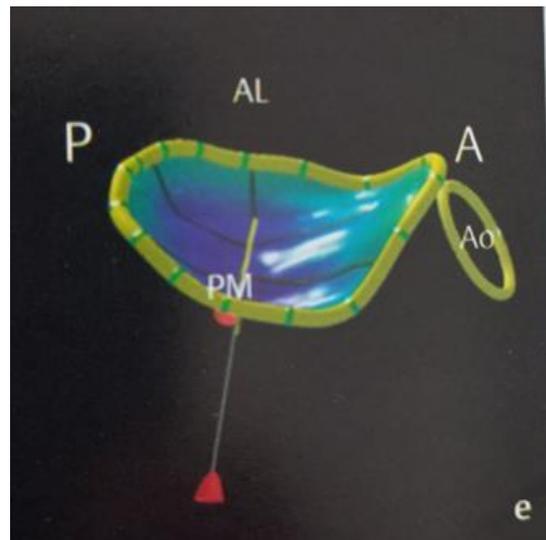
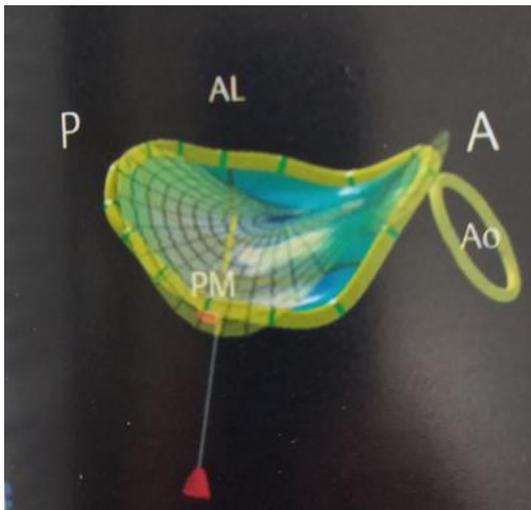


Ilustração 4: Forma de parabolóide hiperbólico do anel mitral em uma reconstrução ecocardiográfica tridimensional.

Fonte: *Anatomia e Patologia da Valva Mitral-Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*, 2021.

A calcificação do anel mitral tem prevalência na população geral em torno de 8% a 15%. Em idosos, a sua prevalência pode chegar a 40%. Afeta mais indivíduos do sexo feminino, idosos, pacientes com distúrbios no metabolismo de cálcio e fósforo, como naqueles portadores de insuficiência renal crônica (prevalência de 50%) e possui fatores de risco para o seu desenvolvimento semelhantes com a aterosclerose como HAS, DM, DLP, tabagismo e obesidade.¹¹

A calcificação do anel mitral desenvolve-se de forma análoga ao processo de aterosclerose vascular.²⁹ O estresse hemodinâmico que ocorre no aparato valvar mitral, sobretudo na porção posterior do anel mitral, causa danos ao endotélio, levando ao acúmulo lipídico e deposição de cálcio (Ilustração 5). A calcificação do anel mitral pode progredir para a base das cúspides resultando em estenose mitral cálcica. Por sua vez, o acometimento da superfície atrial das cúspides mitrais pode resultar em refluxo valvar pela redução da mobilidade e comprometimento da coaptação das cúspides.



Ilustração 5: Calcificação do anel mitral, janela paraesternal, plano transverso ao nível da valva mitral. Freq.:2,0 MHz.

Fonte: arquivo do autor participante da dissertação.

Uma variante mais rara da calcificação do anel mitral é a forma caseosa (Ilustração 6). Ao ETT bidimensional é uma grande estrutura com centro ecolucente e bordas lisas, geralmente localizada na região do anel posterior. Os achados anatomopatológicos revelam calcificação em torno da necrose caseosa, com colesterol e ácidos graxos, podendo simular uma formação tumoral intracardíaca.³⁰

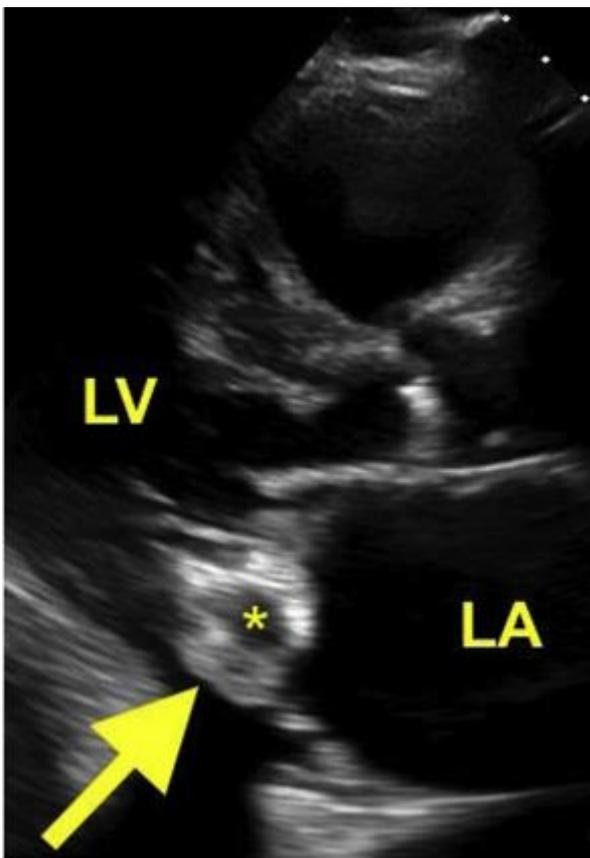


Ilustração 6: Forma caseosa de calcificação do anel mitral; janela paraesternal longitudinal.

Fonte: J. Silbiger, Journal of the American Society of Echocardiography, 2021.

A presença de calcificação do anel mitral está relacionada ao aumento de eventos cardíacos adversos como infarto agudo do miocárdico (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), morte súbita, arritmias como bloqueio atrioventricular, doença do nó sinusal, bloqueio de ramo, fibrilação atrial (FA) e doença valvar mitral como estenose mitral, insuficiência mitral e endocardite infecciosa (EI); embora, na maioria dos casos, não ocorra disfunção valvar significativa, pode haver repercussão hemodinâmica decorrente do aumento dos gradientes transvalvares mitrais. A calcificação do anel mitral é, portanto, um preditor forte e independente de eventos cardiovasculares.³¹

Sendo assim, a calcificação do anel mitral também está associada a diversas condições que predispõe ao AVC tromboembólico como extensão da calcificação do anel para as paredes basais do ventrículo esquerdo e presença de depósitos móveis, FA e presença de vegetação na EI.³²

2.3 ESCLEROSE VALVAR AÓRTICA

A esclerose valvar aórtica é definida como espessamento e irregularidades em suas válvulas com aumento focal da ecogenicidade, detectado pelo ETT bidimensional, sem gradientes transvalvares significativos (Ilustração 7). A esclerose valvar aórtica é o estágio inicial da doença valvar aórtica calcificada.³³

A valva aórtica normal é formada por três válvulas sustentadas pelo anel aórtico e se estendem até a raiz da aorta. Cada válvula é envolta por um seio de Valsalva equivalente. As artérias coronárias direita e esquerda originam-se dos seios direito e esquerdo, respectivamente. O seio não coronário, posicionado acima da base do septo interatrial, associa-se à válvula não coronariana.³⁴

Quando comparamos o tamanho de cada seio de Valsalva, pode haver uma pequena desproporção na valva anatomicamente normal. O seio coronariano direito e o seio não coronariano apresentam-se um pouco maior em relação ao seio coronariano esquerdo. Ocorre em tais estruturas um aumento do estresse hemodinâmico, o que explica a maior incidência de dilatação, aneurismas e calcificações envolvendo os seios direito e não coronariano.

A esclerose valvar aórtica é um processo inicial da estenose valvar aórtica calcificada, onde a mineralização das cúspides tem fisiopatologia semelhante à calcificação vascular, podendo caracterizar-se como preditor de risco cardiovascular nos muito idosos.³⁵

Em um estudo ecocardiográfico populacional, 29% dos indivíduos com 65 anos apresentavam esclerose da valva aórtica. Acima dos 84 anos, a esclerose valvar aórtica foi de 48%³⁶(Ilustração 8).

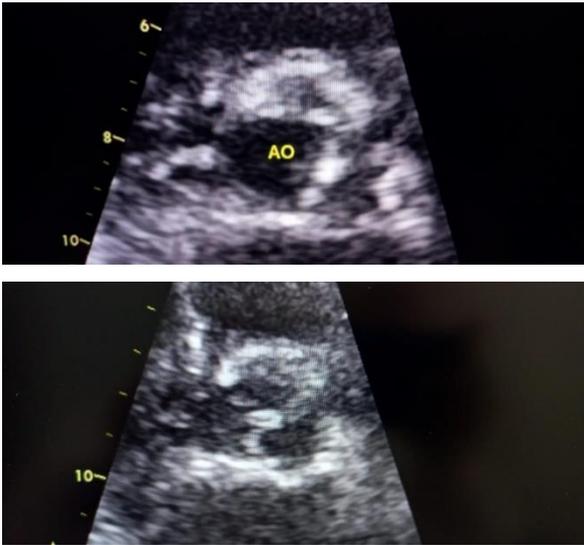


Ilustração 7: Calcificação da valva aórtica, janela paraesternal, plano transverso ao nível dos vasos da base. Freq.: 2,5 MHz.

Fonte: arquivo do autor participante da dissertação.

A degeneração aterosclerótica valvar parece estar ligada aos clássicos fatores de risco para as doenças cardiovasculares: HAS, tabagismo, obesidade, DM, idade, sexo masculino, redução de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e também altura corporal (relação inversa).

A esclerose valvar aórtica apresenta alterações proliferativas e inflamatórias, com acúmulo de lípidos, supra regulação da atividade da enzima de conversão (ECA), estresse oxidativo aumentado e infiltração de macrófagos e linfócitos T, que, por fim, levam à calcificação de uma maneira similar, mas não idêntica à calcificação vascular. Acrescenta-se, ainda, que as concentrações de cálcio nas amostras de tecido valvar aórtico esclerosado são bem superiores as da placa de ateroma vascular. Há predomínio de macrófagos e linfócitos T. Porém, as células musculares lisas ou miofibroblastos são escassos ou mesmo ausentes nas lesões da esclerose valvar aórtica.³³

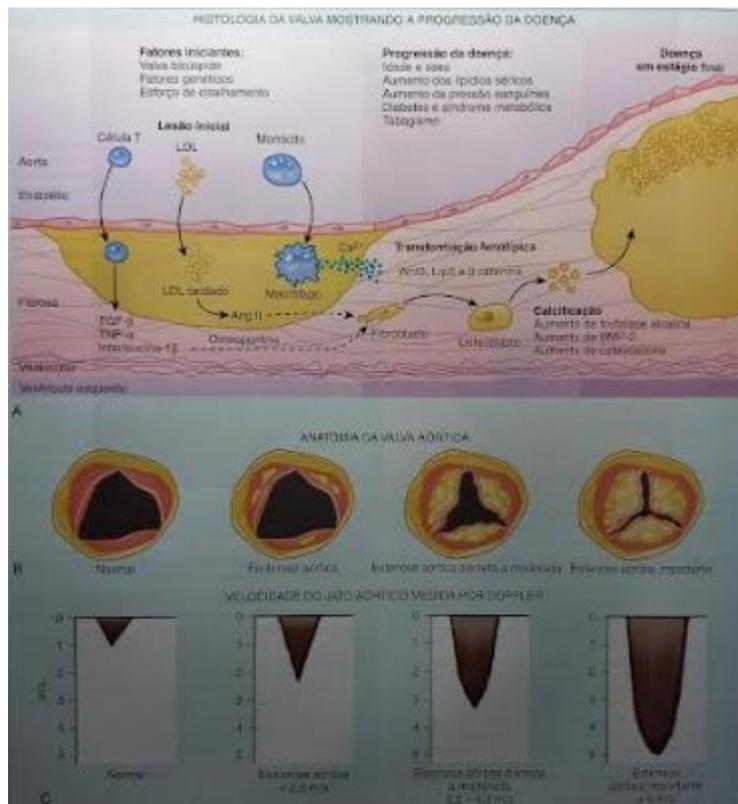


Ilustração 8: Progressão da Estenose Aórtica Calcificada: aspectos histológicos da valva aórtica, mobilidade das válvulas aórticas e velocidade Doppler.

Fonte: Otto CM: Calcific Aortic Stenosis. N Engl J Med 359:1395,2008.

2.4 CALCIFICAÇÃO DA RAZA AÓRTICA

A análise da raiz da aorta engloba o anel valvar, o plano das válvulas aórticas, óstios coronários e os seios de Valsalva. A calcificação da raiz aórtica é definida como aumento focal ou difuso da espessura da parede e presença de imagem hiperrefringente avaliada através do ETT na janela paraesternal longitudinal (Ilustrações 9 e 10).

A calcificação da aorta pode chegar a 65% em uma população geral com idade acima de 60 anos e correlaciona-se à calcificação coronariana detectada por tomografia computadorizada, possuindo valor preditivo positivo quanto à morbidade e à mortalidade cardiovascular em pacientes assintomáticos com risco cardiovascular intermediário. A presença de calcificação na raiz aórtica relaciona-se a uma alta prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose como DLP, HAS, DM e HDL-c abaixo de 35 mg/dl.³⁷

A associação de calcificação do anel mitral, esclerose valvar aórtica e calcificação da raiz aórtica são um preditor independente de doença arterial coronária significativa.³⁸ Em contrapartida, ausência de calcificações cardíacas e da raiz aórtica é

um preditor mais forte de ausência de doença coronariana do que a inexistência de fatores de risco tradicionais, com exceção de DM.³⁹

A prevalência de placas calcificadas na raiz da aorta dobra a cada década de vida e duplica o risco cardiovascular de morte em homens e mulheres com idade abaixo de 65 anos. Similar aumento de risco foi encontrado para DAC, AVC e doença arterial obstrutiva periférica em mulheres de meia idade,⁴⁰ o que corrobora a presença de calcificação da raiz aórtica com aterosclerose sistêmica.

A presença de placas de ateroma protrusas, de superfícies irregulares e debris aórticos complexos e móveis na raiz aórtica, constituem-se em potenciais fontes emboligênicas para o desenvolvimento de AVC.



Ilustração 9: Calcificação da raiz aórtica, janela paraesternal, plano transverso ao nível dos vasos da base. Freq.:2,5 MHz.

Fonte: arquivo do autor participante da dissertação.



Ilustração 10: Calcificação da raiz aórtica, janela paraesternal, plano longitudinal do ventrículo esquerdo com visualização dos seios de Valsalva coronariano direito e não-coronariano e válvulas aórticas. Freq.: 2,5 MHz.

Fonte: arquivo do autor participante da dissertação.

2.5. CALCIFICAÇÃO DOS MÚSCULOS PAPILARES

Os músculos papilares ântero-lateral e póstero-medial localizam-se entre os terços médio e apical do ventrículo esquerdo e são nomeados de acordo com sua associação abaixo das comissuras mitrais. A presença de cálcio nos músculos papilares pode ser identificada pelo ETT como imagem ecogênica envolvendo a cabeça de um ou ambos os músculos papilares (Ilustração 11).

O músculo papilar ântero-lateral possui uma cabeça única e tem suprimento sanguíneo duplo proveniente das artérias circunflexa e descendente anterior. Por sua vez, o músculo papilar póstero-medial tem duas cabeças e suprimento arterial único pela descendente posterior. Os músculos papilares são a última porção do coração a ser perfundida, tornando-os propensos à necrose ou esclerose em caso de eventos isquêmicos. Cada músculo papilar emite cordas tendíneas para as duas cúspides mitrais.⁴¹

A calcificação dos músculos papilares associa-se com doença arterial coronária (DAC), cardiomiopatia dilatada, valvopatia mitral e hiperparatireoidismo, bem como às calcificações no anel mitral, valva aórtica e raiz da aorta. Necrose e fibrose dos músculos papilares são também frequentes em patologias não relacionadas à DAC como anemia, HAS, estenose aórtica subvalvar e cardiomiopatia hipertrófica.⁴²

Pequenos depósitos de calcificação nos ápices dos músculos papilares são achados comuns em indivíduos idosos, muitas vezes, sem consequências funcionais.



Ilustração 11: Depósitos de cálcio nos músculos papilares, plano paraesternal transversal. Freq.: 2,0 MHz

Fonte: arquivo do autor participante da dissertação.

3. COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

O comprometimento cognitivo vascular (CCV) representa um espectro que contém desde as formas leves até as mais importantes como a demência vascular (DV).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), o surgimento de CCV relaciona-se com um ou mais eventos cerebrovasculares; possui apresentação heterogênea, englobando desde acidente vascular cerebral (AVC) em grande vaso a doença microvascular; evidência de DCVasc manifesta-se, marcadamente, por comprometimento da função executiva e na atenção complexa, que coexistem com memória relativamente preservada.⁴³

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CCV coincidem com aqueles clássicos fatores de risco cardiovasculares como obesidade, HAS, sedentarismo, DM, DLP e tabagismo. Outras comorbidades também estão relacionadas ao aparecimento de CCV como genótipo ApoE, história prévia de AVC, síndrome de resistência insulínica, estilo de vida não saudável, nos portadores de insuficiência cardíaca, hipotensão arterial, hiper-homocisteinemia e síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono.⁴⁴

A prevalência de demência aumenta com a idade e o risco dobra a cada cinco anos a partir dos 65 anos, resultando em um aumento exponencial com a idade. Ainda mais prevalente que a demência é o DCVasc nos pacientes idosos. Nesses indivíduos, a progressão para demência é estimada em 10% a 12% ao ano.⁴⁵

Nos Estados Unidos, a prevalência de CCV na população varia de 0,2% na faixa dos 65 a 70 anos até 16% em pessoas com 80 anos ou mais. Após três meses de um AVC, 20 a 30% dos indivíduos são diagnosticados com CCV. Em séries neuropatológicas, a prevalência de CCV aumenta de 13% aos 70 anos de idade para 44,5% aos 90 anos ou mais na comparação com a DA (23,6% a 51%) e com combinação de DV e DA (2 a 46,4%).⁴³

No Brasil, o estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva (SP) avaliou 1.660 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos. Foram diagnosticados 118 casos de demência, correspondendo à prevalência de 7,1%. Destes, a DA foi responsável por 64 casos (54,1%), DV por 11 (9,3%) e DA associada a DV por 17 casos (14,4%). A prevalência de demência foi de 1,3% dos 65 aos 69 anos, atingindo 36,9% nas idades superiores a 84 anos. O sexo feminino foi o mais acometido,

em uma relação de 2:1. A prevalência foi maior em analfabetos (12%) do que em pessoas com escolaridade superior a 8 anos (2%).⁴⁶

O DCVasc é bastante heterogêneo tanto em suas etiologias quanto nas formas de apresentação clínica e tem na aterosclerose, na doença de pequenos vasos (DPV) e na angiopatia amiloide cerebral (AAC) as principais doenças associadas. A DV pode resultar de agressões cerebrovasculares por múltiplos infartos, infarto estratégico, encefalopatia vascular subcortical, hemorragia parenquimatosa e hemorragia subaracnóidea; portanto, envolver causas isquêmicas e hemorrágicas.

Pode apresentar-se de forma aguda na encefalopatia anóxica pós-parada cardiorrespiratória e de forma crônica na insuficiência cardíaca grave e hipotensão postural por redução do fluxo sanguíneo cerebral.¹⁰

Um estudo clínico-patológico realizado na Universidade de São Paulo, a prevalência de DV considerando infartos cerebrais crônicos foi de 35% e quando a DPV moderada a importante estava presente, a prevalência foi de 49%. Esses dados indicam uma maior prevalência de CCV no Brasil em relação a estudos feitos em países desenvolvidos, colocando a DV como a maior causa de demência em nosso meio. Certamente, a baixa renda e a baixa escolaridade da nossa população contribuem sobremaneira para o controle inadequado dos fatores de risco cardiovasculares, dificultando o acesso aos serviços de saúde e aparecimento precoce de DCVasc.⁴⁷

O portador de DV estabelecida tem importante redução da sobrevida com média de apenas 3,9 anos. A DA, por sua vez, tem sobrevida maior com média de 7,1 anos.⁴⁸

Alterações cognitivas podem manifestar-se após um evento cerebrovascular, com sintomas corticais associados, início abrupto ou deterioração em degraus (alguma recuperação e depois piora), flutuação do comprometimento cognitivo (dias de melhor e pior desempenho), mas também sem evidência de um evento recente, caracterizando um declínio progressivo, gradativo e insidioso com impacto na função executiva, muitas vezes relacionados à DPV e às lesões na substância branca. Esse CCV é subdiagnosticado na prática clínica e muitas vezes só é percebido após um evento agudo grave.

Embora as alterações cerebrovasculares do envelhecimento não sejam necessariamente determinantes de comprometimento cognitivo, indivíduos idosos têm diminuição de suas reservas cerebral e cognitiva. Portanto, as alterações cerebrovasculares podem representar um marcador de exposição cumulativa aos fatores de risco cardiovasculares ao longo da vida. Dessa forma, mesmo um AVC pequeno em pacientes idosos poderá contribuir decisivamente para o surgimento de CCV, enquanto nos indivíduos jovens acometidos de patologia semelhante, podem

evoluir com menos comprometimento cognitivo, possivelmente por apresentarem maior reserva cerebral, suficiente para compensar os danos cerebrovasculares.

3.1. Doença de Pequenos Vasos (DPV)

A DPV é caracterizada por alterações degenerativas da parede de pequenas artérias e arteríolas cerebrais através de processos que envolvem aterosclerose, lipo-hialinose e arteriolosclerose, o que pode ocasionar o desenvolvimento de DV subcortical.⁴⁹

Na aterosclerose relacionada com DPV há formação de microateromas, semelhante à aterogênese de grandes artérias.

A lipo-hialinose compromete pequenas artérias e arteríolas com deposição subendotelial de material proteico, tecido conjuntivo e macrófagos repletos de colesterol, causando estreitamento do lúmen arterial de artérias profundas com consequente isquemia cerebral e infarto lacunar. Destacamos a doença de Binswanger, que afeta sobretudo indivíduos hipertensos e representa uma encefalopatia subcortical causada por infartos na substância branca frontal, levando a declínio cognitivo e demência, distúrbio de marcha e incontinência urinária.

A arteriolosclerose é decorrente não somente de alterações hialinas nas paredes dos vasos, mas também de lesões hiperplásicas nas pequenas artérias (Ilustração 12). Na lesão hialina, o espessamento da parede do vaso é homogêneo. Na hiperplásica, o espessamento é laminar e concêntrico.¹⁰

Os infartos isquêmicos, lacunares, microinfartos e micro-hemorragias, localizados na substância branca são o corolário das lesões vasculares observadas na DPV.

Nas lesões da substância branca, ocorre uma interrupção dos circuitos corticais-subcorticais, evento fundamental para o aparecimento de déficits cognitivos nos domínios da função executiva, o que acarreta inúmeros prejuízos ao desempenho das atividades da vida diária do indivíduo acometido, incapacidade de formular objetivos, perda da capacidade de planejamento e organização, dificuldade de atenção, lentificação em processar informações, redução da fluência verbal e na produção da fala.⁴⁴

A proporção de CCV atribuído ao comprometimento isquêmico subcortical é de cerca de metade do total dos quadros demenciais vasculares, sendo, portanto, o subtipo mais prevalente.⁵⁰

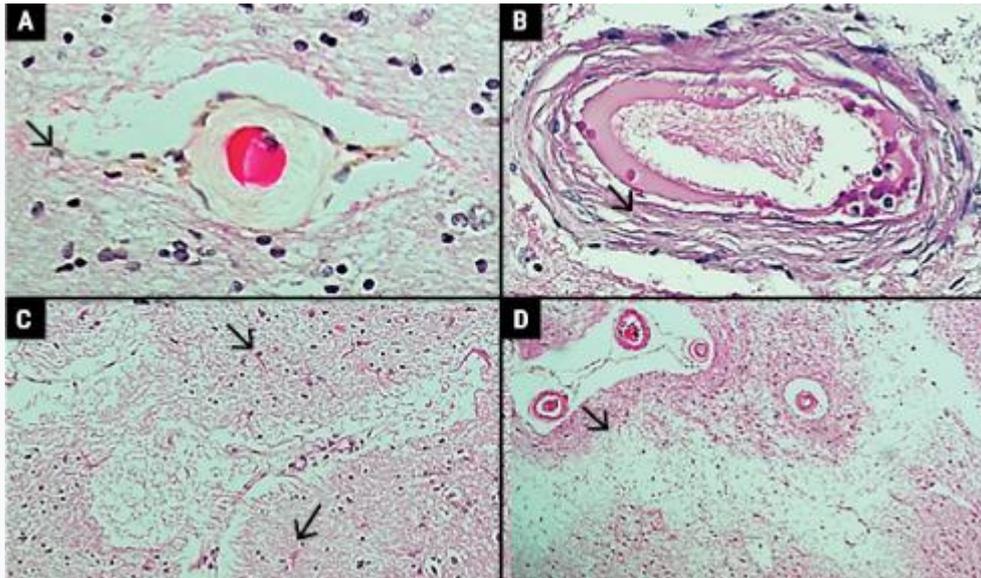


Ilustração 12: Achados neuropatológicos associados à DPV na DV.

A: Arteriolosclerose hialina; B: Arteriolosclerose hiperplásica; C: Microinfarto crônico com gliose; D: Infarto lacunar com cavitação, gliose e perda de tecido.

Fonte: Biobanco para Estudos em Envelhecimento. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

3.2. Acidente Vascular Isquêmico (AVCI) e CCV

No AVCI, a oclusão de um grande vaso resulta em infarto córtico-subcortical, com início abrupto, comprometimentos neurológico focal e cognitivo, que pode evoluir com declínio cognitivo gradual, acompanhado de depressão e desenvolvimento de DV cortical. A hemorragia subaracnóidea pode resultar em lesão isquêmica devido a vasoespasma.⁵¹

As artérias cerebrais acometidas por aterosclerose e estenoses de graus variáveis causam isquemia distal com comprometimento no córtex cerebral e também em regiões subcorticais.

Pequenos infartos, porém, localizados estrategicamente em áreas corticais como hipocampo, podem causar CCV de instalação abrupta.

Os infartos cerebrais múltiplos em áreas corticais e subcorticais devido a infartos recorrentes, como naqueles de origem cardioembólica na FA crônica, ocasionam quadros neurológicos localizados, CCV e alterações de comportamento.

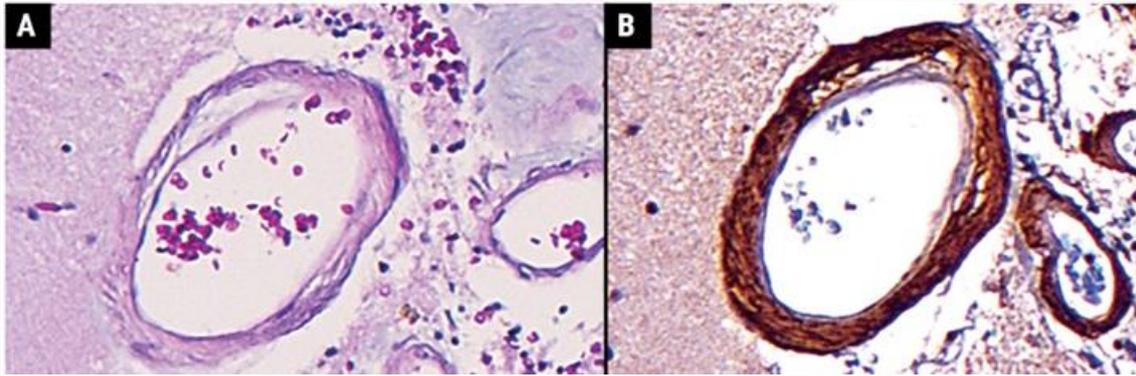


Ilustração 13: Alterações na Angiopatia Amiloide Crônica (AAC). A: Espessamento da parede com depósito de material eosinofílico; B: Depósito de proteína beta-amiloide na parede do vaso

Fonte: Biobanco para Estudos em Envelhecimento. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

3.3. Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH) e CCV

O AVCH pode ser decorrente de hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia subaracnóidea e AAC. O principal fator de risco para AVCH é a HAS.⁴⁹

A AAC é causada por acúmulo de proteína β -amiloide na camada média e adventícia de pequenas artérias e arteríolas encefálicas e leptomeninges com enfraquecimento da parede do vaso e aumento do risco de hemorragias. Pequenas hemorragias e micro-hemorragias corticais são frequentemente associadas à AAC cerebral (Ilustração13).

3.4 DVXDA

A exposição a fatores de risco cardiovasculares e a redução do fluxo sanguíneo cerebral como na DPV podem levar a lesões degenerativas cerebrais e aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento também de DA, alterando a autorregulação e a reatividade microvascular cerebral com comprometimento da barreira hematoencefálica e acúmulo de substância beta-amiloide produzida pelos neurônios corticais⁴⁴(Ilustração 14).

O diagnóstico diferencial de demência requer a constatação da deterioração ou do declínio cognitivo em relação à condição prévia do indivíduo. O diagnóstico etiológico baseia-se em exames laboratoriais, de neuroimagem e estudo do perfil neuropsicológico.⁴³

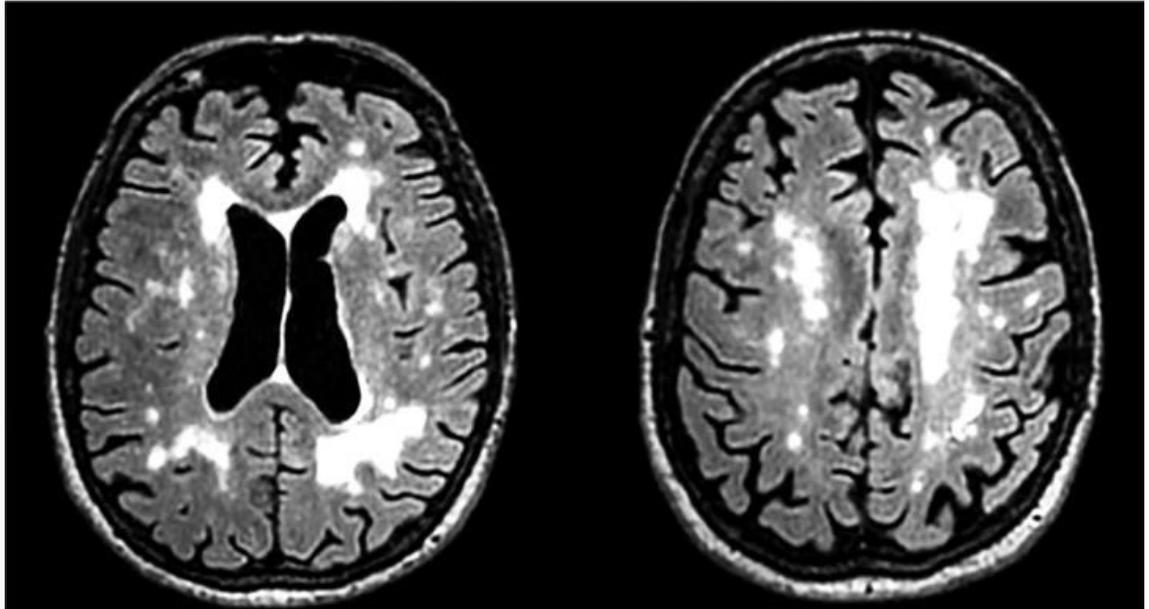


Ilustração 14: Alterações na DV na Ressonância Magnética de encéfalo.

Fonte: Lopes BNA, Rico BMH, Rodriguez RD, Suemoto CK. Demência Vascular. In: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia.

OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre o índice de calcificação cardíaca com declínio cognitivo em octogenários livres de doença cerebrovascular manifesta.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar as características clínicas de pacientes de acordo com a presença de declínio cognitivo avaliado pelo MEEM.

Comparar cada componente do escore de cálcio cardíaco: anel mitral, valva aórtica, raiz aórtica e músculos papilares e o escore total entre os participantes com e sem declínio cognitivo.

Comparar de forma exploratória características da ressonância de crânio previamente associadas a DV de acordo com a presença ou ausência de declínio cognitivo.

Correlacionar cada componente do escore de cálcio cardíaco: anel mitral, valva aórtica, raiz aórtica e músculos papilares e o escore total com a pontuação obtida pelos participantes no MEEM como variável contínua.

MÉTODOS

Análise transversal de estudo observacional coorte de avaliação da prevalência de fatores de risco e de desenvolvimento de doença aterosclerótica em pacientes com oitenta anos ou mais livres de doença cerebrovascular manifesta no início do seguimento (Prevalence of cardiovascular Risk and Disease in the Elderly-Estudo PRIDE).

1. Captação dos participantes

Os indivíduos que procuraram espontaneamente o Biocórdios Instituto de Cardiologia (Brasília/Distrito Federal) com idade igual ou maior que 80 anos e que eram elegíveis foram informados do estudo e só participaram após obtido o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, atendendo as exigências éticas e científicas fundamentais do Conselho Nacional de Saúde. Além da consulta médica estruturada, foi realizada a avaliação cognitiva através do MEEM para todos os pacientes.

Após aplicação dos questionários, um exame físico detalhado incluiu: medida da frequência cardíaca e pressão arterial com esfigmomanômetro oscilométrico, calibrado e certificado pelo INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia); medida da circunferência abdominal em centímetros, peso em Kg e altura em metro em escala padronizada e balança digital com precisão de 0,5 kg.

Todos os pacientes selecionados realizaram eletrocardiograma, ETT bidimensional, ecocolor Doppler de artérias carótidas e vertebrais, exames laboratoriais com perfil lipídico e hemograma. A ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio foi realizada em uma parcela apenas dos pacientes de acordo com a disponibilidade dos pacientes para agendamento, de forma não aleatória.

2. Critérios de Inclusão

Oitenta anos ou mais e ausência de doença cerebrovascular manifesta.

3. Critérios de Exclusão

Na nossa pesquisa foram excluídas as doenças cerebrovasculares manifestas como os AVCI, AVCH e doença carotídea obstrutiva com necessidade de revascularização pela sua identificação mais clara na história clínica do paciente, o que já é capaz de alertar para a possível existência de comprometimento cognitivo leve ou DV; estenose valvar aórtica significativa (velocidade transvalvar aórtica > 2,5 m/s), prolapso valvar mitral, doença autoimune, neoplasias de qualquer tipo atuais ou passadas ainda não consideradas curadas, doença pulmonar obstrutiva sintomática ou assintomática grave, uso contínuo de corticoides ou anti-inflamatórios não hormonais, doença renal crônica grave (clearance de creatinina menor que 25 mL/min/1.73m²), infecções crônicas ou recorrentes, hepatopatias definidas por alterações de provas bioquímicas e ou funcionais hepáticas ou exames de imagem compatíveis com hepatopatia grave ou insuficiência cardíaca (fração de ejeção abaixo de 50%).

Foram excluídos também pacientes com demência de qualquer tipo com diagnóstico previamente estabelecido. Avaliamos, então, a doença microvascular cerebral e as formas mistas associadas ao declínio cognitivo nos muito idosos por ser forma de apresentação da doença cerebrovascular que passa despercebida na prática clínica, acontecendo de forma progressiva ao longo do tempo. Assim, a identificação de fatores causais ou marcadores associados ao desenvolvimento do comprometimento cognitivo leve poderia permitir intervenções precoces com intuito de parar ou desacelerar o curso natural desse comprometimento cerebrovascular.

Especificamente para esse projeto do índice de cálcio cardíaco avaliado pelo ETT, foram feitas análises em conjunto com avaliação da presença de declínio cognitivo por meio do MEEM e RNM de crânio.

4. Avaliação ecocardiográfica

Foram obtidos 255 exames de ETT bidimensional através do equipamento GE Vivid S6, no período de fevereiro de 2017 a março de 2020, com enfoque no índice de cálcio cardíaco, que foi calculado conforme o escore semi-quantitativo de Gaibazzi.²³ Este escore envolve a análise das calcificações cardíacas presentes na valva aórtica, anel mitral, músculos papilares e raiz aórtica (Tabela 1). Foi realizada avaliação retrospectiva dos exames realizados até 1 ano da inclusão presentes em prontuários pelo mesmo examinador, cego para os resultados de avaliação clínica e outros exames.

A esclerose valvar aórtica é definida como áreas focais de aumento da ecogenicidade e espessamento de suas válvulas na ausência de estenose aórtica (velocidade transvalvar < 2,5 m/s). Cada válvula aórtica é graduada de acordo com o espessamento da válvula e com os depósitos de cálcio; o maior escore dado para determinada válvula é designado como o grau geral da esclerose valvar aórtica numa escala de 0 (normal: espessura menor que 2 mm), 1 (discreta: espessura maior que 2 mm ou hiperrefringência focal ou difusa), 2 (moderada: espessura maior que 4 mm ou hiperrefringência acentuada) e 3 (importante: espessura maior que 6 mm ou hiperrefringência acentuada).

A calcificação do anel mitral é definida como aumento da intensidade de brilho na imagem bidimensional obtida pelo ETT localizada na junção entre o sulco atrioventricular e a cúspide posterior da valva mitral, pela medida da espessura anteroposterior em projeção paraesternal de eixo curto e graduada numa escala de 0 (normal: ausente), 1 (discreta: espessura menor que 5 mm), 2 (moderada: espessura entre 5-10 mm) e 3 (importante: espessura maior que 10 mm).

A calcificação do músculo papilar é definida como uma hiperrefringência da cabeça de um ou ambos os músculos papilares.

A calcificação da raiz aórtica é definida como a presença de uma área focal ou difusa de hiperrefringência e espessamento do anel aórtico na janela paraesternal no eixo curto.

Tanto a calcificação do músculo papilar e da raiz aórtica são pontuados com 1 (presença de calcificação) e 0 (ausência de calcificação).

O escore final é a soma de todos os depósitos de cálcio identificados em uma faixa de 0 (nenhum cálcio visível) a 8 (extensos depósitos cardíacos de cálcio e depósitos na raiz aórtica).

Tabela 1: Sistema de graduação ecocardiográfica de calcificação cardíaca e na raiz aórtica (adaptado de Gaibazzi et al.)

Grau	Cálcio no músculo papilar	Cálcio no anel mitral	Esclerose valvar aórtica	Cálcio na raiz aórtica
0	Ausente	Ausente	Ausente (espessura da cúspide < 2 mm)	Ausente
1	Presente	Leve (< 5 mm)	Leve (espessura da cúspide > 2 mm ou hiper-refringência focal ou difusa)	Presente
2	-	Moderado (5-10 mm)	Moderado (espessura da cúspide > 4 mm e/ ou hiper-refringência acentuada)	-
3	-	Importante (> 10 mm)	Severo (espessura da cúspide > 6 mm e/ ou hiper-refringência acentuada)	-

Todos os pacientes realizaram exame de ecocolor Doppler de artérias carótidas e vertebrais. Embora ofereça informações úteis quanto a perfusão sanguínea cerebral através dos achados de placas ateroscleróticas, estenoses e a medida da espessura médio-intimal, que pode sinalizar patologia vascular incipiente, para o presente trabalho a ultrassonografia das artérias carótidas e vertebrais foi utilizado somente para exclusão daqueles com estenoses significativas (superiores a 50%) ou previamente revascularizados.

5. Avaliação Neurorradiológica

Foram realizados exames de RNM de crânio sem contraste, nas incidências T1, T2 e FLAIR para informações anatômicas e a presença de infartos estratégicos, múltiplas lacunas, hiperintensidade da substância branca, micro hemorragias e espaços perivasculares proeminentes e atrofia cortical compatíveis com demência vascular pelo aparelho GE 1,6 Tesla.

Os exames foram posteriormente avaliados e laudados por um mesmo radiologista. De acordo com os dados encontrados no exame de imagem, os mesmos foram classificados de acordo com a Escala de Fazekas, que é um escore utilizado para quantificar o grau de lesões hiperintensas (periventriculares, substância branca profunda e núcleos profundos de substância cinzenta) em T2 visíveis na substância branca sugestivas com demência vascular. O grau de lesões hiperintensas em T2 visíveis na substância branca: 0= Ausente; 1= Focos esparsos menores que 10 mm. Áreas de lesões confluentes menores que 20 mm em diâmetro; 2= Confluência inicial: lesões únicas entre 10 e 20 mm e áreas de lesões agrupadas com mais de 20 mm de

diâmetro;3= Confluência importante: amplas áreas de confluência com lesões únicas maiores que 20 mm de diâmetro. Lesões em substância branca em indivíduos com mais de 75 anos associam-se à etiologia vascular e são preditoras de CCV.⁵²

Para a análise da atrofia cerebral foi utilizado o escore de Koedan, o qual possibilita a análise visual da atrofia parietal cerebral na RNM, sendo útil na avaliação de pacientes com suspeita de declínio cognitivo. A avaliação é feita em três planos: sagital, coronal e axial com graduação de 0 a 3. Grau 0: sulcos próximos, sem atrofia parietal; grau 1: leve alargamento dos sulcos e leve atrofia dos giros; grau 2: alargamento substancial dos sulcos e atrofia substancial dos giros e grau 3: marcado alargamento dos sulcos e atrofia importante dos giros.⁵³

Dessa forma, a presença de atrofia, tanto generalizada quanto do lobo medial temporal ou hipocampal, também associa-se à demência, e seu desenvolvimento possivelmente tem contribuição vascular.⁵⁴ Atrofia hipocampal constitui-se em marcador precoce da DA e a presença de infartos corticais, subcorticais e de lesões da substância branca são comuns na DV.⁵⁵

A RNM é sensível para detecção de micro-hemorragias, que se apresentam como pequenas lesões hipointensas com diâmetros entre 2-5 mm, podendo alcançar até 10 mm, com imagens obtidas preferencialmente através de Gradiente eco em T2. Localizam-se comumente na junção córtico-subcortical, substância cinzenta profunda, substância branca nos hemisférios cerebrais, tronco cerebral, cerebelo e frequentemente associam-se à DPV, AAC e declínio cognitivo.

A neuroimagem tem, portanto, papel fundamental na avaliação de pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo, pois proporciona informações cerebrais tanto estruturais quanto funcionais.

6. Mini Exame do Estado Mental

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é um instrumento de triagem e de avaliação cognitiva global. Sua sensibilidade aumenta quando é considerado um declínio do escore no decorrer do tempo. O MEEM foi submetido a validações em nosso meio, devendo ser aplicado considerando a escolaridade e a idade.⁵⁶

O MEEM fornece informações sobre orientação temporal, orientação espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual. É composto por questões agrupadas em 7 categorias com o objetivo de avaliar os domínios cognitivos de orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo

(5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total de 30 pontos.

O presente estudo definiu declínio cognitivo por meio do MEEM utilizando ponto de corte ajustado para idosos e validado na população brasileira, sendo considerado ponto de corte de 23/24 para idosos com escolaridade formal (mais de 2 anos completos de estudos) e 19/20 para idosos sem escolaridade formal. Quando não puderam recordar os anos de estudo, o último ponto de corte foi utilizado.

7. Teste do Desenho do Relógio (TDR)

O TDR é uma triagem inicial de uma investigação que permite avaliar diversas funções neuropsicológicas e rastreio cognitivo. O examinador solicita ao paciente que desenhe um relógio numerado de 1 a 12 numa folha de papel em branco. Em seguida, pede que desenhe os ponteiros indicando um determinado horário, sem limite de tempo para que o paciente realize a tarefa. Os horários determinados geralmente são 11h10, 8h20 ou 3h.

Ao término da tarefa, pode-se avaliar a compreensão verbal, a memória de curto-prazo e a função executiva. Para desenhar um relógio, o idoso precisa compreender o que foi pedido, lembrar da figura de um relógio, planejar o desenho e executá-lo corretamente. São avaliadas: a ordem de execução do desenho, sua aparência geral, suas proporções, as assimetrias entre os numerais, a ordem dos números e o espaçamento entre eles e a colocação dos ponteiros.⁵⁷

8. Análise dos Dados

Correlação entre escore de cálculo cardíaco obtido pelo ETT e o MEEM. Comparação por teste T de student da média de escore de cálculo entre paciente com declínio cognitivo ou não.

Análise multivariada por regressão logística com presença de declínio cognitivo como variável de desfecho.

RESULTADOS

Inicialmente, foram recrutados 400 pacientes para entrevista inicial do Estudo PRIDE. Desses, 12 foram excluídos: 06 por doença cerebrovascular manifesta, 02 por recusa em participar, 02 por neoplasia ativa, 01 por hepatopatia grave e 01 por doença pulmonar obstrutiva grave. Foram selecionados, então, 388 participantes do Estudo PRIDE para a nossa pesquisa, dos quais 113 foram excluídos por exames de ETT indisponíveis, 13 por não realizarem o teste do MEEM na data previamente estabelecida, 05 por presença de prótese valvar cardíaca e 02 por avaliação inviável devido à baixa qualidade das imagens do ETT. Assim, 255 indivíduos foram analisados para a dissertação. Desses, em 52 idosos houve a presença de declínio cognitivo e em 203, ausência de declínio cognitivo. A RNM de crânio foi realizada em um subgrupo de 74 pacientes (Figura 1).

A mediana de idade dos indivíduos arrolados foi de 83 anos, composta de 61% do sexo feminino e presença de declínio cognitivo em 52 indivíduos (20,4% dos participantes). Quando comparados os grupos de pacientes divididos quanto a presença de declínio cognitivo, só houve diferença na variável tempo de estudo, com mediana de 8 anos de estudo no grupo com declínio cognitivo e 12 anos no grupo sem declínio cognitivo. Não houve diferença entre os grupos quanto a pressão arterial, índice de massa corporal, HDL-c, LDL-c, uso de estatina, sexo e tabagismo (Tabela 2).

Em relação à comparação de características de imagem de pacientes de acordo com presença de declínio cognitivo, a pontuação de calcificação do anel mitral, esclerose de valvar aórtica e o escore total de calcificação cardíaca foram maiores no grupo com declínio cognitivo quanto comparados com aqueles sem declínio, em análise univariada. Os outros componentes do escore não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos (Tabela 3).

Quando analisado o escore de MEEM como variável contínua, a calcificação do anel mitral correlacionou-se de forma estatisticamente significativa e inversa à pontuação obtida no MEEM tanto no modelo sem ajuste ($p=0,024$), quanto no modelo de regressão linear ajustado para a idade, sexo e tempo de estudo ($p=0,033$) e no modelo ajustado para idade, sexo, tempo de estudo, esclerose valvar aórtica e escore total de calcificação ($p=0,033$). Foram analisadas as variáveis independentes escore total de cálcio e esclerose valvar aórtica em modelos multivariados, os quais não se correlacionaram à pontuação do MEEM característica de declínio cognitivo. (Tabela 4). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às variáveis da RNM de crânio.

Como análise exploratória, avaliamos a associação do escore de calcificação cardíaca e seus componentes com variáveis da RNM de crânio descritas na literatura como preditoras de demência vascular: presença de micro-hemorragias, escore de Fazekas, escore de Koedam, atrofia medial temporal e atrofia cortical global. Quando comparadas às médias da pontuação da calcificação do anel mitral entre os grupos com presença ou ausência de micro-hemorragias na RNM de crânio, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($0,9 \pm 0,8$ v.s $2,0 \pm 0,0$, $p = 0,02$). Já a média do escore total de calcificação cardíaca e seus outros componentes, não foi diferente entre os grupos divididos quanto a micro-hemorragias; quando utilizada a análise de correlação univariada de Pearson, não houve correlação da calcificação do anel mitral com nenhuma das outras variáveis da RNM de crânio. Pelo n restrito nos subgrupos, optamos por não progredir com análises multivariadas.

O TDR permite avaliar, principalmente, a função executiva e a habilidade visuoespacial e correlaciona-se com os resultados do MEEM.⁵⁸ No nosso estudo, a coleta de dados para o TDR foi feita por estudantes de medicina, embora treinados e supervisionados pelo pesquisador responsável, não elimina a possibilidade de erros, e por achados de inconsistências nos resultados obtidos, resolvemos não prosseguir na análise dos dados.

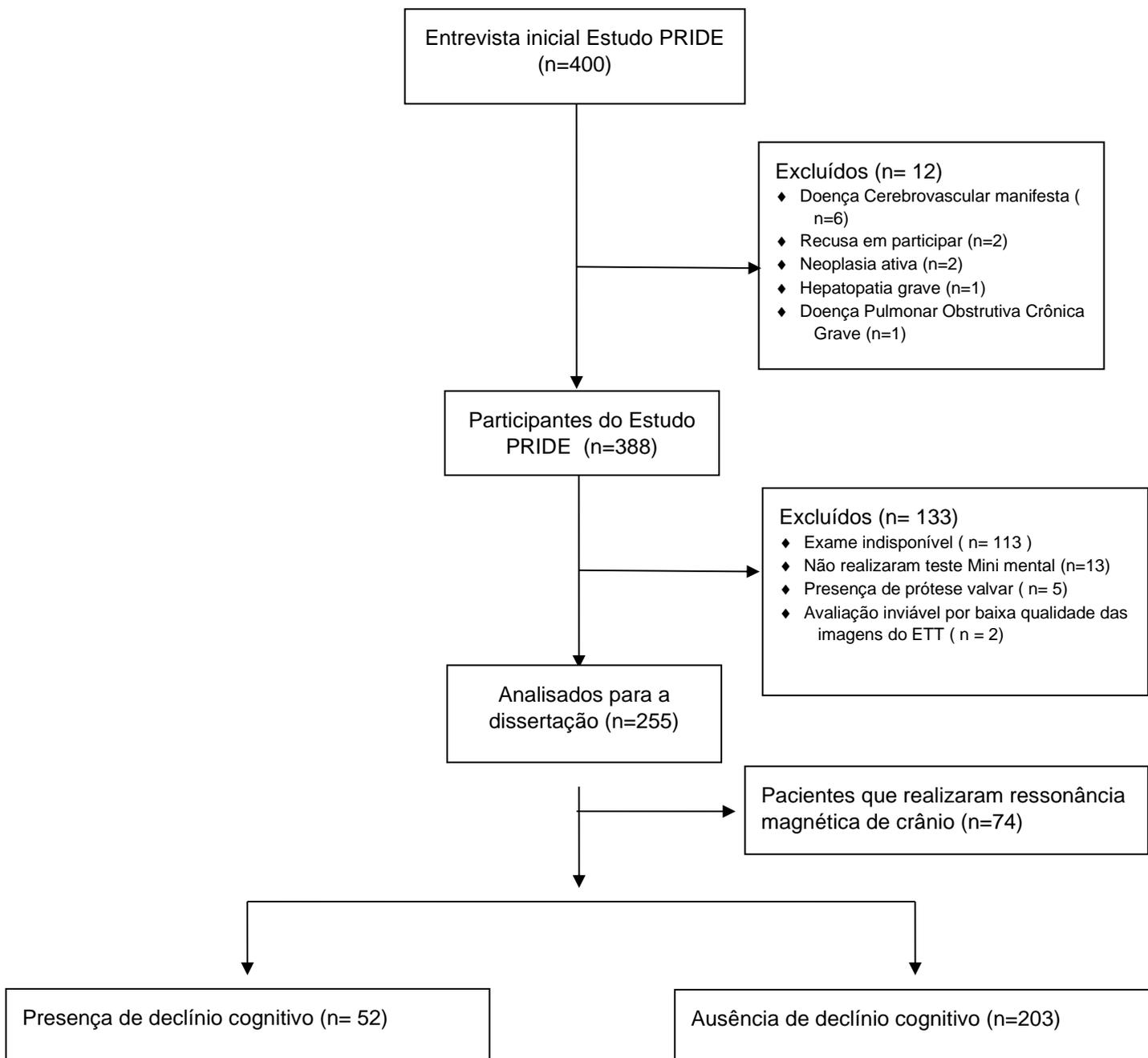


Figura 1: Diagrama de fluxo de pacientes incluídos na dissertação.

Tabela 2: Comparação de características clínicas de pacientes de acordo com a presença de declínio cognitivo avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

	Ausência de declínio cognitivo (n= 203)	Presença de declínio cognitivo (n=52)	p
Idade, anos	82 [80-86]	83 [80-86]	0,43
Sexo Feminino, n (%)	121 (60)	35 (68)	0,35
Tempo de estudo, anos	12 [10-16]	8 [5-11]	<0,01
Tabagismo, n (%)			0,10
Atual	3 (2)	2 (4)	
Pregresso	70 (36)	11 (21)	
Nunca	122 (63)	39 (75)	
IMC, kg/m ²	27,2 ± 4,5	26,6 ± 3,9	0,34
HDL Colesterol, mg/dl	54 ± 12	53 ± 10	0,60
LDL Colesterol, mg/dl	87 ± 35	86 ± 37	0,87
Uso de estatina, n (%)	120 (59)	31 (60)	1,00
Pressão Sistólica, mmHg	136 ± 17	138 ± 18	0,53
Pressão Diastólica, mmHg	73 ± 12	73 ± 11	0,82
MEEM, pontos	28 [26 -29]	21 [18 – 22]	<0,01

Variáveis categóricas: Número (%) Variáveis de distribuição normal: média ± desvio padrão
Variáveis de distribuição não-normal: mediana (intervalo interquartil).

Tabela 3: Comparação de características de imagem de pacientes de acordo com a presença de declínio cognitivo.

	Ausência de declínio cognitivo	Presença de declínio cognitivo	p
Ecocardiograma	(n= 203)	(n=52)	
Calcificação do anel mitral, pontos	0,9 ± 0,7	1,2 ± 0,7	0,035
Calcificação da raiz da aorta, pontos	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,23
Calcificação dos músculos papilares, pontos	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,4	0,44
Esclerose de valva aórtica, pontos	1,1 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,023
Escore total de calcificação cardíaca, pontos	3,1 ± 1,5	3,6 ± 1,6	0,049
Espessura do anel mitral, mm	3,4 ± 1,6	3,8 ± 1,7	0,16
Espessura da valva aórtica, mm	3,5 ± 1,4	3,8 ± 1,6	0,15
	Ausência de declínio cognitivo	Presença de declínio cognitivo	
Ressonância de crânio	(n= 61)	(n=13)	
Presença de micro sangramentos, n (%)	1 (2)	2 (15)	0,08
Escore de Fazekas, pontos	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,9	0,55
Escore de Koedam, pontos	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,6	0,60
Atrofia medial temporal pontos	1,4 ± 0,8	1,5 ± 1,1	0,58
Atrofia cortical global, pontos	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,78

Variáveis categóricas: Número (%) Variáveis de distribuição normal: média ± desvio padrão
 Variáveis de distribuição não-normal: mediana (intervalo interquartil).

Tabela 4: Regressão linear multivariada tendo como variável dependente o escore do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) em todos os modelos.

	B	Erro B	β	ρ
Variável independente: escore total de calcificação cardíaca				
Modelo 1	-0,22	0,17	-,08	0,19
Modelo 2	-0,20	0,16	-1,3	0,20
Variável independente: esclerose da valva aórtica				
Modelo 1	-0,33	0,43	-,05	0,44
Modelo 2	-0,39	0,40	-,98	0,33
Variável independente: calcificação do anel mitral				
Modelo 1	-0,81	0,35	-,14	0,024
Modelo 2	-0,71	0,33	-,13	0,033
Modelo Final	-1,3	0,61	-,23	0,033

Modelo 1 sem ajuste; modelo 2 ajustado para idade, sexo, tempo de estudo; modelo final, com variável independente calcificação do anel mitral, ajustado para idade, sexo, tempo de estudo, esclerose da valva aórtica e escore total de calcificação.

DISCUSSÃO

A calcificação do anel mitral revelou associação independente com declínio cognitivo nos muito idosos. A presença de calcificação no anel mitral correlacionou-se de forma indireta com a pontuação obtida no MEEM, uma vez que a presença de cálcio no anel mitral conferiu uma menor pontuação no MEEM, o que representa maior prejuízo cognitivo nos idosos. Além disso, aqueles indivíduos triados como portadores de declínio cognitivo por ponto de corte estabelecido para idosos no MEEM apresentaram maior pontuação de calcificação do anel mitral do que aqueles indivíduos sem evidência de declínio cognitivo pelo MEEM. Dados da literatura corroboram a presença de calcificação do anel mitral como um preditor forte e independente de infarto do miocárdio, falência cardíaca, arritmia cardíaca e morte súbita.³¹ Ao contrário do reconhecimento de que o aumento do volume do átrio esquerdo e a hipertrofia ventricular esquerda são um indicativo de gravidade e duração da HAS, por exemplo, a relevância clínica da calcificação do anel mitral permanece pouco valorizada.

Entretanto, em nossa amostra, a esclerose valvar aórtica, a calcificação dos músculos papilares e da raiz aórtica, bem como o escore total do índice de calcificação cardíaca obtido pela ETT bidimensional, não se correlacionaram de forma independente com o declínio cognitivo nos muito idosos. De fato, um estudo demonstrou que portadores de calcificação do anel mitral apresentam um perfil cardiovascular, renal, metabólico e funcional pior que aqueles com calcificação da raiz da aorta ou esclerose valvar aórtica.⁵⁹

Assim como demonstrado em outros estudos, a calcificação do anel mitral tem alta prevalência entre os idosos. As alterações crônico-degenerativas da idade, a aterosclerose e o DCVasc têm maior prevalência nos muito idosos, o que condiz com a nossa amostra de octogenários. Sugerimos a hipótese de que a estrutura histológica da porção posterior do anel mitral composta predominantemente de músculo liso, o qual desempenha papel decisivo no processo de aterogênese através da expressão de moléculas de adesão, citocinas, proteínas morfogênicas ósseas, apoptose e morte celular, resultando em mineralização e calcificação aterosclerótica, estaria fortemente relacionada à aterosclerose vascular sistêmica e suas implicações como o CCV, ao contrário da esclerose valvar aórtica e calcificação da raiz aórtica, mais associadas às sobrecargas hemodinâmicas impostas ao sistema cardiovascular e aos processos degenerativos concernentes à idade.

Um aspecto que sustenta ser a aterosclerose uma etiologia comum entre as calcificações coronárias, esclerose valvar aórtica e calcificação do anel mitral é a aparência similar nas superfícies das três estruturas antes do aparecimento de depósitos de cálcio. Nos indivíduos jovens, nas lesões iniciais ocorrem deposição de células espumosas e aparecimento das estrias gordurosas no endotélio das artérias coronárias, na superfície ventricular da cúspide mitral posterior e na face aórtica das válvulas aórticas com acúmulo lipídico e posterior deposição de cálcio nessas estruturas em indivíduos mais idosos.¹⁶

Em uma análise de um subgrupo do Framingham Heart Study, riscos de doenças cardiovasculares, morte cardiovascular e todas as causas de morte foi encontrado um aumento de 10% por 1 mm de aumento na espessura da calcificação do anel mitral. Nesse estudo, as imagens ecocardiográficas para análise da calcificação do anel mitral foram obtidas através da técnica do Modo M, que tem menor acurácia para análise das deposições de cálcio no anel mitral e mesmo assim, mostrou-se adequada em correlacionar o grau de calcificação com desfechos cardiovasculares desfavoráveis.³¹

No Northern Manhattan Study, o aumento de evento cardiovascular estava diretamente relacionado à magnitude da calcificação do anel mitral ao invés de apenas a sua presença.⁶⁰

Vale ressaltar que o paciente portador de calcificação do anel mitral é de difícil manejo com risco elevado de complicações nas intervenções cirúrgicas de troca valvar ou nos procedimentos percutâneos para tratamento das disfunções da valva mitral.

A calcificação do anel mitral dificulta a análise ecocardiográfica quanto a estimativa da área valvar mitral. Naqueles com calcificação do anel mitral, a análise ecocardiográfica deverá utilizar a equação de continuidade para medida da área valvar, não ausência de insuficiência mitral ou aórtica de grau maior que discreto. Por outro lado, a análise através do Doppler utilizando o tempo de meia-pressão (PHT) superestima a área valvar. A planimetria pelo ecocardiograma, tanto bi quanto tridimensional, tem menos acurácia devido a formação de sombra acústica posterior.⁶¹

Como limitação, a avaliação pelo ETT das calcificações das estruturas cardíacas pode ter sido influenciada em nosso trabalho com o ajuste inadequado de ganho do ecocardiógrafo, presença de sombra acústica posterior produzida pelas lesões calcíficas, frequência do transdutor, reverberações, artefatos, alterações da caixa torácica inerentes à faixa etária de nossa amostra, somado ao fato de que o ETT possui relativa baixa especificidade em distinguir entre calcificação e deposição de colágeno. Ressaltamos, também, que nem todos os exames foram obtidos por um mesmo

examinador, embora todos os exames tenham sido revisados por um observador único, o que pode ter contribuído nos achados referentes à espessura do anel mitral, por exemplo.

Outra limitação quanto à análise de calcificação nas estruturas cardíacas é a relativa subjetividade na quantificação dos depósitos de cálcio cardíaco através da ecocardiografia bidimensional. Porém, a ETT bidimensional é um meio satisfatório e facilmente disponível para a análise das calcificações cardíacas, embora não haja uma normatização quanto ao modo de mensurar o cálcio cardíaco. Contudo, a análise do anel mitral através da ETT bidimensional é examinador-dependente, pois é necessário um adequado alinhamento dos planos na aquisição das imagens e não permite uma análise integral por causa da complexa estrutura não planar do anel mitral. Por outro lado, a análise através da ecocardiografia tridimensional permite melhor definição de imagem possibilitando medidas da variação em tempo real dos diâmetros do anel mitral ao longo do ciclo cardíaco, melhor caracterização da calcificação do anel mitral e extensão da calcificação para as cúspides mitrais, demonstração da relação mitro-aórtica e caracterização do comprometimento calcífico na porção anterior do anel mitral, de mais difícil obtenção através da técnica bidimensional, não sendo dependente de presunções geométricas, porém a um custo mais elevado, ainda não disponível largamente em nosso meio e necessidade de softwares desenvolvidos especialmente para sua análise.

Há aumento da prevalência de esclerose valvar aórtica com a idade que é considerada um marcador de mudanças degenerativas do envelhecimento, resultado do estresse hemodinâmico valvar.

Embora vários estudos mostrem uma ligação entre a esclerose valvar aórtica e fatores de risco para aterosclerose e morbidade cardiovascular, os dados ainda são controversos. Um estudo de 2015 buscou determinar a associação entre presença ou ausência de esclerose valvar aórtica e fatores de risco cardiovasculares, extensão da DAC e severidade das lesões coronarianas. A idade foi o único fator preditor independente de esclerose valvar aórtica, mostrando que ela é provavelmente um marcador benigno de alterações degenerativas senis, nesse estudo.⁶²

Como descrevemos, a prevalência de calcificação do anel mitral e esclerose valvar aórtica aumentam com a idade e frequentemente as condições coexistem.⁶³ Portanto, a questão que surge é se as calcificações valvares são resultantes de aumento do estresse valvar (como no caso da hipertensão), uma expressão mais generalizada de aterosclerose ou reflete um processo degenerativo primário, progredindo com o avançar da idade. A calcificação das valvas cardíacas é mais frequente no lado esquerdo envolvendo as valvas mitral e aórtica. Entretanto, apenas a questão

hemodinâmica não explica a razão para tal achado. Em vez disso, dados indicam que há um ambiente pró-inflamatório pronunciado nos tecidos das valvas cardíacas do lado esquerdo e isto poderia ser responsável pelo incremento nas calcificações valvares.⁶⁴ Essas informações corroboram a menor tendência de calcificação das válvulas pulmonares na cirurgia de Ross.

Em um estudo comparativo de achados cardíacos em necrópsia envolvendo 391 octogenários (80%), 93 nonagenários (19%) e 6 centenários (1%) mostrou depósitos calcíficos no coração em 91% das amostras, sendo que em 81% localizavam-se nas placas ateroscleróticas coronarianas, 47% nas válvulas aórticas, 39% no anel mitral e 17% em 1 ou ambos os músculos papilares. A frequência de condições cardíacas causando morte reduziu-se com o incremento da idade nesses grupos (51%, 32% e 0%, respectivamente) e a frequência de mortes não cardíacas (AVC, ruptura de aneurisma de aorta abdominal e complicações da doença obstrutiva arterial periférica) e não vascular (câncer e infecção, principalmente pneumonia) foi de 36%, 47% e 100%, respectivamente, entre octogenários, nonagenários e centenários.⁶⁵

A avaliação cognitiva de nossa amostra foi avaliada através do MEEM que é um instrumento importante de triagem e de avaliação cognitiva global. O MEEM foi submetido a diversas validações no nosso meio e em sua aplicação consideram-se ajustes quanto a escolaridade e a idade. Dados relacionados ao índice de escolaridade da nossa amostra demonstram predominância de ensino superior completo, 34,8% da amostra, e de ensino médio completo 26,9% dos entrevistados, em dissonância com o panorama do cenário brasileiro atual, que pelos dados do IBGE, 31,8% da população apresentam ensino fundamental incompleto e 22,46% apresentam ensino médio completo ou equivalente, sendo apenas cerca de 11% da população do país com ensino superior completo.

Associadas às altas taxas de escolaridade houve altos níveis de renda per capita, sendo a renda individual estimada em 5000 reais mensais. Também dissonante da realidade brasileira, em que a renda média per capita média estimada da população Brasileira pelo IBGE em 2018 era de R\$ 1.373, ressalta-se que o Distrito Federal tem a maior renda per capita do país estimada em R\$ 2460 para o mesmo ano e ainda assim, a renda per capita dos idosos analisados supera a renda média da população local do Distrito Federal. É possível que a localização regional onde a pesquisa foi realizada, centro da capital do Brasil, selecionou de forma não intencional a população idosa mais abastada e com maior nível de escolaridade.

Uma limitação do nosso estudo foi a utilização apenas do MEEM para avaliação da disfunção cognitiva. Embora seja um instrumento prático e útil na detecção de comprometimento cognitivo e nas avaliações dos déficits cognitivos encontrados na

DV, em especial nos domínios de atenção, velocidade de processamento de informação e função executiva, outros testes mais sensíveis para detecção de DVAsc não foram realizados como o MoCA (Avaliação Cognitiva de Montreal) e o VADAS-cog (Escala de Avaliação em demência Vascular).

Um escore não utilizado foi o escore isquêmico de Hachinski que é empregado para diferenciar demência por múltiplos infartos (DV cortical) das causas degenerativas.⁶⁶ Embora menos útil para o presente estudo, pois é menos sensível na detecção de DV subcortical, poderia informar a contribuição vascular nos quadros de declínio cognitivo misto, pois a associação de DA e DV nos muito idosos é frequente e a presença de somente demência vascular diminui nessa faixa etária (10% dos casos).

As micro-hemorragias cerebrais estão presentes em até 65% dos pacientes com declínio cognitivo vascular e aparecem como áreas pequenas (< 10 mm), arredondadas e com perda do sinal na RM, decorrentes do depósito de ferro no tecido cerebral e, geralmente, estão relacionadas à AAC nas junções córtico-subcorticais.⁶⁷

Em nosso estudo a pontuação da calcificação do anel mitral obteve correlação estatisticamente significativa com presença de micro-hemorragias na RM de crânio. Em contrapartida, a média do escore total de calcificação cardíaca, a esclerose valvar aórtica, a calcificação dos músculos papilares e a calcificação da raiz aórtica não estiveram relacionadas às micro-hemorragias. Contudo, a presença de calcificação do anel mitral não se correlacionou com as outras variáveis da RNM de crânio. Pelo n restrito nos subgrupos, optamos por não progredir com análises multivariadas.

Em nossa amostra, apenas a calcificação dos músculos papilares correlacionou-se aos achados da RNM preditivos de demência através do escore de Fazekas, o que pode tratar-se de um viés de confusão, já que, como exposto acima, apenas 77 indivíduos do estudo realizaram exame de RM cerebral. No entanto, a calcificação dos músculos papilares pode estar associada ao processo de aterosclerose que é responsável pelas lesões subcorticais avaliadas pelo escore de Fazekas, com alta prevalência nos indivíduos idosos.

O CCV é decorrente de um grupo diverso de síndromes com grande heterogeneidade fisiopatológica. A incorporação da ETT à avaliação complementar na rotina clínica, possibilita a identificação precoce de calcificações cardíacas; nos portadores de fatores de risco e comorbidades cardiovasculares como HAS, DM, DLP, FA e achados concomitantes de calcificações cardíacas, é exequível uma investigação cognitiva através de avaliação clínica, aplicação de testes de rastreio cognitivo, avaliação neuropsicológica e exames de neuroimagem. Na eventual presença de declínio cognitivo, a mudança no estilo de vida, a implementação precoce de controle dos fatores de risco cardiovasculares, o estímulo à participação em atividades

socioculturais e intelectuais, o ingresso em programa de reabilitação e treino cognitivos e medidas corretivas para um sono de boa qualidade, reduzem a progressão de doença cerebrovascular e a incidência de DV e melhoram o desempenho cognitivo global.

CONCLUSÃO

A presença de calcificação do anel mitral associou-se de forma independente com declínio cognitivo nesta amostra de octogenários livres de doença cerebrovascular manifesta. O escore total de cálcio, esclerose valvar aórtica, calcificação dos músculos papilares e calcificação da raiz aórtica não se correlacionaram à pontuação do MEEM característica de declínio cognitivo após ajustes para fatores de confusão. A identificação de calcificação do anel mitral é um marcador associado ao desenvolvimento do CCV e poderia permitir intervenções precoces com intuito de postergar o curso natural do comprometimento cerebrovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leite, Bruno de Freitas, Osella, Oscar Francisco Sanchez, Lira Filho EB. *Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular, 2021.*; 2021.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico. Brasil. Rio de Janeiro: IBGE;2010.
3. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(1):1-7. doi:10.1016/j.jalz.2016.07.150
4. Oliveira SG, Gotto JRF, Spaziani AO, et al. Doenças do aparelho circulatório no Brasil de acordo com dados do Datasus: um estudo no período de 2013 a 2018. *Brazilian J Heal Rev.* 2020;3(1):832-846. doi:10.34119/bjhrv3n1-066
5. Freitas WM, Carvalho LSF, Moura FA, Sposito AC. Atherosclerotic disease in octogenarians: A challenge for science and clinical practice. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):281-289. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.070
6. Strandberg TE, Pitkälä KH. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2007;369(9570):1328-1329. doi:10.1016/S0140-6736(07)60613-8
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-157. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
8. Neri AL, Yassuda MS, Araújo LF de, et al. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad Saude Publica.* 2013;29(4):778-792. doi:10.1590/s0102-311x2013000800015
9. Sukkriang N, Punsawad C. Comparison of geriatric assessment tools for frailty among community elderly. *Heliyon.* 2020;6(9). doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04797
10. Lopes BNA, Rico BMH, Rodriguez RD, Suemoto CK. Demência vascular. In: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; Cabrera M, Cunha UGV, organizadores. PROGER Programa de Atualização em Geriatria e Gerontologia: Ciclo 7. Porto Alegre: Artmed Panameri v. 2). Demência Vascular.

11. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JAC, et al. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2013;166(5):904-912.
doi:10.1016/j.ahj.2013.08.015
12. Santos VP dos, Pozzan G, Castelli Júnior V, Caffaro RA. Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg: qual a diferença? *J Vasc Bras.* 2021;20:1-8. doi:10.1590/1677-5449.200211
13. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease _ Neurology.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Xavier HT, Izar MC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
15. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: Pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006;99(10):1044-1059.
doi:10.1161/01.RES.0000249379.55535.21
16. Liberman M, Pesaro AEP, Carmo LS, Serrano CV. Vascular calcification: pathophysiology and clinical implications. *Einstein (Sao Paulo).* 2013;11(3):376-382.
17. Roberts WC, Ko JM. Some Observations on Mitral and Aortic Valve Disease. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2008;21(3):282-299.
doi:10.1080/08998280.2008.11928412
18. Rocha C, Sá F De, Cristina A, et al. Correlação entre Índice de Cálcio Cardíaco e Doença Arterial Coronariana. 2017;30(2):136-144.
19. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol.* 1983;51(6):1005-1028. doi:10.1016/S0002-9149(83)80181-7
20. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:1-4. doi:10.1186/1476-7120-5-14
21. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol.* 1986;58(6):572-574. doi:10.1016/0002-9149(86)90045-7
22. Catherine M. Otto e Robert O. Bonow. Valvopatias. In: *Tratado de Doenças*

Cardiovasculares. ; 2013:1502-1565.

23. N. G, C. B, P. F, et al. Cardiac calcium score on 2D echo: correlations with cardiac and coronary calcium at multi-detector computed tomography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:43.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=603624383>
24. Leite de Barros Filho AC, Moreira Dias Romano M. My Approach to the Echocardiographic Assessment of Mitral Annular Calcification: Challenges and Particularities. *ABC Imagem Cardiovasc.* 2022;35(1). doi:10.47593/2675-312X/20223501ecom19
25. Mitral Annular Dynamics in Mitral Annular Calcification_ A Three-Dimensional Imaging Study - Journal of the American Society of Echocardiography.
26. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(17):1934-1941.
doi:10.1016/j.jacc.2015.08.872
27. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012;164(2):163-176. doi:10.1016/j.ahj.2012.05.014
28. França DC de SLBRB de MBEALA de FLMGT. Insuficiencia Valvar Mitral. In: *Ecocardiografia.* ; 2012:272-283.
29. Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113(6):861-866.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552844
30. Silbiger JJ. Mitral Annular Calcification and Calcific Mitral Stenosis: Role of Echocardiography in Hemodynamic Assessment and Management. *J Am Soc Echocardiogr.*
31. Fox CS, Vasan RS, Parise H, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(11):1492-1496.
doi:10.1161/01.CIR.0000058168.26163.BC
32. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: The strong heart study. *Stroke.* 2005;36(12):2533-2537.

doi:10.1161/01.STR.0000190005.09442.ad

33. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853.
doi:10.1161/01.CIR.90.2.844
34. Andrea de Andrade Vilela. Anatomia da Valva Aortica. In: *Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*. ; 2021:287-291.
35. Cabrera M, Cunha UGV. Estenose Aortica na Pessoa Idosa. Published online 2020:31-55.
36. Freeman R V., Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-3326. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738
37. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: Different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):827-834.
doi:10.1016/S0735-1097(01)01422-X
38. Utsunomiya R, Yamamoto H, Kunita E, et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*. Published online 2010.
39. Faggiano A, Santangelo G, Carugo S, Pressman G, Picano E, Faggiano P. Cardiovascular calcification as a marker of increased cardiovascular risk and a surrogate for subclinical atherosclerosis: Role of echocardiography. *J Clin Med*. 2021;10(8). doi:10.3390/jcm10081668
40. Koulaouzidis G, Nicoll R, Macarthur T, Jenkins PJ, Henein MY. Coronary artery calcification correlates with the presence and severity of valve calcification. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5263-5266. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.019
41. Roberts WC, Cohen LS. Left ventricular papillary muscles. Description of the normal and a survey of conditions causing them to be abnormal. *Circulation*. 1972;46(1):138-154. doi:10.1161/01.CIR.46.1.138
42. Kim. Senile Cardiac Calcification Syndrome: A Rare Case of Extensive Calcification of Left Ventricular Papillary Muscle. *Cardiol Res*. 2011;2(3):127-129. doi:10.4021/cr29w

43. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V)*; 2014.
44. Freitas, EV PL. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*.; 2016.
45. Smid J, Nitrini R, Bahia VS, Caramelli P. Caracterização clínica da demência vascular: avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2B):390-393. doi:10.1590/s0004-282x2001000300015
46. Herrera Junior, Emilio; Caramelli, Paulo; Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demencia na cidade de Catanduva, estado de Sao Paulo, Brasil. *Arch clin psychiatry*. 1998;2(25):70-73.
47. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Rodriguez RD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017;14(3):1-22. doi:10.1371/journal.pmed.1002267
48. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:43-49. doi:10.1016/j.jns.2004.11.022
49. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2007;113(4):349-388. doi:10.1007/s00401-006-0185-2
50. Blevins BL, Vinters H V, Paulo S, Paulo S, Schneider JA. Brain Arteriolosclerosis. 2022;141(1):1-24. doi:10.1007/s00401-020-02235-6.Brain
51. Smith E, Wright C. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia - UpToDate. *UpToDate*. Published online 2020:1-31. [https://www-uptodate-com.dibpxy.uaa.mx/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vascular-dementia?search=demencia vascular&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1#H337964271](https://www-uptodate-com.dibpxy.uaa.mx/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vascular-dementia?search=demencia%20vascular&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1#H337964271)
52. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
53. Koedam ELGE, Lehmann M, Van Der Flier WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2618-2625. doi:10.1007/s00330-011-2205-4

54. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1698-1706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8
55. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(8):1037-1044. doi:10.1136/jnnp.51.8.1037
56. Almeida OP. The Mini-Mental State Examination and the Diagnosis of Dementia in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3 B):605-612. doi:10.1590/S0004-282X1998000400014
57. Information J, Board E, Search A, et al. Dementia e Neuropsychologia Dementia e Neuropsychologia. Published online 2010:1-2.
58. Kenneth I Shulman. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online 2000.
59. Jeon DS, Atar S, Brasch A V., et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age ≤ 65 years old. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1988-1993. doi:10.1016/S0735-1097(01)01678-3
60. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, et al. Impact of Mitral Annular Calcification on Cardiovascular Events in a Multiethnic Community. The Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(5):617-623. doi:10.1016/j.jcmg.2008.07.006
61. Dimensionless index of the mitral valve for evaluation of degenerative mitral stenosis - Oktay - 2020 - Echocardiography - Wiley Online Library.
62. Bhatt H, Sanghani D, Julliard K, Fernaine G. Does aortic valve sclerosis predicts the severity and complexity of coronary artery disease? *Indian Heart J*. 2015;67(3):239-244. doi:10.1016/j.ihj.2015.03.010
63. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: Characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*. 1997;78(5):472-474. doi:10.1136/hrt.78.5.472
64. Sherif HM. Calcificação de Estruturas Valvares do Lado Esquerdo: Evidencia de Um Meio Inflamatorio. *J Hear Valve Dis*. 2009;18:52-60.
65. Roberts WC, Shirani J. Comparison of cardiac findings at necropsy in

octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *Am J Cardiol.* 1998;82(5):627-631. doi:10.1016/S0002-9149(98)00385-3

66. Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: A review. *Ital J Neurol Sci.* 1993;14(7):539-546. doi:10.1007/BF02339212
67. Negrã a, Costa o, Mé C, et al. Estudo clínico e achados de neuroimagem em pacientes com factor de risco para demência vascular. *Geriatr Gerontol Aging.* 2012;6(1):63-71.

ANEXOS

GeronLab LABORATÓRIO DE PESQUISA
EM ENVELHECIMENTO HUMANO

Mini-Exame do Estado Mental

Instruções: As palavras em negrito devem ser lidas alto, clara e lentamente pelo examinador. Substituições aparecem entre parênteses. Circule o "0" se a resposta for incorreta ou o "1" se a resposta for correta. Comece formulando as duas questões seguintes: **O Sr(a) tem algum problema com a sua memória? Eu posso fazer algumas perguntas a respeito de sua memória?**

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____

ORIENTAÇÃO NO TEMPO	RESPOSTA	ESCORE
Em que ano nós estamos ?		0 1
Em que estação do ano nós estamos ?		0 1
Em que mês nós estamos ?		0 1
Em que dia da semana nós estamos ?		0 1
Em que dia do mês nós estamos ?		0 1
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO		
Onde nós estamos agora.		
Em que Estado nós estamos?		0 1
Em que Cidade nós estamos?		0 1
Em que Bairro nós estamos? (parte da cidade ou rua próxima)		0 1
O que é este prédio em que estamos? (nome, tipo ou função)		0 1
Em que andar nós estamos?		0 1
REGISTRO		
Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o (a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Memorize-as, pois eu vou perguntar por elas, novamente, dentro de alguns minutos. Certo? As palavras são: REAL [pausa], MALA [pausa], CASA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim. [Permita 5 tentativas, mas pontue apenas a primeira.]		
REAL		0 1
MALA		0 1
CASA		0 1
ATENÇÃO E CÁLCULO [Série de 7]		
Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7 ? Dê 1 ponto para cada acerto. Se não atingir o escore máximo, peça: Soletre a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, soletre a palavra MUNDO de trás para frente (O-D-N-U-M). [Dê 1 ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado.]	(93) _____ (86) _____ (79) _____ (72) _____ (65) _____	0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
	Soma do Cálculo	_____
	O D N U M	_____
	Soma do Mundo	_____

MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO		
Peça: Quais são as 3 palavras que eu pedi que o Sr(a) memorizasse? [Não forneça pistas.]		
REAL		0 1
MALA		0 1
CASA		0 1
LINGUAGEM:		
[Aporte o lápis e o relógio e pergunte:]		
O que é isto? (lápis)	_____	0 1
O que é isto? (relógio)	_____	0 1
Agora eu vou pedir para o Sr(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: "NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ" .		0 1
Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr(a) fazer uma tarefa. [pausa] Preste atenção, pois eu só vou falar uma vez. [pausa] Pegue este papel com a mão direita [pausa], com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez [pausa] e em seguida jogue-o no chão.		
Pegar com a mão direita	_____	0 1
Dobrar ao meio	_____	0 1
Jogar no chão	_____	0 1
Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHE OS OLHOS		0 1
Peça: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. [Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta.]		0 1
Peça: Por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam.]		0 1
TOTAL		
<i>Pontos de corte: analfabetos: 18/19; anos de estudo > 1: 23/24</i>		

FRASE

Frase: _____

PENTÁGONO

Carimbo e Assinatura

ESCORE ISQUÊMICO DE HACHINSKI

CRITÉRIOS	PONTUAÇÃO
Início brusco	2
Curso flutuante	2
AVC prévio	2
Sintomas neurológicos focais	2
Sinais neurológicos focais	2
Evolução lenta	1
Confusão noturna	1
Relativa preservação da personalidade	1
Depressão	1
Queixas sintomáticas	1
Labilidade emocional	1
História de HAS	1
Evidência de aterosclerose associada	1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE DOENÇAS E DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES NOS IDOSOS

Pesquisador: WLADIMIR MAGALHAES DE FREITAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 20537813.0.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 525.287

Data da Relatoria: 10/02/2014

Apresentação do Projeto:

SEM ALTERAÇÕES

Objetivo da Pesquisa:

SEM ALTERAÇÕES

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

PENDÊNCIA ATENDIDA

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

SEM ALTERAÇÕES

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PENDENCIA ATENDIDA

Recomendações:

SEM ALTERAÇÕES

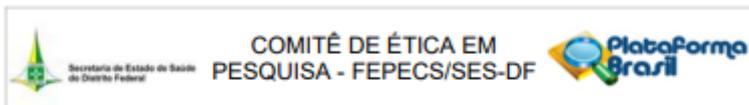
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PROJETO APROVADO

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 525.287

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 10 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
luiz fernando galvão salinas
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-004
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

Página 02 de 02