

# A Diabetes é o Co-factor de Risco Mais Importante da Doença Fibrocalcificante Valvular Aórtica do Idoso

A. D. B. Bordalo<sup>1</sup>, G. Dias<sup>2</sup>, A. L. Nobre<sup>3</sup>, M. Dantas<sup>2</sup>, C. Serpa<sup>4</sup>, J. Cravino<sup>3</sup>

Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Serviço de Cirurgia Cardioráquia do Hospital de Santa Maria (Dir.: Dr. João Cravino)

1- Assistente Graduado de Cardiologia

2- Assistente Graduado de Cirurgia Cardioráquia

3- Chefe de Serviço de Cirurgia Cardioráquia

4- Assistente Técnico (Circulação Extracorporal)

## Resumo

A Doença Fibrocalcificante Valvular Aórtica (DFCVA), fenómeno “natural” na senescência avançada, tem como principais factores etiológicos factores genéticos e constitucionais e o desgaste valvular ao longo do tempo. O seu substracto é um processo inflamatório crónico com algumas semelhanças com o que ocorre na Doença Ateromatosa Vascular (DAV); os factores de risco clássicos da DAV são também co-factores de risco (co-RF) – potenciadores do processo – da DFCVA. Por outro lado, nos doentes (dts) do sexo feminino ocorre frequentemente uma aceleração da fase sintomática da DFCVA.

**Objectivo:** Avaliar o perfil dos co-RF na DFCVA e a sua hierarquização em dts com DFCVA grave idosos e muito idosos.

**Material e Métodos:** Estudo prospectivo de 698 dts com DFCVA grave, com idade > 59 anos (a), consecutivamente propostos para cirurgia valvular aórtica convencional entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2007. Após exclusão dos dts com bicuspidia aórtica/assimetria valvular *major* e com antecedentes de Febre Reumática, os restantes 660 dts foram divididos em 2 grupos (Gr): GrA – 367 dts com 60-74 a (média de 69 ± 4 a); GrB – 293 dts com > 74 a (média de 79 ± 3 a). Foram estudados (análise univariável e intervariável) os seguintes co-RF: Hipertensão Arterial (HTA), Dislipidemia (DL), Diabetes (DM), Tabagismo (Tab), Género Masculino (GM).

**Resultados:** Prevalência dos co-RF: HTA – 68% no GrA vs 61% no GrB (NS); DL – 67% vs 82% (p < 0,01); DM – 41% vs 33% (p < 0,05); Tab – 10,4% vs 2,4% (15% vs 4,5% nos homens; p < 0,01); GM – 56% vs 38% (p < 0,0001). Estas prevalências foram depois cotejadas com os dados provenientes de estudos efectuados na população geral portuguesa entre 1999 e 2008 (PNS 2004-2010, estudos PAP e VALSIM).

**Conclusões:** A HTA e o Tab não desempenham nenhum papel de relevo como co-RF da DFCVA. A DL é um co-RF relevante para o aparecimento de DFCVA após os 74 a (sobretudo na mulher). A DM é o principal co-RF para a ocorrência de DFCVA nos dts menos idosos (particularmente no sexo feminino) e emerge como um dos mais importantes factores de risco para o desenvolvimento precoce de DFCVA grave. O crescente aumento da prevalência da DM, a que se vem assistindo, contribuirá para explicar parcialmente o aumento em curso da incidência de DFCVA grave. Nos dts com coexistência de esclerose valvular aórtica e metabolismo glucídico anormal, a combinação agressiva de terapêuticas hipolipemiantes e antidiabéticas poderá ter um papel importante na prevenção de DFCVA grave.

## Abstract

Aortic Valvular Fibrocalcific Disease (AVFD), a “natural phenomenon” in advanced senescence, has genetic and constitutional factors and valve wearing through the longlife time as the main etiological factors; its substracto is a chronic inflammatory condition that somewhat resembles the one occurring in Vascular Atheromatous Disease (VAD). The classical VAD risk factors are also associated risk factors (co-RF) for AVFD – potentiating the disease process. On the other hand, an acceleration of the symptomatic phase of AVFD frequently occurs in female patients (pts).

**Objective:** To evaluate the co-RF profile and the co-RF hierarchy in aged and very aged AVFD pts.

**Material and Methods:** Prospective study of 698 pts with severe AVFD, aged over 59, consecutively referred to conventional aortic valve surgery between January 2004 and December 2007. After exclusion of pts with aortic bicuspidy/major valve asymetry and Rheumatic Fever in the past, the remnant 660 pts were divided into 2 groups (Gr): GrA – 367 pts aged 60 to 74 (mean of 69 ± 4); GrB – 293 pts aged over 74 (mean of 79 ± 3). The following co-RF were studied (univariate and intervariate analysis): Hypertension (HT), Dyslipidemia (DL), Diabetes (DM), Smoking (S), Male Gender (MG).

**Results:** co-RF prevalences: HT – 68% in GrA vs 61% in GrB (NS); DL – 67% vs 82% (p<0.01); DM – 41% vs 33% (p<0.05); S – 10.4% vs 2.4% (15.0% vs 4.5% in men; p<0.01); MG – 56% vs 38% (p<0.0001). These prevalence values were afterwards collated with data from studies performed in the general portuguese population between 1999 and 2008 (PNS 2004-2010, PAP study, VALSIM study).

**Conclusions:** HT and S exert no relevant role as co-RF for AVFD; DL is a relevant co-RF for AVFD in pts aged over 74 (particularly in women); DM is the main co-RF for AVFD in the younger elderly (specially in women), and emerges as a very important risk factor for the early occurrence of severe AVFD. The growing increase of DM prevalence probably contributes to the (on course) increasing incidence of severe AVFD. A combination of aggressive lipid lowering therapy with antidiabetic treatment in pts showing aortic valve sclerosis coexisting with abnormal glucose metabolism will probably have an important role in preventing severe AVFD.

## Correspondência:

Álvaro Donas-Boto Bordalo  
Serviço de Cirurgia Cardioráquia  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
Tel.: +351 217 805411  
Fax: +351 217 805636  
E-mail: alvarodbb@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A Doença Fibrocalcificante Valvular Aórtica (DFCVA) é um fenómeno “natural” na senescência avançada dos seres humanos <sup>(1,2)</sup>, mas a sua ocorrência décadas mais cedo do que o naturalmente esperado (na décima década de vida ou mais tarde) representa já um processo patológico “anormal”.

Como principais factores etiológicos da DFCVA, encontramos factores genéticos que interagem com factores constitucionais e o desgaste valvular ao longo do tempo. Entre os factores genéticos, já identificados e que desempenham algum tipo de papel desencadeante ou favorecedor do processo fibrocalcificante valvular, destacamos genes envolvidos na calcificação, inflamação, remodelagem tecidual, metabolismo das lipoproteínas e senescência celular <sup>(3,4)</sup>: genes NOTCH 1 (repressor de Runx 2, um regulador fundamental do desenvolvimento osteoblástico), VDR (receptor da vitamina D), CTGF (factor de crescimento do tecido conectivo), IL-10 (interleucina 10), CCR 5 (receptor da quemocina 5), APOE e APOB, ESR1 (receptor dos estrogénios), TGFBI (factor transformador do crescimento beta 1) <sup>(3)</sup> e ainda os factores envolvidos na regulação do comprimento dos telómeros <sup>(4)</sup>. Entre os factores constitucionais, salientamos a bicuspidia aórtica (com uma prevalência de dois por cento na população geral <sup>(2)</sup> e, sobretudo, a assimetria valvular (muito frequente, já que a simetria perfeita da válvula aórtica tem uma prevalência quase tão baixa como a bicuspidia), mas ainda a presença de deformidades congénitas de uma valva ou processos cicatriciais (sequelares de Febre Reumática ou Endocardite Bacteriana curada, por exemplo); estas alterações constitucionais vão aumentar o efeito de desgaste valvular, por acentuarem o stress hemodinâmico exercido sobre as estruturas da válvula aórtica.

O substracto fisiopatológico da DFCVA é um processo inflamatório crónico com algumas semelhanças com o que ocorre na Doença Ateromatosa Vasculard (DAV) – desempenhando o colesterol-LDL oxidado um papel central <sup>(3,5)</sup> – mas apresenta algumas diferenças importantes: 1) no processo inflamatório da DFCVA o colesterol-HDL (C-HDL) não exerce qualquer acção moduladora <sup>(6)</sup>, sendo este facto a principal explicação para o paradoxo clínico da associação de DFCVA com artérias coronárias angiograficamente normais (os doentes com DFCVA e coronárias normais apresentam geralmente valores altos de C-HDL, independentemente do restante perfil lipidémico e do perfil global dos factores de risco) <sup>(6)</sup>; 2) o stress oxidativo na DFCVA apresenta características diferentes do stress oxidativo que ocorre na DAV (na DFCVA há redução da actividade dos enzimas antioxidantes, enquanto que na DAV há sobretudo um aumento da actividade da NADPH-oxídase) <sup>(7)</sup>; 3) na DAV o processo esclerosante assenta na proliferação de células musculares lisas activadas e modificadas, enquanto que na DFCVA as células envolvidas são miofibroblastos (células valvulares intersticiais activadas) existentes nas várias camadas da válvula aórtica <sup>(8)</sup>. Apesar destas diferenças, os factores de risco clássicos da DAV (género masculino, Hipertensão Arterial, Diabetes, Tabagismo, Dislipidemia) são também considerados como co-factores de risco da DFCVA, isto é, são factores potenciadores do desenvolvimento ou da aceleração do processo inflamatório que está na base da DFCVA. Por outro lado, nos doentes do sexo feminino, verifica-se uma aceleração da fase sintomática da DFCVA <sup>(9)</sup>: o atingimento mais rápido de uma fase de evolução da doença com repercussão clínica significativa parece resultar de uma remo-

delagem cardíaca inadequada (em resposta à sobrecarga ventricular esquerda imposta progressivamente pela DFCVA) <sup>(9)</sup>, mas poderá reflectir também uma aceleração intrínseca (?) do próprio processo fibrocalcificante. Neste contexto, especula-se sobre o eventual papel de factores genéticos e de factores estruturais que estejam por detrás deste peculiar comportamento da DFCVA no sexo feminino.

A valorização hierárquica, em termos etiopatogénicos, dos co-factores de risco e dos chamados factores etiológicos, num determinado caso de DFCVA, poderá ser fácil de fazer, mas representa uma tarefa muito difícil e aleatória na maioria dos doentes que se apresentam com DFCVA grave. Por que razão, de dois doentes com válvula aórtica tricúspida e esclerose valvular aórtica (fase inicial da DFCVA), um desenvolve doença grave aos 65 anos e o outro aos 85 anos? A visão clássica <sup>(9)</sup> sugere que o doente de 65 anos com DFCVA grave tem um genotipo de alto risco enquanto o indivíduo com DFCVA grave aos 85 anos apresenta um genotipo de baixo risco. Expomos uma teoria alternativa: os dois doentes têm um perfil genotípico *semelhante* (de baixo ou moderado risco), sendo a diferente evolução clínica explicada sobretudo por influências *distintas*, num caso e no outro, dos factores de risco. Sendo assim, comparando séries de doentes idosos com DFCVA grave e perfis etários claramente diferentes, deverá haver diferenças significativas entre o padrão de co-factores de risco apresentado pelos doentes idosos e o padrão exibido pelos doentes muito idosos.

## OBJECTIVO

O objectivo deste trabalho foi avaliar o perfil dos co-factores de risco na DFCVA e a sua hierarquização em doentes com DFCVA clinicamente grave (isto é, DFCVA ecocardiograficamente grave – sintomática ou assintomática – ou ecocardiograficamente não grave mas com repercussão sintomática importante e não explicável por outra causa que não a DFCVA) e idosos (com idade entre os 60 e os 74 anos) ou muito idosos (com 75 anos ou mais).

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional prospectivo de 698 doentes com DFCVA, de idade superior a 59 anos, com o diagnóstico de DFCVA clinicamente grave e consecutivamente propostos para cirurgia valvular aórtica convencional entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2007. Foram estudados os antecedentes de Febre Reumática e os seguintes co-factores de risco: Hipertensão Arterial (HTA), Dislipidemia (DL), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM), Tabagismo e Género Masculino.

Definição dos co-factores de risco: HTA – diagnóstico prévio de HTA ou medicação prévia com fármacos anti-hipertensivos; DL – colesterol total superior a 190 mg/dl ou superior a 160mg/dl se o doente estivesse regularmente medicado com fármacos hipolipemiantes; DM – diagnóstico prévio de DM ou glicemia em jejum (superior a 11 horas) superior a 125 mg/dl ou glicemia casual superior a 200 mg/dl;

Tabagismo – tabagismo activo ou situação de ex-fumador com menos de 12 anos de evolução.

Da análise dos resultados foram excluídos 11 doentes (nove com menos de 75 anos e dois com 75 anos ou mais), com antecedentes de bicuspidia valvular aórtica ou assimetria valvular *major* (documentadas por ecocardiografia e/ou inspecção visual directa da válvula durante a intervenção cirúrgica), restando assim 687 doentes para avaliação final. De acordo com o perfil etário, os doentes foram divididos em dois grupos: Grupo A (indivíduos com idade entre 60 e 74 anos, com uma média de 69 +/- 4 anos) – 389 doentes; Grupo B (indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, com uma média de 79 +/- 3 anos) – 298 doentes.

Após terem sido excluídos os doentes com antecedentes de Febre Reumática, as prevalências dos factores de risco Tabagismo, HTA, DL e DM, registadas nos Grupos A e B, foram em seguida cotejadas com os dados provenientes de estudos efectuados na população geral portuguesa entre 1999 e 2008, nomeadamente: Plano Nacional de Saúde 2004-2010, do Alto Comissariado para a Saúde <sup>(10)</sup> (no caso do Tabagismo); estudos PAP <sup>(11)</sup> e VALSIM <sup>(12)</sup> (no caso da HTA); estudo VALSIM <sup>(13)</sup> (no caso da DL e DM). Foi efectuada uma análise intervável em todas as circunstâncias em que os dados obtidos nos géneros masculino e feminino exibiam discrepâncias entre si ou em relação aos valores registados na população geral portuguesa.

Estudo estatístico: foi utilizado o método do qui quadrado corrigido (correção de Yates); nível de significância estatística – p = 0,05.

## RESULTADOS

A população estudada comporta 27 doentes com antecedentes de Febre Reumática (6 homens e 21 mulheres), com uma idade média de 71 ± 5 anos, estando distribuídos 22 indivíduos pelo Grupo A (6 homens e 16 mulheres) e 5 pelo Grupo B (só do sexo feminino), o que corresponde a uma prevalência global de 5,7 por cento no Grupo A (2,8 por cento para o sexo masculino e 9,0 por cento para o sexo feminino) e 1,7 por cento no Grupo B (2,7 por cento para o sexo feminino).

Os antecedentes de Febre Reumática são claramente mais frequentes nos doentes menos idosos (relação de 3,4:1; p < 0,025) e nos indivíduos do sexo feminino (relação de 3,2:1), e particularmente nas mulheres menos idosas (relação de 3,3:1 ; p < 0,025). O Quadro I compara as prevalências dos co-factores de risco nos doentes do sexo feminino do Grupo A com e sem história de provável ou segura valvulite reumática no passado (na infância, adolescência ou idade adulta): com excepção da DL, as prevalências de Tabagismo, HTA e DM são marcadamente mais baixas nas doentes com história de Febre Reumática.

O Quadro II explana os dados relativos aos co-factores de risco estudados, nos Grupos A e B, com exclusão dos indivíduos com antecedentes de Febre Reumática – abrangendo 660 doentes – o que permite uma apreciação menos enviesada do papel patogénico dos chamados co-factores de risco. O

**Quadro I** - Prevalência dos co-factores de risco com e sem antecedentes de Febre Reumática. Grupo A - sexo feminino.

	Antecedentes de FR	Sem história de FR	p
<b>n</b>	16	161	–
<b>Idade (anos)</b>	69±4	69±4	NS
<b>Hipertensão Arterial</b>	44%	71%	<0,05
<b>Dislipidemia</b>	56%	59%	NS
<b>Diabetes Mellitus</b>	19%	41%	NS
<b>Tabagismo</b>	0%	4,3%	–

Legenda: FR: Febre Reumática; NS: não significativo.

**Quadro II** - Prevalência dos co-factores de risco, excluindo os doentes com antecedentes de Febre Reumática

Co-Factores de Risco	Grupo A (60-74 anos)	Grupo B (>74 anos)	p	
<b>Género Masculino</b>	56%	38%	<0,0001	
<b>Rácio M/F</b>	1,3 : 1	1 : 1,6	–	
<b>Hipertensão Arterial</b>	<b>Global</b>	68%	61%	NS
	<b>SexoM</b>	65%	59%	NS
	<b>Sexo F</b>	71%	63%	NS
<b>Dislipidemia</b>	<b>Global</b>	67%	82%	<0,01
	<b>SexoM</b>	66%	76%	NS
	<b>Sexo F</b>	69%	87%	<0,025
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>Global</b>	41%	33%	<0,05
	<b>SexoM</b>	41%	32%	NS
	<b>Sexo F</b>	41%	34%	NS
<b>Tabagismo</b>	<b>Global</b>	10,4%	2,4%	<0,001
	<b>SexoM</b>	15,0%	4,5%	<0,01
	<b>Sexo F</b>	4,3%	1,1%	NS

Legenda: M: masculino; F: feminino; NS: não significativo.

género masculino é ligeiramente predominante no Grupo A (206 homens e 161 mulheres), em contraste com o claro domínio de mulheres no Grupo B (111 doentes do sexo masculino e 182 do sexo feminino), sendo a diferença altamente significativa (p < 0,0001); se o rácio homens/mulheres no Grupo A é quase simetricamente inverso (1,3:1,0) do que se verifica na população geral portuguesa na faixa etária dos 60-74 anos (1,0:1,2, segundo o censo de 2001), já o rácio homens/mulheres no Grupo B (1,0:1,6) reflecte quase exactamente o que ocorre na população geral portuguesa na faixa etária dos indivíduos com mais de 74 anos (1,0:1,7, segundo o censo de 2001); pode concluir-se, assim, que a DFCVA clinicamente grave é mais frequente nos indivíduos idosos do sexo masculino abaixo dos 75 anos e distribui-se igualmente pelos dois géneros acima desse limiar. Em relação à HTA, os doentes do Grupo B (no conjunto e em qualquer dos géneros) apresentam prevalências ligeiramente mais baixas do que os do Grupo A, e as mulheres (em ambos os grupos) revelam prevalências mais altas do que os homens; em todos os casos, as diferenças não são estatisticamente significativas. No que se refere à DL, a sua prevalência é significativamente mais elevada nos doentes do Grupo B, com realce para os indivíduos do sexo feminino, e as mulheres apresen-

tam prevalências mais altas do que os homens em ambos os grupos. Em relação à DM, encontramos prevalências claramente mais elevadas no Grupo A do que no Grupo B, tanto nos homens como nas mulheres, e a diferença global é estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ); por outro lado, a duração da evolução da DM é nitidamente superior nos doentes do Grupo A em comparação com os do Grupo B (o diagnóstico de DM tinha sido feito há mais de 3 anos em 71 por cento dos indivíduos do Grupo A contra 56 por cento no Grupo B, e há mais de 10 anos em 36 e 30 por cento dos casos, respectivamente), testemunhando um início da doença metabólica muito mais precoce nos diabéticos do Grupo A (considerando que usualmente a Diabetes tem já alguns anos de evolução no momento em que é feito o diagnóstico, a prevalência de DM estimada para a faixa etária dos 60-65 anos da vida dos doentes dos Grupos A e B aponta para valores da ordem de 33 e 9 por cento, respectivamente, para os Grupos A e B); é ainda de notar que as mulheres mostram uma tendência para prevalência de DM superior à que se regista nos homens (em ambos os grupos). No que se refere ao Tabagismo, a sua prevalência é marcadamente superior nos doentes do Grupo A, sendo a diferença no sexo masculino estatisticamente muito significativa ( $p < 0,01$ ); o Quadro III – que compara as prevalências dos restantes co-factores de risco nos homens do Grupo A com e sem antecedentes de Tabagismo – mostra que os fumadores e ex-fumadores do Grupo A têm prevalências mais elevadas de DM e HTA (mas não de DL), o que denota um provável efeito de “clustering” do Tabagismo com a DM e a HTA nos doentes do sexo masculino com 60-74 anos.

A prevalência de Tabagismo activo nos doentes do sexo masculino do Grupo A é de 10,2 por cento. Considerando que a maioria dos 4,8 por cento de ex-fumadores (com evolução inferior a 12 anos) eram fumadores activos em 1998, podemos inferir uma taxa de tabagismo activo de  $\leq 15$  por cento para a subpopulação masculina do Grupo A em 1998 (então com uma idade média inferior a 64 anos). Comparando com os indicadores do Plano Nacional de Saúde 2004-2010 do Alto Comissariado para a Saúde <sup>(10)</sup> – que referem prevalências de tabagismo activo de 26,8 por cento em 1998-99 e 25,5 por cento em 2005-06 na população masculina com 45-64 anos em Portugal Continental – poderemos concluir que os doentes do sexo masculino do Grupo A apresentam uma prevalência de Tabagismo claramente inferior à média nacional para a faixa etária em questão.

No seu conjunto, os doentes idosos com DFCVA grave apresentam prevalências elevadas de HTA, DL e DM, com realce

**Quadro III** - Prevalência dos restantes co-factores de risco nos doentes com e sem antecedentes de Tabagismo. Grupo A - sexo masculino.

	com Tabagismo	sem Tabagismo
Hipertensão Arterial	71%	67%
Dislipidemia	58%	68%
Diabetes Mellitus	48%	40%

**Quadro IV** - Prevalência de Hipertensão.

	Indivíduos com 60-74 anos			
	DFCVA	Estudo PAP* (>64 anos)	Estudo VALSIM* (60-69 anos) (70-79 anos)	
Global	68%	79%	>73%	>80%
Sexo M	71%	79%	75%	80%
Sexo F	65%	79%	73%	83%

	Indivíduos com mais de 74 anos			
	DFCVA	Estudo PAP* (>64 anos)	Estudo VALSIM* (60-69 anos) (70-79 anos)	
Global	61%	79%	>80%	82%
Sexo M	59%	79%	80%	79%
Sexo F	63%	79%	83%	83%

\* Dados dos estudos PAP e VALSIM, apresentados como estimativas das prevalências ajustadas na população portuguesa para os grupos etários considerados.

Legenda: DFCVA: Doença Fibrocalcificante Valvular Aórtica; M: masculino; F: feminino.

**Quadro V** - Prevalência de Dislipidemia.

	Indivíduos com 60-74 anos		
	DFCVA	População geral*	p
Global	67%	75%	NS
Sexo M	66%	70%	NS
Sexo F	69%	79%	NS

	Indivíduos com mais de 74 anos		
	DFCVA	População geral*	p
Global	82%	70%	<0,01
Sexo M	76%	60%	0,05
Sexo F	87%	77%	<0,07

\* Dados obtidos através do estudo VALSIM, com prevalências estimadas após aplicação do teorema da probabilidade total.

Legenda: DFCVA: Doença Fibrocalcificante Valvular Aórtica; M: masculino; F: feminino; NS: não significativo.

para prevalências muito elevadas de DL nos indivíduos com mais de 74 anos e de DM nos doentes menos idosos. Porém, qual o significado etiopatogénico destes valores? Em comparação com a população geral portuguesa, donde estes doentes emanam, que dimensão clínica real adquirem aquelas taxas?

Os Quadros IV, V e VI comparam as prevalências encontradas nos Grupos A e B com os valores conhecidos para a população geral portuguesa, respeitando as faixas etárias em questão.

O Quadro IV compara as prevalências de HTA registadas no nosso estudo com os valores revelados no estudo PAP <sup>(11)</sup> (para os indivíduos com mais de 64 anos) e no estudo VALSIM <sup>(12)</sup> (para os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos). Os resultados dos estudos PAP e VALSIM são concordes e revelam prevalências de HTA na população geral idosa claramente superiores às registadas nos nossos doentes.

**Quadro VI** - Prevalência de Diabetes.

Indivíduos com 60-74 anos			
	DFCVA	População geral*	p
<b>Global</b>	41%	27%	<0,0005
<b>Sexo M</b>	41%	31%	<0,025
<b>Sexo F</b>	41%	24%	<0,0005

Indivíduos com mais de 74 anos			
	DFCVA	População geral*	p
<b>Global</b>	33%	30%	NS
<b>Sexo M</b>	32%	32%	NS
<b>Sexo F</b>	34%	29%	NS

\* Dados obtidos através do estudo VALSIM, com prevalências estimadas após aplicação do teorema da probabilidade total.

Legenda: DFCVA: Doença Fibrocalcificante Valvular Aórtica; M: masculino; F: feminino; NS: não significativo.

Os Quadros V e VI comparam, respectivamente, as prevalências de DL e DM encontradas no nosso estudo com os valores atribuídos à população geral portuguesa, com referência estrita às faixas etárias definidas nos Grupos A e B (60-74 anos e mais de 74 anos) <sup>(13)</sup>. No que diz respeito à DL, na faixa etária dos 60-74 anos não há diferenças significativas entre os nossos doentes e a população geral; pelo contrário, ao considerarmos os indivíduos com mais de 74 anos, os doentes com DFCVA (quer homens quer mulheres) apresentam taxas de DL muito claramente superiores às registadas no estudo VALSIM, sendo a diferença estatisticamente significativa para o conjunto das populações ( $p < 0,01$ ). No que se refere à DM, os doentes do Grupo A (que compreende 150 diabéticos) apresentam prevalências muito significativamente superiores às da população geral, com realce especial para as mulheres; pelo contrário, ao focarmos os indivíduos com mais de 74 anos, não encontramos diferenças significativas entre os doentes do Grupo B e a população geral; por outro lado, é de salientar que, enquanto na população geral os homens apresentam sistematicamente uma prevalência mais elevada de DM (para qualquer faixa etária), esta característica desaparece nos doentes com DFCVA – anula-se nos doentes do Grupo A e inverte-se mesmo a favor do sexo feminino nos indivíduos com mais de 74 anos. O Quadro VII expõe os dados relativos à análise intervariável dos doentes do Grupo B, comparando os doentes diabéticos com os não diabéticos em termos de perfil lipídico: verifica-se uma tendência para prevalências ligeiramente mais elevadas de DL nos doentes não diabéticos, tanto nos

**Quadro VII** - Grupo B: prevalência da Dislipidemia nos doentes diabéticos e não diabéticos.

Sexo Masculino		Sexo Feminino	
DM (+)	DM(-)	DM (+)	DM(-)
73%	76%	83%	89%

Legenda: DM: Diabetes Mellitus.

homens como nas mulheres. Este facto, combinado com a prevalência significativamente mais elevada de DL nos doentes com DFCVA muito idosos em relação à população geral (em contraste com o que se passa com a DM), revela que a DL é muito provavelmente um co-factor de risco de DFCVA independente da DM nos indivíduos com mais de 74 anos.

**DISCUSSÃO**

Os dados obtidos na população por nós estudada permitem salientar a relativa importância, na população portuguesa, da Febre Reumática como co-factor etiológico da DFCVA grave no idoso, e especialmente nos indivíduos do sexo feminino. Não há noção da existência de marcadas variações periódicas na epidemiologia da Febre Reumática em Portugal na primeira metade do século XX. Assim, a clara diferença na prevalência de sequelas de valvulite reumática entre as doentes do Grupo A e do Grupo B e as menores prevalências de HTA, DL e, sobretudo, de DM na subpopulação feminina do Grupo A com antecedentes de Febre Reumática sugerem que os antecedentes reumáticos terão desempenhado um papel potenciador de um desenvolvimento mais rápido da DFCVA na maioria das doentes. A marcada preferência pelo sexo feminino é intrigante, tanto mais quanto se sabe que a Febre Reumática não privilegia nenhum dos sexos <sup>(14)</sup> e que, nos doentes com cardite reumática grave, multi-recorrente e/ou arrastada – com evolução para estenose aórtica grave – há um claro predomínio do género masculino <sup>(14)</sup>; sugerimos que este particular comportamento tenha como base factores estruturais valvulares e a sua eventual interacção com factores genéticos, específicos do género feminino. A evolução da epidemiologia da Febre Reumática em Portugal ao longo dos últimos 40 anos sugere que este relativo relevo da Febre Reumática como factor etiológico constitucional da DFCVA do idoso se irá manter ainda ao longo dos próximos 20 anos.

O papel do Tabagismo como co-factor de risco da DFCVA assentará no facto de o consumo de tabaco exercer uma acção deletéria, através da promoção sustentada de disfunção endotelial e da potenciação do stress oxidativo, ao nível das estruturas valvulares aórticas. Esta acção deverá estar presente, de forma mantida ou prolongada, ao longo do processo evolutivo da DFCVA – desde as fases iniciais de esclerose valvular, e ao longo da sua lenta evolução, até ao estadio de fibrose avançada com calcificação multifocal, por vezes com desenvolvimento final explosivo ao longo de apenas alguns meses ou, menos dramaticamente, de um a quatro anos. Na grande maioria dos casos em que não há intervenção terapêutica sobre os co-factores de risco que possa eventualmente interferir na progressão da doença, este processo evolutivo não parece ter uma duração muito superior a doze anos. Uma vez interrompida a exposição ao tabaco, as acções deletérias do tabagismo sobre a função endotelial e o stress oxidativo parecem cessar ao fim de alguns meses <sup>(15)</sup>. Consequentemente, num ex-fumador com um período de evicção do tabaco não inferior a 12 anos que se apresente com DFCVA grave, há uma forte probabilidade de pelo me-

nos a maior parte do processo evolutivo da doença ter decorrido já depois de dissipados os efeitos deletérios *ativos* do tabagismo. Pelo contrário, uma evicção do tabagismo de apenas alguns anos leva a admitir que possa ter havido alguma participação (e eventualmente significativa) do tabagismo como co-factor de risco na evolução da DFCVA. Estas as razões por que incluímos a categoria de “ex-fumador com menos de 12 anos de evolução” na caracterização do co-factor de risco Tabagismo. Os nossos resultados sugerem que o Tabagismo exerce efectivamente um papel como co-factor de risco num pequeno número de casos de DFCVA, usualmente em indivíduos do sexo masculino, e contribuindo possivelmente para uma progressão hemodinâmica mais rápida da doença <sup>(5)</sup>.

Afirma-se que a esclerose valvular aórtica (fase inicial da DFCVA) tem uma incidência no sexo masculino cerca de duas vezes superior à do sexo feminino (1,7:1)<sup>(2)</sup>. No nosso estudo de doentes com DFCVA clinicamente grave, o rácio *absoluto* homens/mulheres em doentes com uma idade média de 69 anos (Grupo A) é de apenas 1,5:1 e a diferença entre os géneros anula-se nos doentes com uma idade média de 79 anos (Grupo B). Estes dados são explicáveis por vários factores: início mais tardio da DFCVA na mulher e associado com um percurso mais rápido da doença (atingimento mais precoce da fase de DFCVA grave) ou com uma aceleração da fase sintomática da doença (traduzindo uma remodelagem cardíaca inadequada em resposta à sobrecarga ventricular esquerda imposta pela progressão da DFCVA). Dado que a percentagem de casos de DFCVA *ecocardiograficamente não grave mas sintomaticamente importante* entre os doentes do sexo feminino não difere significativamente da que se regista entre os homens (e apresenta mesmo um valor 1,5 vezes inferior ao registado no sexo masculino), os nossos resultados permitem sugerir fortemente que o processo da DFCVA, uma vez iniciado, progride mais rapidamente nos doentes do sexo feminino.

A prevalência de HTA é muito elevada na população portuguesa com idade superior a 60 anos. Os doentes do nosso estudo, com DFCVA grave, apresentam todavia taxas de HTA que são inferiores às registadas na população geral. Estes dados são fortemente indicadores de que a HTA não desempenha nenhum papel de relevo como co-factor de risco da DFCVA, ao contrário do que se pensava até aqui.

As prevalências de DL apresentam, no nosso estudo, um comportamento peculiar. Na faixa etária dos 60-74 anos, não há diferenças entre os doentes com DFCVA e a população geral. Pelo contrário, no patamar de mais de 74 anos – e em contraste com o que se passa com os valores da DM – a prevalência de DL nos indivíduos com DFCVA dispara para valores muito elevados e, no seu todo, estatisticamente significativos. Tomando em consideração os dados referentes ao género, HTA, DM e DL apresentados pelos doentes do Grupo B, torna-se claro que o que distingue nitidamente este grupo é a elevada prevalência de DL. Os resultados indicam que nos doentes com mais de 74 anos e com DFCVA grave o co-factor de risco mais importante é a DL. A elevada prevalência de DL nestes indivíduos, provavelmente com

genotipo de baixo risco, sugere que este co-factor de risco é (e, no sexo feminino, conjuntamente com a DM) um dos principais determinantes da expressão de DFCVA grave na oitava ou nona década de vida, com particular relevo para os doentes do sexo feminino.

A prevalência de Diabetes tipo 2 na população portuguesa é maior no sexo masculino, para todas as faixas etárias, incluindo os idosos e os muito idosos <sup>(11,16)</sup>. Para os indivíduos de 60-79 anos, a prevalência global é de 27 por cento, segundo o estudo VALSIM <sup>(11)</sup>, e de 26 por cento, segundo o estudo PREVADIAB <sup>(16)</sup>. Por outro lado, tem sido afirmado que o risco de desenvolver calcificação valvular aórtica é mais elevado nas mulheres diabéticas do que nos diabéticos do sexo masculino <sup>(17)</sup>. Recentemente foi demonstrado que um meio ambiente (*in vitro*) muito rico em glucose – de algum modo replicando o que ocorre *in vivo* nas fases de hiperglicemia marcada – promove uma transdiferenciação osteoblástica das células intersticiais valvulares aórticas <sup>(18)</sup>. Os resultados do nosso estudo mostram que nos doentes com DFCVA há uma tendência clara para a igualização das prevalências de DM nos dois sexos. Por outro lado, a discrepante, muito elevada e altamente significativa prevalência de DM nos doentes com DFCVA e menores de 75 anos constitui a mais importante característica epidemiológica da DFCVA no Grupo A. A DM revela-se assim como o principal co-factor de risco para o desenvolvimento *precoce* (antes dos 75 anos) de DFCVA grave no idoso, particularmente no sexo feminino. Uma visão global dos nossos resultados permite sugerir que os doentes que exprimem DFCVA grave acima dos 74 anos têm um perfil genotípico de risco variável, ligeiro a moderado: a combinação de dislipidemia (de longa evolução?) com um metabolismo glucídico anormal (na maioria dos casos, de aparecimento relativamente tardio), incidindo em indivíduos com perfil de baixo risco, criará pressão para que a DFCVA se desenvolva antes de uma idade muito avançada, pressão essa que será maior nos doentes do sexo feminino com metabolismo glucídico anormal; a ausência de anomalia do metabolismo glucídico permitirá identificar os indivíduos suspeitos de terem um genotipo de risco moderado. Já os doentes com expressão grave de DFCVA abaixo dos 74 anos terão maioritariamente um genotipo de risco moderado, constituindo a DM, sobretudo ao revelar-se mais cedo, o principal factor promotor do desenvolvimento *mais precoce* da doença valvular, particularmente no sexo feminino.

O crescente aumento da prevalência de Diabetes tipo 2 na população portuguesa – a que se vem assistindo – contribuirá possivelmente para explicar parcialmente o aumento em curso da incidência de DFCVA grave no idoso. Sendo assim, será importante estabelecer uma ligação estreita entre as medidas epidemiológicas e clínico-terapêuticas do combate à Diabetes e a abordagem epidemiológica da nova epidemia – a DFCVA. Foi já sugerida a possível utilidade do rastreio de doença valvular aórtica nos indivíduos com Diabetes ou Síndrome Metabólica <sup>(17)</sup>. Tendo em conta os nossos resultados e a muito elevada prevalência de metabolismo glucídico anormal (Pré-Diabetes e Diabetes tipo 2) na população portuguesa com 60-79 anos (abrangendo mais de

dois terços dos indivíduos) <sup>(16)</sup>, sugerimos que nos doentes com Pré-Diabetes ou Diabetes tipo 2 e idade superior a 55 anos se proceda a um despiste ecocardiográfico da presença de esclerose valvular aórtica. De igual modo, em todos os indivíduos que apresentem evidência ecocardiográfica de esclerose valvular aórtica deverá ser efectuado o rastreio das anomalias do metabolismo glucídico. Nos casos em que se documentar a coexistência de metabolismo glucídico anormal com a fase inicial da DFCVA, deverá ser implementada uma combinação agressiva de terapêutica hipolipemiante (conducente a valores de colesterol-LDL inferiores a 70 mg/dl) e terapêutica antidiabética (com o objectivo primário de controlar as fases de hiperglicemia de jejum e pós-prandial importantes). A manutenção prolongada e eficaz desta associação terapêutica poderá ter um papel extremamente importante na profilaxia da DFCVA grave do idoso.

Os dados do “Cardiovascular Health Study” <sup>(1)</sup> e do “Helsinki Aging Study” <sup>(2)</sup>, sobre a prevalência da esclerose valvular aórtica nos idosos, apontam para valores da ordem de 20 por cento para a faixa etária de 65-74 anos, de  $\geq 35$  por cento entre os 75 e os 84 anos e de pelo menos 50 por cento acima dos 84 anos. Extrapolando estes dados para a população portuguesa (tomando como base os resultados do censo de 2001 – CENSUS 2001, INE), chegamos a um número próximo de meio milhão de pessoas com mais de 59 anos que deverão ter algum grau de esclerose da válvula aórtica. Aplicando os resultados do estudo PREVADIAB, acerca da prevalência das anomalias do metabolismo glucídico nos idosos portugueses <sup>(16)</sup>, a esta subpopulação com provável esclerose valvular aórtica, obteremos um valor de mais de 300.000 portugueses idosos que poderão estar em risco significativo de virem a ter DFCVA grave, caso sobrevivam o tempo suficiente para a doença se desenvolver. É um número assustador que mostra o potencial explosivo desta epidemia nascente. Mas é também um número que demarca o universo de indivíduos que deverão constituir o alvo do duplo rastreio que acima sugerimos – rastreio ecocardiográfico e rastreio bioquímico – e que serão eventualmente o alvo das medidas farmacológicas profiláticas que preconizamos.

## CONCLUSÕES

- 1) A expressão de DFCVA grave acima dos 59 anos não depende primordialmente de um perfil genotípico de risco variável (moderado, por exemplo, para os doentes com ocorrência da doença na sétima década de vida, e ligeiro para os indivíduos que exteriorizam a fase grave da DFCVA na oitava ou nona década de vida). Parece depender muito da presença de uma constelação de co-factores de risco, com características variadas, que se exprime diferentemente nos doentes com 60-74 anos e nos indivíduos com mais de 74 anos. Esta constelação de co-factores de risco parece contribuir de forma importante para determinar o desenvolvimento mais precoce ou mais tardio da doença.
- 2) Os antecedentes de Febre Reumática, como co-factor etiológico da DFCVA grave do idoso, mantêm uma relati-

va importância na população portuguesa, especialmente nos doentes do sexo feminino com menos de 75 anos.

- 3) A Hipertensão Arterial não tem qualquer desempenho de relevo como co-factor de risco da DFCVA.
- 4) A Dislipidemia, como co-factor de risco da DFCVA, aparenta ser um factor relevante para os indivíduos que vão exprimir a doença nas idades mais avançadas (na oitava década de vida ou mais tarde), especialmente no sexo feminino.
- 5) A Diabetes revela-se como o principal co-factor de risco da DFCVA para o desenvolvimento precoce (antes dos 75 anos) da doença nos idosos, particularmente no sexo feminino, e emerge como um dos mais importantes factores de risco para a ocorrência precoce de DFCVA grave.
- 6) O contínuo aumento da prevalência da Diabetes contribuirá para explicar parcialmente o aumento da incidência de DFCVA grave no idoso.
- 7) Nos indivíduos com evidência ecocardiográfica de esclerose valvular aórtica e coexistência de anomalia do metabolismo glucídico, a combinação agressiva de terapêutica hipolipemiante com terapêutica antidiabética poderá ter um papel extremamente importante na prevenção de DFCVA grave.

## Agradecimento

Os Autores agradecem penhoradamente à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Manuela Fiúza e ao Dr Nuno Cortez-Dias, coordenadora e investigador principal do Estudo VALSIM, as informações relativas às prevalências de Dislipidemia e Diabetes nas faixas etárias “60-74 anos” e “mais de 74 anos” da população do Estudo VALSIM.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ting W, Smith Ch. Valvular heart disease in the elderly population. In *Aging, Heart Disease, and its Management: Facts and Controversies*. Ed. Edwards N, Maurer M, Wellner R. Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2003; p. 365-380.
2. Otto CM. Valvular heart disease: prevalence and clinical outcomes. In *Valvular Heart Disease*, 2nd ed. Ed. Otto CM. Saunders (Elsevier), Philadelphia, 2004; p. 1-17.
3. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot Ph. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1327-1336.
4. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA et al. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1205-1213.
5. Gomez M, Molina L, Cladellas M et al. Oxidized LDL: a marker of rapid progression in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (suppl A):A408 (abstract).
6. Bordalo ADB, Nobre AL, Dantas M et al. Acção aparentemente paradoxal do colesterol-HDL: não protege contra o desenvolvimento da doença fibrocalcificante valvular aórtica. *Rev Port Cardiol*. 2008; 27 (supl 1): I- 139 (abstract).
7. Miller JD, Chu Y, Brooks RM et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calci-

- fic aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 843-850.
8. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation* (ed. port.). 2008; 28: 424-440.
  9. Zoghbi WA, Nagueh SF. Aortic valve disease. In *Heart Disease in Women*. Ed. Wilansky S, Willerson JT. Churchill Livingstone (Elsevier), Philadelphia, 2002; p. 241-254.
  10. Alto Comissariado para a Saúde. Plano Nacional de Saúde 2004-2010. [www.acs.min-saude.pt/pns/pt](http://www.acs.min-saude.pt/pns/pt).
  11. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens*. 2005; 23: 1661-1666.
  12. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, et al (em nome dos investigadores do Estudo VALSIM). Prevalência e padrões de tratamento da hipertensão arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* (in press).
  13. Cortez-Dias N, Fiúza M, Belo A. Estudo VALSIM. Comunicação pessoal, Março de 2009.
  14. Stollerman GH. Epidemiology of rheumatic fever. In *Rheumatic Fever and Streptococcal Infection*. Ed. Stollerman GH. Grune & Stratton (Harcourt Brace Jovanovich), New York, 1975; p. 63-100.
  15. Hopkins PN, Williams RR. Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin*. 1986; 4: 3-31.
  16. Gardete Correia L (em nome dos investigadores do Estudo PREVADIAB). Estudo da prevalência da diabetes em Portugal (PREVADIAB): resultados preliminares. Comunicação oral. Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Tomar, 28/03/2009.
  17. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2006; 113: 2113-2119.
  18. Akat K, Hardt J, Borggrefe M, et al. High glucose induces osteoblastic gene expression in aortic valve interstitial cells. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (suppl A):A412-A413 (abstract).

