

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NO CORAÇÃO IDOSO

LUIZ V. DÉCOURT, R. VIOLANTE CAMPOS DE ASSIS, FULVIO PILEGGI

“Those physicians who have been interested in geriatric cardiology are primarily concerned with disease of the heart in people 65 years of age or older. However, geriatric cardiologists seem to manifest little concern about aging of the heart itself.”

GE Burch — Interesting aspects of geriatric cardiology, 1975

O estudo das alterações que ocorrem no coração que envelhece enfrenta um primeiro e fundamental problema, ligado à distinção entre processos apenas decorrentes de modificações biológicas que surgem com o avançar da idade e estados realmente mórbidos, mais comuns em gerontes¹⁻³. Em síntese, a desejável separação entre um envelhecimento “normal” e o marcado por alterações degenerativas não obrigatórias, ou seja, entre o que vem sendo considerado como senescência (ou senectude) e o que é admitido como senilidade. Os limites desses estados não são precisos e zonas de transição frequentes, se não habituais, dificultam a caracterização adequada dos processos.

A situação é bem compreensível diante do desgaste textrino que acompanha o avanço dos anos e da presença de múltiplos fatores que atuam no envelhecimento. E ela acentua-se em nossa civilização ocidental, sabidamente marcada por elevada prevalência de afecções cardiovasculares.

Outras condições, também significativas, são as que decorrem da grande variabilidade do comportamento individual perante a idade, sendo, em algumas pessoas, o envelhecimento antes um estado apenas “cronogênico”, que processo de natureza patológica. Esta possibilidade apóia-se não somente em observações clínicas como em verificações necroscópicas.

No campo da cardiologia ela se afirma e se destaca. Dentre várias opiniões basta que se recorde a manifestação de autoridade altamente credenciada⁴ de que à inspeção, em necrópsias, “o coração de um nonagenário é, com freqüência, indistinguível do de um paciente meio século mais jovem”.

Não há dúvida, entretanto, que em pessoas muito idosas o órgão mostra-se quase sempre atingido por um

ou por vários processos mórbidos. Assim, em necrópsias de 40 indivíduos com 90 anos ou mais, alterações cardíacas foram comprovadas em 39 deles⁵, embora, com freqüência, elas não tivessem sido diagnosticadas em vida. Desta forma, o conjunto das alterações cardíacas – as ligadas apenas ao envelhecimento e as decorrentes de reais condições mórbidas – configura um quadro polimorfo que justifica o nome de “polipatia do coração”⁶.

No presente estudo serão analisadas apenas as alterações morfológicas e textrinas que ocorrem no coração de pessoas idosas não portadoras de reconhecidas afecções cardiovasculares. Dentro das limitações já estabelecidas elas exteriorizam os efeitos peculiares do envelhecimento. Em seu conjunto permitem, pois, a caracterização do que se abriga sob as denominações de “coração senil”, de “presbicardia” ou, em forma ampla, de “cardiopatia cronogênica”⁷.

Com essa restrição, os estados de aterosclerose coronária e de isquemia do miocárdio não serão estudados. Por outra, dadas as normas habituais de análise, a aorta proximal será incluída.

Nossa experiência iniciou-se há anos³, com exame de rotina (colaboração de Max Grinberg) de 55 corações de pessoas com 75 anos ou mais, que tinham sido admitidas, clinicamente, como não-cardiopatas. Mais tarde, no Instituto do Coração, durante o período de 1985 à época atual, pudemos estudar, já agora minuciosamente, corações de dez indivíduos idosos que também não tinham apresentado afecções cardiovasculares. Todos estes encontravam-se acima dos 70 anos, sendo o mais idoso um homem de 92 anos.

Eventualmente, em condições especiais (calcificação de valva aórtica, aspectos do feixe de His), observações complementares foram realizadas.

Trabalho do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CARACTERES DAS ALTERAÇÕES

Modificações do volume do coração

Um aspecto de relativa significação prática refere-se às modificações do coração em volume e em peso. A caracterização de um estado apenas ligado ao envelhecimento é muito difícil, dadas as premissas já estabelecidas: de um lado ocorrem diversos processos morbidos deformando o coração e, de outro, eventuais condições de caquexia favorecendo a “atrofia” do órgão.

Inúmeros trabalhos são conhecidos, fornecendo resultados nem sempre comparáveis, mas explicáveis por critérios diversos de seleção. De fato, em muitos estudos (também ecocardiográficos) são agrupados gerentes com e sem afecções cardiovasculares.

Resumidamente, podemos admitir que a ocorrência da chamada “atrofia senil” não tem sido confirmada⁶. Observa-se, ao contrário, que as cavidades ventriculares mostram, em geral, certo aumento de volume, associado a eventual e moderada hipertrofia muscular. Apenas em indivíduos muito idosos (com 90 anos ou mais), e “normais”, parece habitual⁵ a presença de câmaras ventriculares relativamente pequenas. Ao mesmo tempo, o volume dos átrios e o calibre das artérias da base do coração mostram-se algo aumentados. Esta configuração pode reduzir o espaço livre para a disposição da valva mitral, que se apresenta como que comprimida e com maior número de curvaturas⁵. Nossa experiência permite reconhecer a frequência desta situação valvar, embora não seja evidente redução expressiva da cavidade ventricular.

Uma ocorrência que pode ser mencionada ao lado das reais alterações estruturais, é a representada por conformação peculiar do septo interventricular que tende a se acentuar com a idade. Trata-se da protrusão de sua porção basal em direção à via de saída do ventrículo esquerdo configurando o que se denomina⁷ septo “sigmóide” ou “angulado”. Esta disposição pode se associar a certo desvio do anel aórtico, ocorrendo então estado que simula a cardiomiopatia hipertrófica, particularmente se contemporânea de moderada hipertensão arterial.

Alterações do pericárdio

O pericárdio, nos indivíduos senescentes, em geral apenas exhibe alterações decorrentes de desgaste progressivo, sob forma de espessamento difuso, particularmente nas cavidades esquerdas do coração (quadro I). Como aspecto habitual dos tecidos, ocorre também aumento da taxa de gordura epicárdica. Eventualmente, esta sofre transformação gelatinosa, fenômeno não ligado à senescência, mas a ocasionais estados de “atrofia cardíaca” que podem acompanhar afecções desgastantes⁴.

Não se observam alterações degenerativas ligadas diretamente à idade.

QUADRO I—Alterações estruturais no coração idoso

PERICÁRDIO

- a) Espessamento fibroso: hialinização
- b) Aumento da taxa de gordura (subepicárdica)

ENDOCÁRDIO MURAL

- a) Espessamento fibroelástico
- b) Fragmentação, esclerose e acelularidade da camada elástica
- c) Infiltração gordurosa
- d) Substituição de tecido muscular por tecido conectivo

MIOCÁRDIO

- a) Acúmulo de gordura
- b) Fibrose intersticial
- c) Depósito de lipofucsina
- d) Atrofia fosca
- e) Degeneração basófila
- f) Hipertrofia concêntrica
- g) Calcificação
- h) Amiloidose

VALVAS

- A) MITRAL = a) Calcificação do anel valvar
b) Degeneração mixomatosa (cúspide posterior-)
- B) AÓRTICA = a) Excrescências de Lambl
b) Calcificação
c) Amiloidose

TECIDO ESPECÍFICO

- a) Acúmulo de gordura; infiltração gordurosa
- b) Redução da musculatura específica e aumento de tecido colágeno
- c) Fibrose
- d) Atrofia celular
- e) Calcificação propagada
- f) Processos esclerodegenerativos

ARTÉRIAS CORONÁRIAS

- a) Alterações de parede: Perda de fibras elásticas e aumento do colágeno; depósito de lípidos; calcificação; amiloidose
- b) Alterações do trajeto = tortuosidade
- c) Alterações do calibre = dilatação

Alterações do endocárdio mural

Alterações comparáveis são observadas no endocárdio mural (quadro I) que pode se apresentar espessado e opaco, em particular no coração esquerdo. Ocorrem, entretanto, anomalias tetrinas sob a forma de proliferação de fibras colágenas e elásticas. Estas se mostram fragmentadas e desorganizadas, com perda da disposição uniforme habitual, certamente como resultado de hiperplasia irritativa que resulta da longa turbulência sanguínea.

Estudo cuidadoso⁸ de corações de indivíduos em vários grupos etários permitiu caracterizar o estado do endocárdio mural através das idades, evidenciando que áreas de espessamento, já presentes em jovens, com aspecto focal, acentuam-se e tornam-se difusas. Na sexta e na sétima décadas de vida ocorrem reduplicações do colágeno endocárdico em ambos os átrios e na via de saída dos ventrículos, com acentuada acelularidade da camada elástica, que se esclerosa. Após a idade de 50 anos há substituição das fibras musculares lisas por tecido colágeno-elástico e elas se apresentam vacuolizadas. Depois dos 60 anos comparecem focos de infiltração lipídica particularmente no átrio esquerdo. Na faixa da oitava década, alterações escleróticas são observa-

das de modo difuso em todas as câmaras⁸.

Em quaisquer das idades o átrio esquerdo é o mais profundamente afetado, comportando-se como a única câmara onde o espessamento endocárdico pode ser aceito como realmente difuso. Este fato foi observado também por outros. Deve ser ressaltado que em pesquisas já antigas pudemos⁹ testemunhar a maior acentuação do endocárdio nesse átrio, desde a vida fetal.

Em determinados órgãos surge a endocardiopatia trombótica não bacteriana, como decorrência de estímulos vários e discutidos e não dependente da senescência.

Alterações do miocárdio

As alterações do miocárdio são as mais expressivas, embora em determinadas necrópsias, mesmo de indivíduos muito idosos, não se destaquem por sua intensidade.

Alguns aspectos patológicos decorrem de afecções concomitantes, metabólicas, tóxicas, infecciosas, e não caracterizam o coração senil. Assim, dentre muitos⁴, a degeneração miofibrilar, a miocitólise, a inchação turva, a degeneração gordurosa.

Determinadas alterações anatômicas, entretanto, estão ligadas à senescência. Ocorrem em indivíduos idosos, eventualmente acentuando-se com o avanço da idade, e não resultam de moléstias adquiridas (quadro I). Esses aspectos podem ser discretos, comportando-se o coração como órgão pouco alterado, o que justifica a consoladora afirmação de Pomerance⁴, já mencionada.

Um **acúmulo de gordura** ocorre principalmente nos átrios e ao nível do septo intercavitário, mas pode ocupar também as paredes dos ventrículos. Na grande maioria dos casos não apresenta expressão clínica. Em determinadas situações, contudo, parece favorecer o aparecimento de disritmias atriais; mais raramente, pode simular processo tumoral localizado.

Em alguns indivíduos, o aumento da gordura intersticial é intenso, configura real infiltração gordurosa, atinge paredes ventriculares (principalmente à direita⁴) e pode comprimir as miofibras, que tendem então a se atrofiar e a desaparecer. Esta situação pode se acentuar na senescência, mas, em geral, associa-se à obesidade do indivíduo. E evidente que, em muitas situações, os dois estados se conjugam.

A **fibrose** exterioriza-se por aumento de fibras colágenas e elásticas e pode, também, ser mais acentuada em nível atrial. Pequenos focos de fibrose, disseminados, não dependentes de coronariopatia e talvez ligados a moderada degeneração muscular, tendem a substituir as células miocárdicas. Eles foram também ligados a estados anteriores de miocardites focais, mas não há prova dessa possibilidade.

Compreende-se, então, que, com a idade, os miócitos possam ser progressivamente reduzidos por comparecimento de infiltração gordurosa e/ou de fibrose intersticial. Como ocorre em vários tecidos do organismo,

o elemento nobre/miocárdio) cede lugar a tecidos inertes/colágeno), em graus diversos de comprometimento. Não há dúvida que, em determinados casos, o aspecto do miocárdio pode ser indistinguível do resultante de isquemia crônica.

No estudo, já mencionado, de dez gerontes, procuramos analisar o estado do átrio direito, dada a situação do nódulo sinusal. Nítida infiltração gordurosa ocorreu em sete órgãos (quadro II), sendo acentuada na vizinhança desta estrutura.

O aumento intracelular do depósito de lipofuscina (pigmento senil ou ceróide) insolúvel é achado quase constante, sem distinção entre sexos, raças, grupos étnicos, tamanho do coração. Ele ocorre em tecidos constituídos por células não substituíveis (cérebro, coração, músculos) e acentua-se com o avançar da idade. No miocárdio, acumula-se em correlação quase linear com o envelhecimento, em cerca de 1,3CN do volume muscular por década de vida¹⁰.

QUADRO II—Aspectos do átrio direito (N = 10)

a) Infiltração gordurosa	7 casos (70%)
b) Fibrose	3 casos (30%)
c) Amiloidose	1 caso (10%)

O material ocupa os pólos dos núcleos das miofibras e apresenta-se como conjunto de grânulos castanho-amarelados à coloração por hematoxilina e eosina. Cora-se também por soluções de Sudan-Black e exhibe brilhante fluorescência à luz ultravioleta⁴.

A composição química é heterogênea, mas ele contém ácidos nucléicos e cerca de 25% de lípidos. Em preparações por método de sonicação¹¹, observa-se resíduo constituído por proteínas, com taxas elevadas de alanina, de valina, de prolina e, particularmente, de glicina.

Esse pigmento tem sido admitido como real manifestação biológica do envelhecimento e, assim, ocorreria também em condições de velhice precoce, como na progéria. Essa concepção, embora real, não pode ser rigidamente aceita desde que sua presença não é específica da idade avançada. Assim, em biópsias de miocárdio de crianças com dois meses de idade ele pode ser demonstrado¹². O que ocorre é o seu acentuado acúmulo no decorrer da vida, acompanhado também por modificações do aspecto morfológico. Em jovens, o material apresenta-se, à microscopia eletrônica, como grânulos delicados (tipo I) e, em pessoas idosas, como granulações grosseiras (tipo II), mais tarde contendo vacúolos com gotas de lípidos¹².

Um aspecto curioso é sua eventual correlação com o estado do coração. Por um lado, o depósito independe de presença de insuficiência cardíaca; por outra, tem sido observado¹³ com maior frequência em indivíduos “normais” que em cardiopatas. Em estudo anterior³, no qual examinamos corações de indivíduos com mais de 75 anos, o acúmulo de pigmento ocorreu em 32 (56%) de

55 necropsiados que não tinham apresentado em vida cardiopatia clinicamente demonstrada e apenas em nove (26%) de 35 outros reconhecidamente cardiopatas.

Até o momento torna-se difícil admitir que o pigmento possa comprometer a função celular. Dada a possibilidade se sua origem mitocondrial, como veremos adiante, surgiu hipótese de perturbação metabólica contemporânea. Assim, o pigmento poderia ser indicador de alteração do sistema de peroxidase mitocondrial com conseqüente prejuízo da síntese protéica e com redução da reconstituição de proteínas contráteis da miofibrila. Ocorreria, então, queda do rendimento cardíaco, não raro em gerontes¹⁴. A possibilidade não é ilógica, mas parece pouco provável.

O estado considerado como de *atrofia fosca* (quadro I) nada apresenta de específico. Resulta apenas de acentuado acúmulo intracelular de lipofuscina associado a eventual atrofia miocárdica. Não caracteriza, portanto, condição de senescência, mas é habitual em pessoas idosas que apresentaram caquexia antes da morte.

Outra manifestação, não especificamente senil, é a presença da *degeneração basófila* (degeneração mucinosa), constituída por acúmulo de grânulos basófilos no citoplasma de miofibras isoladas e que se coram pela hematoxilina e eosina e pelo PAS. À microscopia eletrônica, aparecem com fibrilas PAS-positivas com espessura de 600 a 100 Å⁵. Parecem resultar de armazenamento de subproduto de metabolismo anômalo do glicogênio^{12,16}.

Essa degeneração pode ser admitida como um indicador não-específico de dano miocárdico ocorrendo em diferentes afecções, nervosas, endócrinas, metabólicas, embora compareça com frequência no coração idoso "normal". Sua influência sobre o estado funcional cardíaco ainda é duvidosa.

Em gerontes, é habitual a presença de moderada *hipertrofia do miocárdio ventricular*, principalmente da câmara esquerda (quadro I), ligada, com certeza, ao estado da resistência arterial periférica. Ela é global, de tipo concêntrico, embora possa ocorrer certa preponderância do septo interventricular sobre a parede livre.

O exame ecocardiográfico vem documentando essa ocorrência em indivíduos sem afecções que sobrecarreguem o coração. De fato, verificações já antigas¹⁷ evidenciaram, em pessoas não hipertensas, aumento progressivo da parede posterior do ventrículo dos 25 aos 80 anos (em cerca de 30%). E essa modificação se acentuou mesmo entre os 60 e os 80 anos, embora com caráter moderado. O aumento da espessura pode ser evidenciado em sístole e em diástole e se confirma com ou sem correções pela superfície corporal. Apesar disso, mesmo em nonagenários, essa dimensão não ultrapassa os limites superiores da normalidade. A experiência atual dos ecocardiografistas comprova esse comportamento.

Estados mais ou menos acentuados de *calcificação* do miocárdio (quadro I) ocorrem raramente em indivíduos idosos sem outras afecções mórbidas. Em muitos

órgãos, o depósito de cálcio instala-se em áreas desvitalizadas, degeneradas, ou que sofreram inflamação. Assim, após coronariopatias (infarto do miocárdio, aneurisma ventricular) ou processos de miocardite. Estas situações não se incluem no presente estudo.

Em outros gerontes, entretanto, a calcificação manifesta-se em tecidos aparentemente normais. Ela pode estar ligada a entidades nosológicas com perturbações do metabolismo do cálcio (carcinomatose, afecções leucêmicas, hiperparatiroidismo, nefropatias crônicas, hipercalemias de qualquer natureza) e/ou a estados terminais. Invoca, então, presença de situações que se colocam nos limites entre reais entidades mórbidas e condições senis agravantes.

Depósitos de cálcio ocorrem, entretanto, com certa frequência, nos músculos papilares do ventrículo esquerdo, em indivíduos idosos sem afecções gerais reconhecíveis. Eles situam-se em geral, nas zonas apicais desses músculos.

Sob o ponto de vista macroscópico, observam-se aspectos diversos. Ora ocorrem apenas áreas discretas amareladas, em faixas ou em conglomerados, ora blocos rígidos, rochosos, substituindo amplas zonas de tecido muscular⁴. Ao exame microscópico, observam-se desde meras incrustações basófilas em fibras isoladas até massas calcificadas, amorfas; sem reconhecível tecido miocárdico remanescente⁴.

Um estado importante do coração idoso é o constituído pela *amiloidose senil* (quadro I). Não cabe, neste estudo, uma discussão sobre os diferentes tipos de amiloidose observados no decorrer da vida, embora o coração possa ser atingido em qualquer das formas generalizadas. Interessa-nos apenas a amiloidose senil, que tende a ser acentuada no miocárdio. Ela avoluma-se progressivamente com o envelhecimento e sua prevalência aumenta de forma rápida após os 70 anos. Nessa faixa etária pode atingir 50% a 80% dos indivíduos¹⁸. Parece seguramente estar presente em pelo menos 50% das pessoas com 90 anos ou mais⁴.

Sob o ponto de vista macroscópico, pode não ser reconhecida nas *necrópsias*. Em alguns casos ocorre espessamento do miocárdio, que adquire consistência de borracha, em aspecto sugestivo. Em ausência dele, a afecção pode se revelar por presença de pequenos nódulos nos átrios.

Atualmente tende-se a admitir a existência de duas formas distintas de amiloidose senil no coração^{19,20}. E a elas agrega-se um terceiro tipo que ocorre na aorta²¹. A primeira alteração envolve átrios e ventrículos, mas não se limita ao coração; pode atingir os pulmões, o fígado e os rins²⁰. É a modalidade senil sistêmica²². A segunda forma restringe-se aos átrios e acentua-se com o envelhecimento do miocárdio; é a amiloidose atrial isolada (quadro II, fig. 1). Pode apresentar-se, às vezes, como pequeninos nódulos, semitranslúcidos, ao nível de capilares atriais e no miocárdio sub-endocárdico.

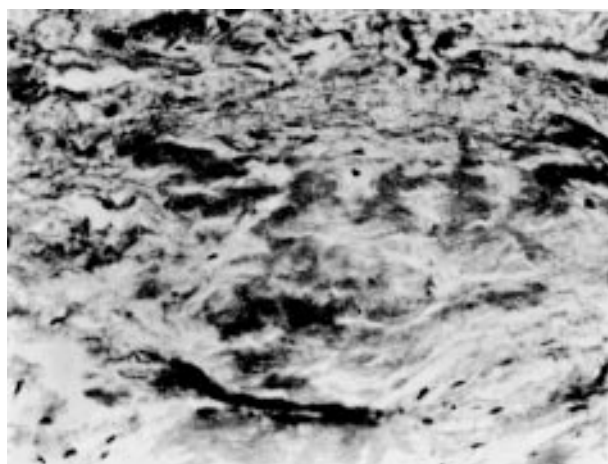


Fig. 1 — Depósitos amilóides em parede atrial direita nas proximidades do corpo fibroso (paciente com 88 anos de idade). H & E x 160.

O amilóide das três modalidades é congofílico e elas não podem ser distingüidas pela microscopia de luz. Sob o ponto de vista imunohistoquímico, entretanto, as três formas são diversas, o que significa que a substância amilóide é heterogênea.

Nas fibrilas da primeira entidade (amiloidose senil sistêmica) ocorre uma proteína de baixo peso molecular (cerca de 4.000 daltons) denominada Asca e, depois, ASC., e estruturalmente similar à pré-albumina humana²³⁻²⁵. Elas contêm também triptofano. O amilóide da segunda forma (amiloidose atrial isolada) não apresenta essa proteína, nem triptofano, mas sequência diversa de aminoácidos (AS_{C2})¹⁹. E o da aorta contém triptofano mas não a proteína AS_{C1}²¹.

Essa heterogeneidade permite a individualização histoquímica dos tipos. O estudo da forma senil sistêmica evidenciou^{26a} que anti-soro à pré-albumina humana exibe reatividade cruzada com a proteína amilóide AS_{C1}, o que permite, em necrópsias, sua diferenciação perante outros tipos de amiloidose senil ou em modalidades generalizadas, não senis, da afecção.

Sabe-se que a subunidade protéica da amiloidose sistêmica primária ou da ligada ao mieloma é imunoglobulina monoclonal de cadeia leve^{26a}, que pode ser reconhecida no soro e/ou na urina em quase todos os enfermos. Em certo grupo destes, (cerca de 15% dos casos), entretanto, esse reconhecimento não é conseguido e a forma clínica vem sendo referida como amiloidose imunoglobulino-derivada não secretora^{26a}. Ora, as manifestações clínicas cardíacas deste tipo, em pessoas idosas, podem ser indistingüíveis das da amiloidose senil sistêmica, sendo também impossível o reconhecimento das substâncias amilóides específicas ao exame microscópico. Esta distinção torna-se desejável desde que o eventual tratamento (mesmo precário) e o prognóstico são diferentes. Este é sempre mais favorável na modalidade senil.

Recentemente, essa possibilidade de distinção tornou-se presente pelo emprego de anti-soro à pré-albumina em material de biópsia endomiocárdica, que re-

vela, na forma senil, coloração imunohistoquímica específica do miocárdio^{26a}. Este exame seria, então, aconselhável a todos os indivíduos idosos suspeitos de apresentarem a amiloidose senil sistêmica e nos quais houvesse suspeita da presença da amiloidose imunoglobulino derivada não secretora. Os dados parecem seguros^{26b}, dado o aspecto característico imunohistoquímico da forma senil (presença de pré albumina, apesar de eventuais críticas.

As conseqüências da amiloidose senil são variáveis, dependendo da intensidade e, eventualmente, da localização do processo. A progressão da substância anômala pode acarretar compressão das miofibras levando a certo grau de atrofia, mas não se observam as amplas massas de material amilóide separando fibras miocárdicas como na amiloidose sistêmica⁴ não senil. Essa ocorrência permite compreender a habitual ausência de cardiomegalia.

A capacidade miocárdica modifica-se de acordo com a intensidade da alteração²⁷. Em alguns casos, ocorre insuficiência cardíaca congestiva, que pode ser grave e é, em geral, rebelde ao tratamento. Tem sido, mesmo, admitida uma indesejável sensibilidade do miocárdio à medicação digitálica. Essa possibilidade etiológica deve ser suspeitada em casos de gerontes com hipossistolia e que não apresentam as causas habituais desse processo (isquemia miocárdica, hipertensão arterial, afecções pulmonares crônicas). Nessas eventualidades, o eletrocardiograma pode, entretanto, apresentar alterações que sugerem isquemia do miocárdio.

Por outra, o depósito amilóide pode ocupar áreas do nódulo sino-atrial e/ou do nódulo de Tawara (fig. 1), acarretando complicações de natureza funcional como disfunção sinusal, disritmias atriais, bloqueio atrioventricular. Na maioria dos casos, ao contrário do que pode ocorrer na amiloidose sistêmica primária, o tecido específico é poupado. Nas modalidades acentuadas entretanto, ele pode ser atingido e ocorrem alterações na condução do estímulo.

Em nossa experiência depósito amilóide foi evidenciado no átrio direito, em aorta e, curiosamente, em artéria coronária (**Quadro III**).

Diante dessas ocorrências, compreende-se que a amiloidose senil é entidade que se coloca no impreciso setor entre mera decorrência do envelhecimento e real processo mórbido.

QUADRO III—Presença de amiloidose (N = 10)

a) Átrio direito	1 caso (10%)
b) Artéria coronária	1 caso (10%)
c) Aorta	2 casos (20%)

Alterações das valvas

Estudos cuidadosos e já antigos²⁸ evidenciaram a possibilidade de que as valvas cardíacas permaneçam delgadas, flexíveis e delicadas, mesmo em indivíduos idosos.

Essa ocorrência pode ser observada em corações também quase normais ou em órgãos com anomalias miocárdicas. Em grande número de gerentes “normais”, entretanto, as cúspides se apresentam pelo menos espessadas. Em verdade, alterações estruturais das valvas cardíacas são habituais em pessoas idosas, com incidência que pode mesmo ultrapassar a de estados isquêmicos do miocárdio.

Alguns aspectos devem ser ressaltados. Assim, a) as modificações ocorrem particularmente em cúspides do coração esquerdo, sendo raras em valvas pulmonares (espessamento, degeneração colágena) e pouco acentuadas (espessamento, moderada degeneração mucóide) em lacínias da tricúspide; b) alterações metabólicas, como redução do conteúdo de mucopolissacarídeos e aumento da taxa de lípidos, podem surgir em fases iniciais; c) processos moderados sob a forma de espessamento, de redução do número de núcleos no estroma fibroso, de esclerose discreta, de fragmentação colágena, de fibrose com pequenos nódulos no bordo de fechamento das cúspides são muito comuns, e se acentuam com a idade. Com expressiva frequência, entretanto, manifestam-se perturbações tetrinas que, sob o ponto de vista nosológico, situam-se entre condições apenas senís e estados degenerativos seguramente patológicos (calcificação, degeneração mucóide)

Alterações da valva mitral

Como já mencionado acima, algumas alterações são pouco expressivas^{4,29}. Depósitos de lípidos ocorrem principalmente na superfície ventricular da cúspide anterior, sob a forma de delicadas gotas sudanófilas, com aparência espumosa. Aparentemente tais lípidos são comparáveis aos encontrados na aterosclerose vascular inicial. Em casos raros surge certa aglutinação das cordas tendinosas, talvez como acentuação de hiperplasia do endocárdio em função da idade. Este fenômeno não apresenta significação clínica. As duas alterações mais importantes são a calcificação e a degeneração mucóide (quadro I).

A *calcificação* constitui um dos processos mais frequentes no coração idoso e acentua-se com o envelhecimento. Tem sido admitida como presente em pouco menos de 10% das **necrópsias** em indivíduos com mais de 50 anos⁴ e foi observada em 19 (47%) de 40 nonagenários necropsiados⁵. Em nossa experiência, essa incidência é algo menor. Parece ocorrer com maior frequência em mulheres⁴.

Os depósitos de cálcio variam, desde o aspecto de pequenos nódulos até a constituição de tecido rígido em todo o anel valvar. Iniciados, em geral na parte média no folheto posterior estendem-se para a base de implantação, podendo levar à deformação e/ou deslocamentos da cúspide. Em alguns casos, avançam ao miocárdio adjacente do ventrículo esquerdo. A mineralização pode atingir apenas parte do anel valvar ou ocupar todo ele, configurando uma circunferência rígida, e as cordas tendinosas (fig. 2).

Microscopicamente o depósito aparece como blocos de material amorfo, eosinófilo, que se associam, com



Fig. 2 — Aparelho valvar mitral com calcificação de cúspides, do anel e de cordas. Notar (setas, bloco de cálcio que invade, a partir do anel, a parede ventricular (paciente com 73 anos de idade).

frequência, a áreas granulares basófilas⁴. Não são raros os achados de fibrose perifocal, de infiltração de células inflamatórias, de acúmulos de células gigantes por corpo estranho e, até, de hemorragia e de necrose⁴.

As manifestações clínicas podem ser quase nulas, sendo a ocorrência apenas suspeitada por presença de sopro sistólico, nítido, em área mitral. Existem, entretanto, possibilidades de complicações eventualmente significativas. Assim, a) disfunção valvar sob a forma de insuficiência e, apenas às vezes, de estenose; b) alterações na condução do estímulo, dada a vizinhança do tecido específico; c) ocorrência de endocardite infecciosa e d) presença de condições que contribuem para a eclosão de insuficiência cardíaca.

A observação vem demonstrando^{30,31} que a calcificação anular acentuada (envolvendo todo o anel valvar), mesmo em ausência de alterações deformadoras das cúspides, pode acarretar gradiente de pressão diastólica entre átrio e ventrículo esquerdos e, então, ocorrência de estenose mitral funcional. A situação decorre, certamente, de perda da função normal de dilatação do anel valvar durante a diástole ventricular. Esta condição é, realmente, mais provável³¹ que a proposta por outros, de redução da complacência do ventrículo esquerdo.

Uma observação significativa foi a que decorreu de estudo de pacientes com bradicardia acentuada, necessitando uso de marcapasso³². Em 68 enfermos, principalmente idosos (dos 24 a 92 anos, com idade média de 68 anos), portadores de bloqueio atrioventricular completo, de fibrilação atrial com lenta frequência ventricular ou de parada sinusal, o exame ecocardiográfico revelou presença de calcificação mitral em 87% deles. O fato pode ser explicado pelas relações anatômicas entre o anel valvar e zonas do tecido específico. Elas serão analisadas adiante.

Apenas a ocorrência de parada sinusal, observada em 44% dos casos, impõe maior reserva, dada a distância entre o nódulo específico e a valva mitral. A admis-

são de que a calcificação valvar pode se associar a processo esclerodegenerativo, mais difuso, do tecido específico, exteriorize apenas uma possibilidade.

A *degeneração mucóide* (mixomatosa) ocorre por alteração do tecido colágeno valvar. É sabido que as cúspides são constituídas por núcleo colágeno denso, a chamada “fibrosa”, que se estende em continuidade com o tecido conectivo do esqueleto cardíaco. Ele é envolvido por camada elástica e pelo endotélio superficial.

Na degeneração mixomatosa o tecido denso transforma-se em conectivo frouxo, esponjoso, com evidente propriedade de coloração metacromática pelo azul de toluidina⁴. Esta situação parece decorrer de aumento da taxa de polissacárides constituintes da substância fundamental do tecido subendotelial. Fato interessante é que o exame de valvas mixomatosas, por microscopia eletrônica, em pessoas jovens e idosas, revela aspectos similares, não se comportando a idade como fator discriminador. Em todas, observam-se alterações quantitativas e qualitativas sob a forma de desorganização das estruturas fibrilares com perda do cruzamento das faixas.

A cúspide posterior da mitral é a mais atingida e, às vezes, a degeneração ocorre no próprio colágeno das cordoalhas tendinosas. Ela acarreta modificações na textura da lacínia que se distende, torna-se volumosa, redundante, opaca, menos resistente. Em alguns casos, surgem pequenas áreas ulceradas e trombos em sua superfície atrial⁴. Com a acentuação do processo a cúspide prolaba na câmara atrial. Assume, então, aspectos de paraquedas ou de vela de barco, comparáveis aos do prolapso valvar mitral, já tão conhecido e tão freqüente na população geral. Esta situação, entretanto, não é comum, ocorrendo apenas em cerca de 1% das necrópsias de indivíduos com mais de 50 anos⁴.

As implicações clínicas são, em geral, pouco expressivas. Pode ser observado sopro sistólico em área mitral, representando, então, o processo valvar apenas mais uma das múltiplas causas desse achado em pessoas idosas. Em alguns indivíduos, contudo, podem surgir perturbações dinâmicas ligadas à presença de real insuficiência mitral. Em casos excepcionais torna-se aconselhável a correção cirúrgica.

Não é habitual, também, a ocorrência de complicações significativas. Dentre estas, a ruptura de cordas tendinosas e a ainda não provada, maior incidência de endocardite infecciosa. A ruptura das cordas, eventualmente associada à presença de válvula muito redundante, pode ser responsável por manifestações de insuficiência cardíaca. Em algumas situações esse rompimento tem sido ligado mesmo à ocorrência de morte súbita.

Alterações da valva aórtica

À semelhança do que ocorre na valva mitral, são habituais alterações pouco significativas sob a forma de acúmulo de lípidos, de fibrose, de degeneração colágena.

E também presença de pequenos aglomerados de áreas fibrosas nas bordas de fechamento das cúspides, constituindo as excrescências de Lambl. Eventualmente ocorre perda de núcleos no estroma fibroso⁷.

O processo de maior expressão é a *calcificação* (quadro I), admitida como mais frequente em indivíduos do sexo masculino. Trata-se de ocorrência já ressaltada em trabalhos muito antigos e considerada como esclerose primária das válvulas, por Monckeberg, há mais de 80 anos⁶. Em necrópsias de quase quatro centenas de pessoas com mais de 75 anos, esteve presente em 21% de corações sem estenose valvar²⁹.

Ela inicia-se, em geral, na zona central (fibrosa) e/ou na base das cúspides; depois, expande-se em direção às margens, mas raramente atinge os bordos livres⁴. As zonas de calcificação apresentam amplitude diversa e, em determinados casos, todo o aparelho valvar é transformado em bloco mineral (fig. 3), com excrescências que se projetam na luz vascular. Ao exame microscópico observam-se áreas de desorganização da arquitetura valvar e, eventualmente, discretos agregados de células inflamatórias em zonas adjacentes.



Fig. 3 — Valva aórtica com calcificação degenerativa das semilunares deixando comissuras livres; presença de estenose acentuada (paciente com 78 anos de idade).

A experiência mostra que é habitual a associação de calcificações na valva aórtica e no anel mitral. E, em muitos casos, ocorre também calcificação concomitante de artérias coronárias.

Uma associação comprovada é a do depósito de fosfato de cálcio com a amiloidose e com zonas de células inflamatórias⁶, como já observamos muitas vezes. E curioso também que esse aspecto tem sido comprovado por nós em valvas com processo reumático crônico (em jovens), removidas cirurgicamente.

Na grande maioria dos casos a alteração estrutural não acarreta manifestações clínicas. Observa-se sopro sistólico em área aórtica que, como em área mitral, é exteriorização de um dos muitos processos que produzem, em pessoas que envelhecem.

Não é habitual a presença de estenose valvar, desde que o processo em geral não compromete a capacidade de abertura das cúspides, mas ela pode ocorrer. Em 111 casos de estenose isolada das válvulas aórticas, em indivíduos entre os 75 e os 90 anos, a calcificação primária, senil, esteve presente em 31% deles³³. Recentemente, em exame dos corações de 164 gerontes portadores de estenose aórtica, verificamos a presença da mineralização em 25 (15,2%) órgãos. Compreende-se, então, que uma das tarefas dos clínicos, de real significação, é exatamente o diagnóstico diferencial entre os estados de calcificação com e sem estenose valvar.

Uma complicação que pode trazer perturbações funcionais de eventual importância é a que decorre de propagação da degeneração ao esqueleto cardíaco e a segmentos do feixe de His, como estudaremos adiante.

Alterações do tecido específico

Processos degenerativos e/ou depósitos de substâncias podem ocorrer desde o nódulo sinusal até ramos do feixe de His (quadro I).

Acúmulo de *gordura* ocupando o átrio direito, como já mencionado, apresenta volume variável e pode acarretar alterações funcionais dos centros superiores. Certas situações podem ser admitidas como não excepcionais, embora não muito frequentes. Assim, a infiltração gordurosa separando o nódulo sinusal da musculatura subjacente e contribuindo ao aparecimento de distúrbios atriais. A fibrilação atrial seria uma delas e discute-se ainda o papel da lipidose na gênese de determinadas síndromes do nódulo sinusal.

Da mesma forma, infiltração gordurosa acentuada pode atingir o nódulo de Tawara (fig. 4), propagando-se ao tronco do feixe de His e até a zona de origem dos ramos³⁴.

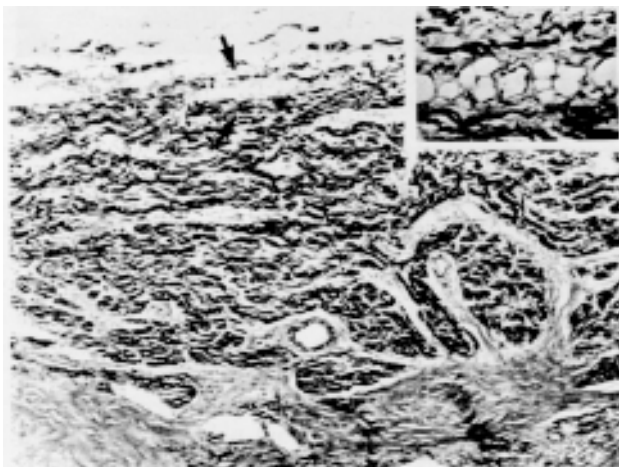


Fig. 4 — Tecido de condução em região do nódulo átrioventricular com fina fibrose e infiltração gordurosa periférica (setas). À direita e acima detalhe da infiltração gordurosa. Masson x 40.

Uma alteração importante é a *redução da musculatura* e sua substituição por colágeno em várias zonas

do tecido específico. Já há anos foi observada³⁵ perda apreciável das células especializadas ao nível do nódulo sinusal, à necrópsia de pessoas que tinham sido clinicamente normais. Em 50 corações de indivíduos com mais de 75 anos, a percentagem de músculo especializado no nódulo sinoatrial oscilou entre 11% e 41% (média de 27%), enquanto atingia 35% a 58% (média de 46%) em órgãos de pessoas com menos de 50 anos. Essa perda foi acompanhada por aumento local de tecido fibroso, que chegou a valor médio de 36%, bem superior à taxa de 16,7% observada em pessoas mais jovens. A alteração processa-se de modo lento, mas contínuo, iniciando-se em torno dos 60 anos de vida. Ela não se relaciona a estados de calcificação valvar e, o que é importante, à presença de aterosclerose coronária³⁵.

Novos estudos evidenciaram a possibilidade de anomalias mais extensas no tecido específico. Assim, o exame de 30 corações de homens em diferentes idades permitiu avaliação do conteúdo relativo de músculo específico e de tecido conectivo determinado morfometricamente³³. A taxa de músculos reduziu-se progressivamente com a idade; era de 57% até a segunda década de vida e desceu a 43,8% no decorrer da oitava década.

Ao mesmo tempo, a quota de tecido conectivo aumentou proporcionalmente: passou de 11%, ao nível da segunda década, a 16% quando da oitava. Em todos os exames a redução da taxa relativa de músculo específico ultrapassou a de aumento do tecido colágeno. A presença eventual de coronariopatia concomitante não pode ser afastada, mas foi concluído³⁵ que, no grupo de indivíduos entre 49 e 80 anos, o grau de esclerose coronária foi menos significativo (como causa das alterações) que o próprio envelhecimento. O autor sugere a existência de um “conteúdo crítico de músculo condutor” do feixe de His, como necessário à manutenção da função normal do tecido especializado.

Uma ampla redução da musculatura específica ao longo de todo o feixe de His foi observada³⁷ ainda em corações de indivíduos com mais de 70 anos. Ela era mais acentuada ao nível do nódulo sinusal, mas estendia-se ao nódulo atrioventricular, ao tronco do feixe de His, ao seu ramo esquerdo e até ao ramo direito. Todos os estudos revelam que a perda de fibras é mais acentuada nas zonas proximais (fig. 5), sendo, em geral, mínima na rede periférica. Em alguns casos, graus moderados de atrofia celular associam-se a estados de fibrose perimicial.

Essas importantes observações confirmam dados anteriores³⁵ sobre a ocorrência de fibrose do nódulo sinusal em indivíduos idosos e que não foram aceitos por todos.

A experiência demonstra ainda que alterações importantes do feixe de His estão ligadas à propagação de processos de *esclerose* e de *calcificação de zonas vizinhas*, assim dos anéis valvares e do corpo fibroso central. Sabemos que cinco estruturas importantes são adjacentes ao tecido de condução na base dos ventrículos:

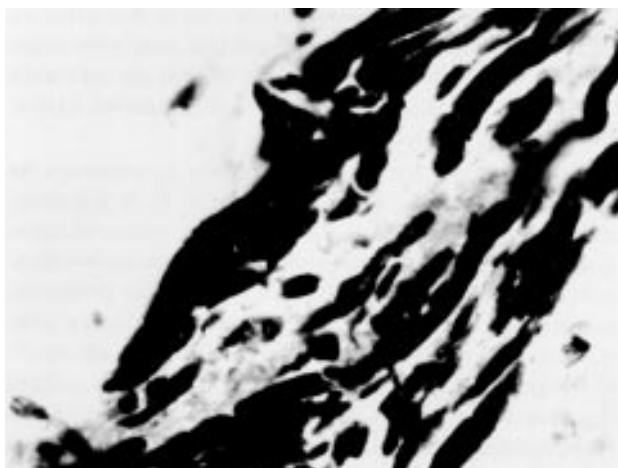


Fig. 5 — Ramo esquerdo do feixe de His com fibras separadas e comprimidas por tecido conjuntivo frouxo. Masson x 400.

o corpo fibroso central, o septo membranoso, o ápice do septo muscular, o anel valvar mitral e o anel aórtico³⁹. Esta disposição permite que estados de fibrose e de calcificação estendam-se ao feixe específico.

Desta forma, processos degenerativos (fibrose, hialinização com ou sem calcificação) podem envolver o nódulo atrioventricular e partes do feixe de His que se encontram imersas no corpo fibroso central (fig. 6 e 7).

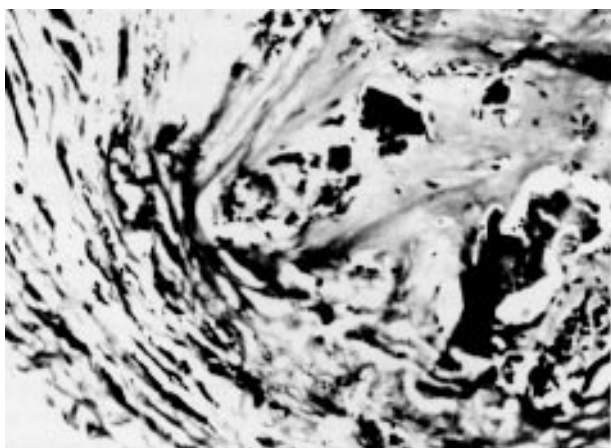


Fig. 6 — Presença de calcificação comprimindo e invadindo o nódulo A-V, H & E x 100.

Configura-se, assim, o que foi admitido⁴⁰ como “esclerose do lado esquerdo do esqueleto cardíaco”.

Esta é a patogenia de quase a totalidade dos chamados “bloqueios de ramo primários”, em antigas nomenclaturas, cuja expressão mais evidente é constituída pela “moléstia de Lev”³⁹. Trata-se de bloqueios de ramo observados em pessoas idosas, que surgem sem causa aparente e que devem estar ligados a real envelhecimento do esqueleto cardíaco. As calcificações da base da aorta e/ou de partes do septo interventricular podem acarretar danos ao feixe de His mesmo em zonas mais distais, em geral além da origem das fibras da divisão

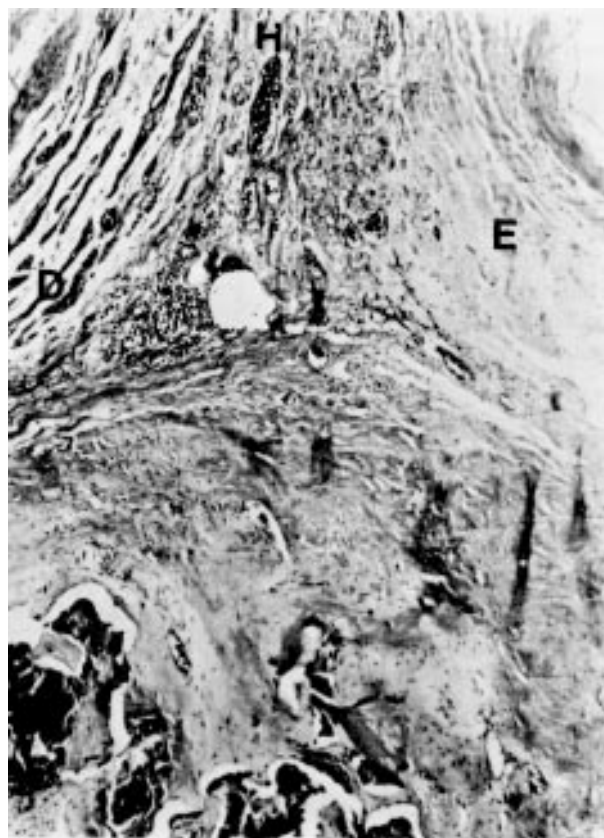


Fig. 7 — Calcificação com reação linfocitária periférica nas vizinhanças do feixe de His (H), interceptando a emergência dos ramos direito (D) e esquerdo (E). H & E x 40.

posterior do ramo esquerdo. Sob o ponto de vista eletrocardiográfico o processo exterioriza-se por bloqueios de ramo de qualquer tipo³⁹.

Em situações mais raras ocorre bloqueio atrioventricular completo, em certos casos associado a complexos QRS estreitos no eletrocardiograma.

QUADRO IV—Aspectos do tecido específico (N = 16)

a)	Estrutura normal 6 casos	(37,5%)
b)	Infiltração gordurosa 5 casos	(31,3%)
c)	Calcificação propagada 3 casos	(18,7%)
d)	Fibrose perimicial 2 casos	(12,5%)

É possível, também, que se possa aceitar patogenia comparável em determinados estados de bloqueios cardíacos constituindo a chamada “moléstia de Lenégre”. É admitida⁴ como decorrente de processo esclerodegenerativo de natureza idiopática, ocorrendo em pessoas de idade madura, envolvendo o sistema específico trifascicular e não acompanhado de lesões musculares dos ventrículos. Na averiguação original⁴¹ foram encontradas lesões acentuadas de ramos do feixe de His em 11 de 62 corações examinados, mas estado normal do miocárdio e das coronárias em todos eles. Os eletrocardiogramas dos indivíduos haviam evidenciado presença de bloqueios de ramo, eventualmente evoluídos para bloqueios atrioventriculares. Os achados permitiram a sugestão de

que a anomalia possa ser a responsável por manifestações mais ou menos súbitas de crises de Adams-Stokes e/ou de bloqueios atrioventriculares que ocorrem em pessoas idosas em ausência de coronariopatia.

Em nosso Instituto, pudemos realizar estudo semi-seriado do feixe de His em 16 corações de **gerontes** com 70 anos ou mais (quadro IV). Estrutura normal esteve presente apenas em seis dos órgãos e calcificação propagada em outros três. Em dois corações observou-se fibrose perimicial, com aspecto sugestivo de moderada atrofia de miócitos (Fig. 8)

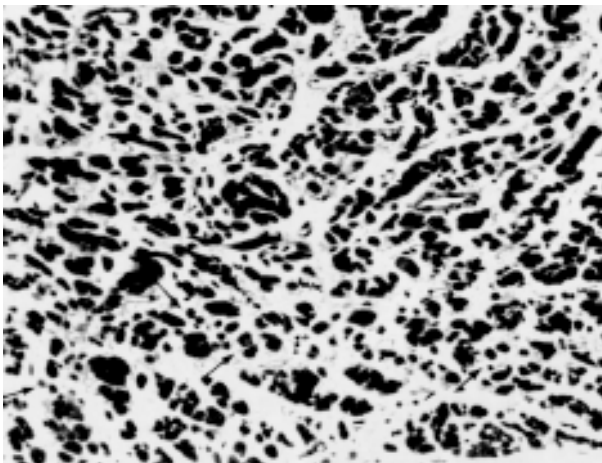


Fig. 8 — Feixe de His com discreto aumento de tecido conjuntivo e aparente atrofia de algumas fibras (setas). Masson x 160.

Alterações das artérias coronárias

Excluindo-se a aterosclerose vascular, as alterações das artérias coronárias não são, em geral, expressivas (quadro I). Como condições habituais de envelhecimento ocorrem *perdas de tecido elástico e aumento de colágeno*. Este acumula-se na zona subendotelial e particularmente em trechos proximais das artérias. A lâmina elástica interna torna-se mais delgada e desorganizada. Eventualmente, ocorrem depósitos de lípidos e espessamento da túnica média.

É comum a presença de vasos epicárdicos *tortuosos*, particularmente quando de certa redução do tamanho dos ventrículos⁵. Esse aspecto pode surgir, entretanto, mesmo em ausência de alterações do volume cardíaco. A ocorrência foi estudada em pesquisa cuidadosa⁴³, na qual foi utilizado um “índice de tortuosidade” das coronárias. Em corações examinados à necropsia e com artérias normais à angiografia, o avanço da idade comportou-se como o fator isolado mais importante de tortuosidade dos vasos. Como esta disposição apresenta relação inversa com o tamanho do coração, foi admitida⁴² a possibilidade de redução da massa miocárdica. Trata-se, sem dúvida, de ocorrência freqüente em pessoas idosas. Em estudo de órgãos de 55 indivíduos com 75 anos ou mais, que em vida não foram considerados cardiopatas, observamos³ tortuosidade em 11 (20%) deles.

A significação funcional desse estado das artérias não foi ainda avaliada com adequação, mas tudo sugere que ele seja pouco expressivo, apesar da esperada resistência ao fluxo sanguíneo e da possível turbulência da corrente líquida.

Uma situação mais discutida é a da presença de artérias coronárias *dilatadas* (quadro I). A possibilidade de aumento do calibre vascular como simples decorrência da idade não encontrou apoio em verificações necrosópicas já antigas^{43,44}, havendo, portanto, comportamento diverso do presente em outras artérias (aorta, renais, temporais). Observação ulterior⁴², entretanto, evidenciou moderado aumento do calibre dos vasos epicárdicos, habitualmente associado à sua tortuosidade. Este parece ser o estado das artérias que, em nonagenários, se apresentam⁵ mais longas e mais largas. O primeiro aspecto está ligado à tortuosidade dos vasos e, eventualmente, acompanha certa redução volumétrica dos ventrículos.

Trata-se de manifestação discreta que, em geral, não se destaca ao exame habitual do coração idoso, mas apenas se evidencia por averiguação mais direta. Assim, estudo morfométrico atual⁴⁵ de coronárias de indivíduos com mais de 70 anos permitiu a confirmação da dilatação arterial, embora de amplitude moderada. Ele evidenciou ainda um aspecto esperado, ou seja, a acentuada variação biológica, entre os órgãos. Além disso, uma correlação direta entre idade e calibre arterial foi mais evidente em homens e ocorreu com maior freqüência nas coronárias direitas que nas esquerdas. O mecanismo dessa dilatação parece mais complexo que o sugerido por mera perda de músculo liso na parede arterial. Em casos raros, processos mórbidos de natureza inflamatória (que não interessam no presente estudo) contribuem para ectasia acentuada.

Uma alteração significativa é a *calcificação* das artérias coronárias epicárdicas observada com freqüência nos indivíduos muito idosos (quadro I). Em exame de 40 corações de nonagenários⁵ ela ocorreu como a anomalia mais comum, apresentando-se em 37 (92%) deles. Pode atingir o tronco coronário e as três grandes artérias, ocupando, em geral, a metade proximal dos vasos. Um aspecto curioso, evidencia-se nesses gerontes muito idosos: embora os depósitos de cálcio situem-se sobre áreas de aterosclerose, não levam necessariamente a estreitamentos críticos da luz vascular (> 75%)⁵. Esta situação é inteiramente diversa da observada em indivíduos menos idosos (com 65 anos ou menos), nos quais é habitual um estreitamento arterial significativo acompanhando os depósitos de cálcio.

Nos corações idosos a calcificação coronária associa-se, em geral, à das valvas aórticas e mitrais. Em nonagenários, todos os corações com alterações valvares mostravam também o depósito em coronárias⁵. A ocorrência é tão comum que mereceria a denominação de “síndrome de calcificação cardíaca senil”⁵, e, possivelmente, todas as alterações apresentariam etiopatogenia

comum. Esta possibilidade será analisada adiante.

Em apenas determinados casos observe-se a *amiloidose* das artérias coronárias. Em nosso estudo dos corações de dez indivíduos idosos ela esteve presente em um deles (**Quadro III**).

Alterações da aorta

A modificação essencial (excluída a presença de aterosclerose) está ligada a perturbações na textura do *tecido elástico e a aumento do colágeno* (quadro V). Os processos ocorrem principalmente na camada média, sob a forma de atrofia, de descontinuidade e de desorganização das fibras elásticas, com acúmulo da substância basal, aumento das fibrilas colágenas e eventual deposição de cálcio. Ao mesmo tempo ocorre hiperplasia elástica subendotelial. Essa condição reflete, em parte, redução da taxa de elastina, a proteína seletivamente distribuída no organismo e mais presente em tecidos destinados a manifestar maior elasticidade sob a ação de forças de extensão e de contração.

Sem o propósito de análise de aspectos metabólicos deve ser lembrado que no tecido conectivo idoso ocorre uma terceira proteína (além da elastina e do colágeno), a pseudoelastina, mais rica em hidroxiprolina e que, em termos de estrutura e de composição de aminoácidos, se situa entre o colágeno e a elastina⁴⁵. Essa presença parece explicar resultados discordantes (até reveladores de aumento da elastina) de trabalhos antigos sobre tecidos que envelhecem. A magnitude da taxa de pseudoelastina ainda é discutida e parece variável.

Por outra, a elastina da aorta parece apresentar⁴⁷ o que pode ser considerado como um contínuo processo de “curtimento” (tanning) com o avançar da idade. Esse estado é definido como incorporação de ligações cruzadas entre grupos reativos de cadeias peptídicas adjacentes, o que torna a proteína relativamente inerte.

Sob o aspecto químico, a elastina apresenta⁴⁶, nos tecidos que envelhecem, redução do teor hídrico e aumento de três aminoácidos constituintes: desmosina, isodesmosina e lisinonorleucina. Por outra, ocorre, contemporaneamente, decréscimo de componentes solúveis do tecido colágeno (ácido hialurônico, ácido condroitinsulfúrico) com maior presença de formas mais estáveis (sulfato de queratan)⁴⁸. O aumento do colágeno é acompanhado também por maior taxa de açúcar total no tecido aórtico, como expressão do conteúdo de mucopolissacarídeos e de açúcares ligados à substância colágena e às glicoproteínas⁴⁹. Além disso, este passa a ficar sódico, o que acarreta modificações no teor aquoso da parede arterial.

A constituição de fibras colágenas não distensíveis predomina, então, sobre as responsáveis pela **elasticidade** intrínseca que caracteriza a aorta jovem. Desta forma, ocorrem fenômenos expressivos, típicos do vaso envelhecido: redução da elasticidade, maior rigidez da parede, aumento do calibre. A dilatação da raiz da aorta é de cerca de 6%, em média, entre a quarta e a oita-

va décadas¹⁷. Esse aumento (e, portanto, também o do volume da artéria) aparentemente tende a compensar a rigidez que resulta das modificações nas propriedades viscoelásticas da parede⁵⁰, desde que um vaso maior sofre mais discreta alteração do raio para um dado volume líquido ejetado. Desta forma, o aumento de tamanho da câmara de compressão da artéria, na qual será lançado o volume sanguíneo, concorre para reduzir os efeitos hemodinâmicos da modificação textural da sua parede, ou seja, a elevação da pressão sistólica.

A experiência demonstra que as implicações clínicas das modificações da parede e do diâmetro da aorta, são, em geral, pouco acentuadas. Observa-se o habitual (e não acentuado) aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso com moderadas repercussões sobre o trabalho cardíaco.

Em alguns casos, a dilatação da artéria e o conseqüente aumento do anel valvar podem afetar a origem a certo grau de insuficiência das cúspides, acompanhada ou não de alterações em sua textura. É a insuficiência aórtica dita “arteriosclerótica”, nome reconhecidamente impróprio e que deveria ser substituído pelo de “isolada”⁵². Trata-se de estado pouco expressivo, quase sempre assintomático, exteriorizado por sopro diastólico curto, audível em área restrita da base ou do ápice do coração e desacompanhado dos sinais periféricos da insuficiência aórtica significativa².

Uma alteração estrutural-metabólica importante é a **amiloidose senil** da artéria (quadro V). Trata-se de processo não raro no envelhecimento da parede vascular e que se desenvolve independentemente da aterosclerose⁵¹. A substância amilóide deposita-se no interior das células musculares lisas, aproximando-se este estado do que é observado na forma atrial isolada. E participa também das propriedades desta, de ocorrer em pessoas idosas e de permanecer em zonas localizadas. Sob o ponto de vista bioquímico caracteriza-se por presença de triptofano e ausência da proteína ASC_{cl}²¹, como já discutido.

Uma possibilidade discutível é a de que a amiloidose aórtica não represente verdadeiramente um estado “senil”, mas antes condição microfocal peculiar do vaso⁵². Em estudo de aortas de pessoas dos 20 aos 59 anos, a afecção esteve presente em oito de 13 peças de indivíduos entre os 50 e os 59 anos, mas também em uma de indivíduos entre 20 e 29 anos e em quatro dos entre 40 e 49 anos. Esta presença distinguiu-se da amiloidose cardíaca, que só ocorreu acima dos 40 anos⁵².

O amilóide deposita-se em forma de placas ou de faixas (fig. 9) e apresenta-se com incidência variável de acordo com as peculiaridades do exame. Em nossa análise cuidadosa de dez gerontes, a amiloidose foi encontrada em duas das aortas (quadro III). A significação clínica é discutível. Não é improvável, entretanto, que contribua para as modificações da resistência da túnica média arterial.

Ao lado de todas essas alterações pode ocorrer também a calcificação da parede aórtica (quadro V). Ela



Fig. 9 — Parede de aorta com calcificação (A) e depósito amilóide (B) periférico. V. Congo (luz polarizada) x 100

apresenta graus muito variáveis de incidência e de intensidade, bem reconhecíveis na experiência de todos os cardiologistas.

Estudos bioquímicos já antigos^{53,54} vieram evidenciar a composição e o caráter do depósito mineral. Este acumula-se sob a forma de fosfato e de carbonato de cálcio. A relação molecular entre o fosfato e o cálcio do primeiro sal, aproxima-se progressivamente da de uma

apatita, com o decorrer da idade⁵³. À microscopia eletrônica, verifica-se que a calcificação ocorre dentro da membrana limitante das fibras, sob a forma de nódulos eletrodensos osmofílicos⁵⁴. Submetidos à digestão pela elastase revelam presença de cristais de apatita, com características comparáveis às obtidas de ossos⁵⁴.

QUADRO V—Alterações estruturais na aorta senil

- | | |
|----|---|
| a) | Aumento do calibre, do volume, da extensão |
| b) | Maior espessura e rigidez da parede |
| c) | Alterações da túnica elástica: desorganização e perda de fibras; hiperplasia subendotelial; redução e modificações químicas da elastina |
| d) | Alterações do colágeno: aumento e modificações químicas. |
| e) | Calcificação |
| f) | Amiloidose |

Esse amplo conjunto de alterações fez com que a aorta se comporte como órgão profundamente atingido no decorrer do envelhecimento. Em nossa pesquisa, já mencionada³, dentre as 55 artérias obtidas de indivíduos idosos clinicamente não-cardiopatas, apenas 4 (7%) apresentavam-se normais. Ao lado da alta incidência de aterosclerose (em 46 vasos, ou seja, em 87% dos casos) nítido espessamento ocorreu em 17 vasos (31%) e calcificação em 15 (27%) outros.

A GÊNESE DAS ALTERAÇÕES: PROBABILIDADES E POSSIBILIDADES

As alterações estruturais do coração idoso apresentam causas diversas. Algumas ligadas satisfatoriamente ao próprio estado de envelhecimento e outras, certa ou presuntivamente, dependentes de processos mórbidos concomitantes. Na interpretação das ocorrências do primeiro estado faremos uma rápida síntese de fenômenos que apresentam interesse.

De modo geral, podemos admitir no envelhecimento biológico do coração uma série de modificações celulares e tetrinas de decurso habitual e ligadas ao desgaste natural durante a vida. As alterações morfológicas acompanham-se, muitas vezes, de modificações bioquímicas, como resultado de perturbações metabólicas associadas.

Diante do amplo setor já discutido, podemos sintetizar as ocorrências, como ligadas à presença de diferentes condições. Assim^{46,55,53}, atrofia de células; aumento de gordura e degeneração gordurosa eventualmente precedendo a morte celular; acúmulo de pigmentos; desidratação; substituição de parênquima nobre por tecido fibroso; perda de elasticidade de algumas estruturas; modificações da arquitetura e da composição química de proteínas (elastina e colágeno) do tecido conectivo; depósito de substâncias estranhas; diminuição

da capacidade de regeneração e da atividade metabólica celulares.

A gênese de alguns desses processos apresenta real interesse e deve ser discutida.

A) O acúmulo de gordura ao nível dos tecidos acentua-se progressivamente através da idade e apresenta causas discutíveis⁴⁶: maior transporte periférico, mais ampla captação de quilomicrons circulantes, aumento da síntese hepática, queda da utilização orgânica.

B) A degeneração basófila do miocárdio resulta, como já mencionado, de depósito de substância proveniente do metabolismo do glicogênio. Não é fácil avaliar a expressividade das variações da taxa deste composto no decorrer das idades, perante o evidente efeito da carência de oxigênio por perturbações das coronárias. E as próprias verificações em animais que envelhecem fornecem resultados heterogêneos. A degeneração basófila, entretanto, parece estar esclarecida. É bastante provável que o armazenamento da substância incomum apresente semelhança com a “*corpora amylacea*” observada no sistema nervoso central^{15,57}.

C) A origem do *pigmento de lipofucsina* vem sendo discutida, sem que se tenha obtido uma conclusão definitiva. Até o momento, admite-se^{12,46} que ele decorra de alterações de quaisquer das quatro organelas intra-celulares: mitocôndrias, lisossomos, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático.

O papel dos lisossomos está baseado⁴⁶ na possibilidade de alterações enzimáticas próprias e também no significado da peroxidação local de ácidos graxos não saturados. Este fenômeno levaria à formação de radicais livres capacitados a reagirem com ácidos nucléicos.

As possibilidades de interferência do aparelho reticular de Golgi e do retículo endoplasmático estão menos documentadas. Seria possível⁴⁵ a fragmentação do primeiro e significativa a inclusão do RNA dos ribossomos do segmento no pigmento de lipofucsina.

Atualmente parece mais provável a participação das mitocôndrias. E isto por duas ocorrências: de um lado, a proximidade do pigmento a estas organelas e, de outro, a possibilidade de transformação destas naquele. Assim¹², em animais, o aparecimento de partículas de lipofucsina após fusão delas com lisossomos. E, ainda mais expressivamente, a verificação ocasional, em tecidos obtidos por biopsia miocárdica, de mudança de mitocôndrias em grânulos do pigmento.

Em resumo, os fatos são compatíveis com a possibilidade de uma resultante de vários processos metabólico-degenerativos. O pigmento seria componente residual de processo intracelular semelhante a um real desgaste¹², ou seja, produto de degradação, não mais degradável. Dado o mecanismo bioquímico de sua formação (peroxidação de ácidos graxos não saturados), compreende-se que os antioxidantes e, assim, a vitamina E, possam deter o processo, impedindo aquele fenômeno e o acúmulo de pigmento^{12,48}.

D) Uma redução significativa do *teor de água intracelular* com o avançar da idade, foi comprovada ainda recentemente em miocárdio de ratos^{58,59}, com aumento na densidade e na viscosidade do colóide citoplasmático. Aspecto significativo⁵⁸ é que essa ocorrência mostra-se de acordo com a chamada “hipótese da membrana” do envelhecimento, que se aplicaria como fenômeno geral aos órgãos que se tornam idosos. Por essa teoria⁶⁰ um processo de envelhecimento das células seria a perda gradual da permeabilidade da membrana ao potássio (e provavelmente à água), com conseqüente tendência à condensação e à aglomeração dos colóides citoplasmáticos e a aumento da densidade intracelular.

E) As modificações quantitativas e qualitativas que se processam no *tecido conectivo* que envelhece são de grande importância.

Determinadas modificações morfológicas e bioquímicas da elastina já foram discutidas anteriormente. Deve ser ressaltado ainda, que, com o avançar da idade, reduz-se a atividade da elastase, a enzima pancreática que regula a taxa dessa proteína, mas o aumento da elastólise em indivíduos idosos explica-se pela queda con-

comitante do inibidor dessa enzima no plasma⁵⁵. No tecido aórtico torna-se difícil a distinção entre as perturbações da elastina ligadas ao envelhecimento e as decorrentes de processos mórbidos. Ambas são, habitualmente, muito acentuadas.

As alterações do colágeno são expressivas, com as modificações dos componentes solúveis já mencionadas. Em síntese, as fibras colágenas nos tecidos idosos apresentam maior presença local, aumento da densidade e da estabilidade, menor susceptibilidade à ação da collagenase, e ocorrência do fenômeno de “reticulação”⁴⁸ (“cross-linking”), com ligações cruzadas e enrijecimento. Esta condição caracteriza o colágeno senil.

O processo de reticulação foi proposto por Verzár, na Hungria, há muitos anos e ainda é aceito. A idéia fundamental é que um “cross-linking” de moléculas protéicas, idade-dependente, representa a causa básica do envelhecimento celular⁶⁰. Ocorre acréscimo de ligações covalentes entre cadeias moleculares ou entre macromoleculares, com formação de agregados que não mais possuem as propriedades físicoquímicas dos elementos originais⁴⁸. Atualmente, esse fenômeno é relacionado à bioquímica dos radicais livres. Apesar de controvérsias, vem sendo admitido⁶⁰ que o composto mais importante acarretando o “cross-linking” covalente de proteínas é o radical livre OH. Tudo sugere que não haja defesa natural contra o efeito nocivo desses radicais, a não ser a substituição continua dos componentes danificados por sua ressíntese em cada célula.

Com essas ocorrências alteram-se determinadas propriedades das fibras, assim a elasticidade, a rigidez e a resistência. A aplicação direta dessas condições ao tecido cardíaco ainda exige novos estudos.

F) Uma discussão rica em corolários está ligada ao fenômeno da *calcificação* no coração idoso. Conforme já acentuamos, é habitual a ocorrência concomitante do processo nas quatro áreas atingidas: miocárdio (músculos papilares do ventrículo esquerdo), valvas, coronárias e aorta, constituindo o que foi considerada a “síndrome da calcificação cardíaca senil”⁷⁵. Esta situação vem permitindo a hipótese de etiologia comum a todas as alterações e relacionada à atuação de fatores de risco da doença aterosclerótica.

Já há anos a ocorrência de hipertensão arterial fôra sugerida⁶¹ como fator predisponente de calcificação valvar. E, recentemente, uma participação mais ampla foi proposta⁶². Assim, tem sido admitido que o depósito de cálcio é mais comum em indivíduos idosos vivendo em áreas onde a aterosclerose é habitual e que o processo de calcificação inicia-se de forma comparável à da “jovem” doença aterosclerótica. Com estas premissas poderia ser aceita a identificação de ambas as afecções. Isto significaria não apenas que os depósitos de cálcio em artérias coronárias epicárdicas são manifestações de aterosclerose, como também que a mesma relação seria invocada para a calcificação valvar⁶³.

Na experiência do observador⁶², esta ocorrência (no anel mitral e nas lacínias aórticas) seria rara em indivíduos residindo em áreas do mundo onde o nível da colesterolemia na população geral encontra-se abaixo de 150 mg/dl. Inversamente, ela seria encontrada apenas em populações que apresentam aterosclerose coronária significativa. Corroborando a hipótese estaria o fato de que esta afecção e a calcificação valvar apresentam aspectos semelhantes em suas fases iniciais. Assim, em indivíduos na terceira ou quarta décadas de vida, depósitos amarelos focais, constituídos por células espumosas, já estariam presentes não apenas sobre o endotélio de artérias coronárias epicárdicas como sobre a superfície ventricular da cúspide posterior da mitral e sobre a face aórtica das válvulas semilunares. E, como se sabe, os acúmulos de células espumosas exteriorizam fases iniciais da aterosclerose. Com o aumento das placas gordurosas, ocorreria carência nutritiva e elas sofreriam degeneração em depósitos de cálcio⁶².

Uma confirmação complementar seria a da modificação progressiva do caráter sexual na calcificação valvar. Assim, em pessoas abaixo dos 65 anos, as manifestações de coronariopatia e os sinais clínicos de estenose valvar aórtica são mais freqüentes em homens que em mulheres, mas acima dessa idade ambos os sexos seriam atingidos igualmente. E o mesmo ocorreria com a calcificação mitral, embora as taxas maciças de cálcio ainda permanecessem mais comuns em mulheres.

Duas verificações contribuiriam ainda para a aceitação desse aspecto etiológico⁶² ligadas ao papel de estados mórbidos que favorecem a aterosclerose. Assim, pacientes com taxas muito elevadas de colesterolemia (> 500 mg/dl, em homozigotos da hiperlipoproteinemia tipo II) e que sofrem coronariopatia ainda jovens também apresentam calcificação de valvas aórticas⁶². E importância idêntica apresentaria a hipertensão arterial. Da mesma forma, aterosclerose coronária e calcificação relativamente ampla de estruturas cardíacas (nas próprias artérias e nas valvas mitral e aórtica), comparecem com maior freqüência em pacientes diabéticos⁶².

Essa concepção etiopatogênica foi ressaltada ulteriormente^{65,66} em estudo ecocardiográfico de 419 homens e de 152 mulheres com idades entre 62 e 103 anos, em 292 (51%) dos quais foram observadas calcificações das cúspides e/ou da raiz da aorta. Nestes indivíduos, ocorreu maior prevalência de níveis de colesterolemia de 200mg/dl ou mais, de hipertensão arterial e de diabetes mellitus que nos com estruturas normais. E, também, taxas de lipoproteínas de alta densidade abaixo de 35mg/dl. As mesmas ocorrências foram observadas em gerontes com calcificação do anel mitral. Por outra, hipertrigliceridemia e taxas de cálcio e de fósforo do sangue não se mostraram relacionadas ao depósito mineral.

Essas presuntivas relações causais devem ser entretanto, ainda aceitas com certa reserva. Não existem dúvidas sobre o eventual papel de determinadas enti-

dades mórbidas, como o diabetes mellitus e as hipercalemias, mas elas não constituem a regra no setor das calcificações cardíacas dos gerontes.

Em verdade, acredito que as relações propostas entre o depósito mineral e determinados fatores de risco não exteriorizam uma constante. As verificações mencionadas evidenciaram, de fato, um comportamento que parece real e que pode ser aceito como o mais comum. A experiência de todos os clínicos revela, entretanto, que um grupo expressivo de gerontes apresenta calcificações cardíacas significativas, sem significativa ocorrência dos pretensos fatores de risco. Além de que, em muitos casos, a presença contemporânea destes não assegura relação causal. Em síntese, parece-me aceitável a presença de condições favorecedoras, mas ainda tenho dúvidas sobre seu papel como ocorrência fundamental.

Uma situação de interesse é a da calcificação dos músculos papilares do ventrículo esquerdo, em suas possíveis relações com a oxigenação do miocárdio. Os estudos sugerem^{62,67} que essas estruturas comportam-se como as últimas zonas do coração a serem perfundidas com sangue arterial, de modo que poderão ser mais atingidas em casos de deficiência de oxigenação de qualquer causa. A situação é ainda mais crítica do músculo papilar posteromedial, irrigado apenas por uma artéria, o que contrasta com a dupla suplência vascular do músculo anterolateral⁸⁷. A correlação entre isquemia e calcificação é sempre provável, mas a importância dessa associação nos músculos papilares é ainda discutível.

G) A última das alterações estruturais cardíacas a merecer um comentário é **amiloidose senil**, e esta possui etiologia desconhecida. Não cabe, neste capítulo, uma discussão sobre as diversas modalidades da afecção, em suas relações com proteínas séricas, com proteases degradantes e com fenômenos inflamatórios e imunitários. A amiloidose ainda permanece com denominação genérica, que abrange entidades heterogêneas, apenas agrupadas pela ocorrência de substrato tetrínico morfológicamente comparável. Nesse conjunto, as amiloidoses senis devem ser separadas dos outros tipos, pois sua patogenia é diferente.

Apenas em caráter informativo, e para documentar a eventual pluralidade de processos patogênicos, pode ser citado trabalho atual⁶⁶, realizado em ratos, com utilização de modelo experimental de senescência acelerada. Nesses animais, com a afecção senil presente em todos os órgãos com exceção do cérebro e da medula óssea, uma proteína amilóide única foi isolada. E os dados obtidos sugerem que a apoproteína A-II, das lipoproteínas de alta densidade, é um precursor sérico da amiloidose murina senil.

Como complemento a estas tentativas de interpretação dos processos senis, uma hipótese final pode ser formulada. Diante da evidente diversidade das alterações estruturais, em incidência e em intensidade, uma conclu-

são parece lógica: os grupos de gerontes seriam mais heterogêneos, em uma dada população e para determinadas medidas, que os conjuntos de indivíduos jovens⁶⁹.

Tudo se passa como se, dentro de limites, o envelhecimento acentuasse diferenças biológicas individuais, anteriormente menos expressivas.

REFERÊNCIAS

- Caird FI, Kennedy RD — Epidemiology of heart disease in old age. In: Caird FI, Dall JLC, Kennedy RD (eds) — *Cardiology in the Old Age*, New York, Plenum Press, 1976, p. 1.
- Caird FI, Dall JLC — The cardiovascular system. In: Brocklehurst JC (ed) — *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*, Edinburgh, London and New York, Churchill Livingstone, 1978, p. 125.
- Décourt LV, Pileggi F — Afecções cardíacas e dos grandes vasos. In: Serro Azul, LGCC, Carvalho Filho ET, Décourt LV (eds) — *Clínica do Indivíduo Idoso*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981, p. 61.
- Pomerance A — Ageing and degenerative changes. In: Pomerance A, Davies MJ — *The Pathology of the Heart*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975, p. 49.
- Waller BF, Roberts WC — Cardiovascular disease in the very elderly. Analysis of 40 neeropsy patients aged 90 years or over. *Am J Cardiol*, 51: 403, 1983.
- Rahlf G — Das herz des älteren Menschen. Pathologic: Makroskopische und lichtmikroskopische Befunde am Herzen. *Ztschr. Kardiologie*, 74 (supl 7) 9, 1985.
- Schoenfeld MR — Chronogenic heart disease (Editorial). *J Cardiovas Ultrasonogr* 4: 161, 1985.
- Mc Millan JB, Lev M — The aging heart. I — Endocardium *J Gerontol*, 14: 268, 1959.
- Décourt LV, Lopes EA, Garcia DP — Contribuição ao conhecimento da patologia do endocárdio. I — Estudo morfológico-topográfico do endocárdio normal. *Arq bras Cardiol* 22 (supl 1): 69, 1968.
- Strehler BL, Mark DD, Mildvan AS, Gee MV — Rate and magnitude of age pigment accumulation in the human myocardium. *J Gerontol* 14: 430, 1959.
- Hendley DD, Mildvan AS, Reporter MC, Strehler BL — The properties of isolated human cardiac age pigment. II — Chemical and enzymatic properties. *J Gerontol*, 18: 259, 1963.
- Frenzel H — Das Herz in Alter. Licht-und elektronenmikroskopische Befunde. *Ztschr Kardiologie* 74 (supl 7): 17, 1985.
- Rose GA, Wilson RR — Unexplained heart failure in the aged. *Br Heart J*, 21: 511, 1959.
- Koobs DH, Schultz RL, Jutzy RV — The origin of lipofuscin and possible consequences to the myocardium. *Arch Pathol Lab Med*, 102: 66, 1978.
- Koseck JC, Angell W — Fine structure of basophilic myocardial degeneration. *Arch Pathol*, 89: 491, 1970.
- Rosai J, Lascona EF — Basophilic (mucoid) degeneration of myocardium. A disorder of glycogen metabolism. *Am J Pathol*, 61: 99, 1970.
- Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, Lakatta KG, Weisfeldt ML — Echocardiography assessment of a normal aging population. *Circulation*, 56: 273, 1977.
- Hitzhusen JC, Alpert JÁ — The elderly heart: Special signs and symptoms to watch for. *Geriatrics*, 39: 38, 1984.
- Westermak P, Johansson P, Natvig JB — Senile cardiac amyloidosis. The existence of two different amyloid substances in the aging heart. *Scand J Immunol*, 10: 303, 1979.
- Cornwell III GG, Westermark P — Senile amyloidosis: A protean manifestation of the aging process. *J clin Pathol*, 33: 1146, 1980.
- Cornwell III GG, Westermark P, Murdoch W, Pitkänen P — Senile aortic amyloid. A third distinctive type of age-related cardiovascular amyloid. *Am J Pathol*, 108: 135, 1982.
- Pitkänen P, Westermark P, Cornwell III GG — Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol*, 117: 391, 1984.
- Westermark P, Natvig JB, Johansson B — Characterization of an amyloid fibril protein from senile cardiac amyloid. *J exp Med*. 146: 631, 1977.
- Cornwell III GG, Westermark P, Natvig JB, Murdoch W — Senile cardiac amyloid: evidence that fibrils contain a protein immunologically related to prealbumin. *Immunol*, 44: 447, 1981.
- Cornwell III GG, Sletten K, Olofsson BO, Johansson B, Westermark P — Prealbumin: its association with amyloid. *J clin Pathol*, 40: 226, 1987.
- Olson LJ, Gertz MA, Edwards WD, Li C-Y, Pellikka PA, Holmes Jr DR, Tajik AJ, Kyle RA. **a)** Senile cardiac amyloidosis with myocardial dysfunction. Diagnosis by endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. *N Engl J Med*, 317: 738, 1987 **b)** Idem (letter) *N Engl J Med*, 318: 642, 1988.
- Pomerance A, Hodkinson HM — The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinicopathological study. *Quat J Med*, 46: 381, 1977.
- Mc Millan JB, Lev M — The aging heart. II. The valves. *J Gerontol*, 19: 1, 1964.
- Pomerance A — Ageing changes in human heart valves. *Br Heart J*, 29: 222, 1967.
- Korn D, De Sanctis RW, Sell S — Massive calcification of the mitral annulus: A clinicopathological study of 14 cases. *N Engl J Med*, 267: 900, 1962.
- Osterberger LE, Goldstein S, Khaja F, Lakier JB — Functional mitral stenosis in patients with massive mitral annular calcification. *Circulation*, 64: 472, 1981.
- Nair CK, Sketch MH, Desai R, Mohiuddin SM, Runco V — High prevalence of symptomatic bradyarrhythmias due to atrioventricular node-fascicular and sinus node-atrial disease in patients with mitral annular calcifications. *Am Heart J*, 103: 226, 1982.
- Pomerance A — Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J*, 34: 569, 1972.
- Erickson EE, Lev M — Ageing changes in the human atrioventricular node, bundle, and bundle branches. *J Gerontol*, 7: 1, 1952.
- Davies MJ, Pomerance A — Quantitative study of ageing changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. *Br Heart J*, 34: 150, 1972.
- Hecht FM — Studie über quantitative Altersveränderungen an Hischen Bündel des Menschen. *Virchows Arch. A Path Anat and Histol*, 386: 343, 1980.
- Fujino M, Okada R, Arakawa K — The relationship of ageing to histological changes in the conduction system of the normal human heart. *Jpn Heart J*, 24: 13, 1983 (in^o).
- Lev M — Aging changes in the human sinoatrial node. *J Gerontol*, 9: 1, 1954.
- Lev M — Anatomic basis for atrioventricular block. *Am J Med*, 37: 742, 1964.
- Lev M, — The normal anatomy of the conduction system in man and its pathology in atrioventricular block *Ann N Y Acad Sci*, 111: 817, 1964.
- Lenégre J, — Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block *Progr cardiovasc Dis*, 6: 409, 1964.
- Hutchins GM, Bulkley BH, Muner MM, Boitnott JK, — Correlation of age and heart weight with tortuosity and caliber of normal human coronary arteries *Am Heart J*, 94: 196, 1977.
- Rodriguez FL, Robbins SL, — Capacity of human coronary arteries A postmortem study *Circulation*, 19: 570, 1959.
- Wilens SL, Plair CM, Henderson D, — Size of the maior epicardial coronary arteries at necropsy *JAMA*, 198: 1325, 1966.
- Keohane SG, Adams CWM, Poston RN, — Coronary arterial dimensions and cell populations in ageing man *Atherosclerosis*, 69: 103, 1988.
- Serro-Azul LG, Carvalho Filho ET, Fazanella Filho M, Brentani RR, Carneiro J, — *Biologia do envelhecimento* In: Serro-Azul LG, Carvalho Filho ET, Décourt LV, (eds) — *Clínica do Indivíduo Idoso*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1981, p. 1.
- La Bella FS, Lindsay WG, — The structure of human aortic elastin as influenced by age *J Gerontol*, 18: 111, 1963.
- Lemaire A, — La sénescence. 1 — Approche du phénomène *Nouv Presse méd*, 2: 301, 1973.
- Andreotti L, Bussotti A, Cammelli D, Di Giovine F, Sampognaro S, Sarrantino G, Varcasia G, Arcangeli P, — Aortic connective tissue in ageing — A biochemical study. *Angiology*, 36: 872, 1985.
- Learoyd BM, Taylor MG, — Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls *Circ Res*, 18: 278, 1966.
- Wright JR, Calkins E, — Relationship of amyloid deposits in the human aorta to aortic atherosclerosis: A post mortem study of 100 individuals over 60 years of age *Lab Invest*, 30: 767, 1974.
- Battaglia S, Trentini GP, — Aortenamyloidose in Erwachsenenalter

- Virchows Archiv A Path Anat and Histol, 378: 153, 1978.
53. Yu SY, Blumenthal HT, — The calcification of elastic fibers I Biochemical studies J Gerontol, 18: 119, 1963.
 54. Yu SY, Blumenthal HT, — The calcification of elastic fibers II Ultramicroscopic characteristics J Gerontol, 18:123, 1963.
 55. Hall DA, — Metabolic and structural aspects of aging In: Brocklehurst JC (ed)—Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, Edinburgh, London and New York, Churchill Livingstone, 1978, p. 18.
 56. Mosso HE, — Enfermedades eardiovasculares en el anciano, Buenos Aires, Edimed, 1982, p.27.
 57. Rossi J, Lascona EF, — Basophilic (mucoid) degeneration of myocardium. A disorder of glycogen metabolism Am J Pathol, 61: 99, 1970.
 58. Von Zglinicki T, Lustylk G, — Loss of water from heart muscle cells during aging of rats as measured by X-ray microanalysis Arch Gerontol Geriatr, 5: 283, 1986.
 59. Lustylk G, — Age-dependent alterations of the intracellular water and electrolyte content of heart and muscle cells. Arch Gerontol Geriatr, 5: 291, 1986.
 60. Zs-Nagy I, — Memorial lecture: Verzár's ideas on the age-dependent protein cross-linking in the light of the present knowledge Arch Gerontol Geriatr, 5: 267, 1986.
 61. Pomerance A, Darby AJ, Hodkinson HM, — Valvular calcification in the elderly: Possible pathogenetic factors J Gerontol, 33: 672, 1978.
 62. Roberts WC, — The senile cardiac calcification syndrome (Editorial). Am J Cardiol, 58: 572, 1986.
 63. Roberts WC, — Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve Am J Cardiol, 51: 1005, 1983.
 64. Sprecher DL, Schefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, Mc Manus B, Roberts WC, Brewer Jr HB, — Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients Am J Cardiol, 54: 20, 1984.
 65. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M, — Correlation of aortic cuspal and aortic root disease with aortic systolic ejection murmur and with mitral anular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility Am J Cardiol, 58: 651, 1986.
 66. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M, — Correlation of serum lipids calcium, and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of hypertension with presence or absence of mitral anular calcium in persons older than age 62 years in a long-term health care facility Am J Cardiol, 59: 381, 1987.
 67. Roberts WC, Cohen LS, — Left ventricular papillary muscles. Description of the normal and a survey of conditions causing them to be abnormal. Circulation, 46: 138, 1972.
 68. Naiki H, Higuchi K, Yonezu T, Hosokawa M, Takeda T, — Metabolism of senile amyloid precursor and amyloidogenesis. Age related acceleration of apolipoprotein A-III clearance in the senescence accelerated mouse Am J Pathol, 130: 579, 1988.
 69. Bourlière F. — La mesure de l'age biologique chez l'homme et le phénomène du vieillissement différentiel In: Bourlière F. — Progrès en Gerontologie. Paris, Editions Médicales Flammarion, 1969, p. 25.