

RENATO TERMIGNONI

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO DA SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA EM
CRIANÇAS COM ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

TESE DE MESTRADO

Porto Alegre, RS,

Brasil,

1993

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO DA SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA EM
CRIANÇAS COM ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

RENATO TERMIGNONI

Orientador: Prof. Dr. PAULO ZIELINSKY

A Katia, Martha e Pedro

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Zielinsky, pela orientação, confiança e paciência.

Ao Prof. Dr. Rubem Rodrigues, por ter aberto as portas do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia, possibilitando a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Mário Schwartzman, da Clínica de Ecocardiografia de Porto Alegre, pela contribuição no treinamento em ecocardiografia.

Aos Drs. Nestor Santos Daudt, Joice Cunha Bertoletti, Cora Firpo e Raul Ivo Rossi Filho, do Grupo de Cardiologia Pediátrica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia, pela acolhida e interesse.

Ao Dr. Iran Castro, Chefe do Setor de Métodos Gráficos do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia e ao Dr. José Carlos Araújo Haertel, Chefe do Setor de Ecocardiografia, pela disponibilidade do serviço.

Aos Drs. Domingos Mohamad Hatem e André Zabel, pelo auxílio.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	16
Figura 2	22
Figura 3	27
Figura 4	28
Figura 5	29
Figura 6	30
Figura 7	31
Figura 8	34
Figura 9	34
Figura 10	36
Figura 11	37
Figura 12	38

LISTA DE TABELAS

TABELA I	26
TABELA II	30
TABELA III	32
TABELA IV	32
TABELA V	33
TABELA VI	33
TABELA VII	35
TABELA VIII	35
TABELA IX	39

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1. MORFOLOGIA DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	2
2. FISIOPATOLOGIA DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	3
3. PATOGÊNESE DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	4
4. ETIOLOGIA DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	8
5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	9
6. DIAGNÓSTICO DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	9
7. TRATAMENTO DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA	12
8. A SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA	15
OBJETIVOS	19
MATERIAL E MÉTODOS	20
1. DELINEAMENTO	20
2. AMOSTRA	20
3. TÉCNICAS	21
4. ANÁLISE DOS DADOS	23
RESULTADOS	25
1. CARDIOPATIAS ASSOCIADAS	25
2. IDADE	27
3. SEXO	28

4. SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA	29
5. DIÂMETRO DO ANEL DA VALVA AÓRTICA	36
6. CORRELAÇÃO ENTRE A MEDIDA DA SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA E O DIÂMETRO DO ANEL DA VALVA AÓRTICA	37
7. GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	38
DISCUSSÃO	40
1. MÉTODO	40
2. MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS	42
3. IDADE	44
4. SEXO	44
5. SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA	45
6. DIÂMETRO DO ANEL DA VALVA AÓRTICA	51
7. GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	54
CONCLUSÕES	55
SUMMARY	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

RESUMO

As associações entre estenose subaórtica fixa, separação mitro-aórtica aumentada e diâmetro do anel da valva aórtica diminuído, foram descritas previamente em um estudo feito em peças de necropsia. O principal objetivo do presente trabalho foi estudar essas associações em indivíduos vivos e, para isso, desenvolver a técnica de medida da separação mitro-aórtica por ecocardiografia bidimensional. Estudamos, também, a variabilidade desta técnica entre dois observadores. Além disso, correlacionamos a separação mitro-aórtica com o diâmetro do anel da valva aórtica, em pacientes com estenose subaórtica fixa e em indivíduos normais, e analisamos, nos pacientes com esta doença, a associação entre presença de comunicação interventricular e gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo baixo.

Nosso estudo foi transversal controlado, com amostragem seqüencial. Os casos foram pacientes com estenose subaórtica fixa, diagnosticados por ecocardiografia bidimensional, e os controles indivíduos normais. A medida da separação mitro-aórtica foi feita por ecocardiografia bidimensional, na projeção longitudinal paraesternal esquerda no final da diástole. A medida do diâmetro do anel da valva aórtica foi feita nesta mesma projeção. O gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo foi estimado pelo método Doppler.

Nossas amostras foram de 25 casos e 20 controles. Dos casos, 22 tiveram outras malformações cardiovasculares associadas à estenose subaórtica fixa. A média das idades dos casos foi de 4 anos e 7 meses, desvio padrão de 3 anos e 7 meses, e dos controles foi de 5 anos e 4 meses, desvio padrão de 3 anos e 5 meses, não havendo diferença estatisticamente significativa entre essas médias, quando comparadas pelo Teste t de Student-Fisher, para $\alpha = 0,05$. Dos casos, 72% eram do sexo masculino e 28% do sexo feminino; dos controles, 55% eram do sexo masculino e 45% do sexo feminino; essas frequências não têm diferença estatisticamente

significativa, quando comparadas pelo Teste Z, para $\alpha = 0,05$. A média das medidas da separação mitro-aórtica feitas pelo observador 1 nos casos foi de 0,720 cm, desvio padrão 0,112 cm, e nos controles foi de 0,250 cm, desvio padrão de 0,076 cm; quando as medidas foram feitas pelo observador 2, a média nos casos foi de 0,856 cm, desvio padrão de 0,171 cm, e nos controles foi de 0,300 cm, desvio padrão de 0,072 cm; há diferenças estatisticamente significativas entre estas 4 médias para $\alpha = 0,001$ e para $\alpha = 0,1$, quando comparadas pela Análise da Variância para Medidas Repetidas e Teste das Diferenças Mínimas Significativas de Fisher. A média dos diâmetros do anel da valva aórtica nos casos foi de 1,288 cm, desvio padrão de 0,290 cm, e nos controles foi de 1,350 cm, desvio padrão de 0,291 cm; não há diferença estatisticamente significativa entre estas médias para $\alpha = 0,05$, quando comparadas pelo Teste t de Student-Fisher. Não houve correlação entre a separação mitro-aórtica e o diâmetro do anel da valva aórtica, nem quando a separação foi medida pelo observador 1, nem quando ela foi medida pelo observador 2, $r = -0,005$ e $r = -0,055$, respectivamente. A média da estimativa do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo nos casos foi de 18,000 mmHg, desvio padrão de 19,579 mmHg, e nos controles foi de 4,250 mmHg, desvio padrão de 2,023 mmHg. Não houve associação entre presença ou não de comunicação interventricular, associada à estenose subaórtica fixa, e gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo maior ou igual, ou menor do que 10 mmHg, quando analisada pelo Teste Exato de Fisher.

Concluimos que: há associação entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada em pacientes vivos, sendo este um achado original; a variabilidade da técnica para medir a separação mitro-aórtica, por ecocardiografia bidimensional, pode ser significativa; esta técnica pode ser aplicada em qualquer lugar onde um ecocardiógrafo bidimensional esteja disponível; não há associação entre estenose subaórtica fixa e diâmetro do anel da valva aórtica diminuído, também um achado original; não há correlação entre separação mitro-aórtica e diâmetro do anel da valva aórtica; não há associação entre presença ou não de comunicação interventricular, associada à estenose subaórtica fixa, e gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo maior ou menor do que 10 mmHg.

INTRODUÇÃO

Estenose subaórtica fixa, membrana subaórtica ou anel subaórtico são denominações dadas a uma doença da via de saída do ventrículo esquerdo que foi descrita pela primeira vez na literatura médica por Cheevers (1), em 1842, da seguinte maneira: "... A parte do orifício imediatamente abaixo da valva aórtica é, provavelmente, menos freqüentemente o local de lesões orgânicas importantes do que qualquer outra parte da valva aórtica ou da região supra-aórtica; todavia, está sujeita a tornar-se, de uma maneira geral, rígida e contraída por alterações inflamatórias; uma parte da sua circunferência - a parte superior do folheto maior da valva mitral, que é fixada às bases de dois dos folhetos da valva aórtica - está ocasionalmente coberta por massas de depósito fibrinoso e outros: esta camada de estrutura fibrosa está também sujeita a tornar-se endurecida, e algo contraída, após ataques de endocardite e em casos de doenças que afetam o orifício auriculoventricular esquerdo, desta maneira formando uma espécie de estreitamento da parte inferior do óstio aórtico, que eu acredito que freqüentemente não seja visualizado". Essa doença constitui-se no efeito clínico desta tese, onde será utilizada a denominação estenose subaórtica fixa, porque a palavra "fixa" a diferencia da estenose subaórtica da miocardiopatia hipertrófica, que é mais freqüente que aquela. Outro motivo para preferir essa terminologia é que os termos anel e membrana diferenciam tipos anatômicos da estenose subaórtica fixa, sendo esta denominação, portanto, mais genérica (2). Por outro lado, estenose subaórtica fixa não é uma denominação totalmente correta, pois o termo estenose pressupõe a presença de obstrução ao fluxo sanguíneo, o que nem sempre ocorre nesta entidade patológica.

A freqüência da estenose subaórtica fixa é de 8% das estenoses aórticas congênitas, as quais representam 5,5% de todas as malformações cardíacas congênitas; estas ocorrem em 8 de cada 1.000 indivíduos nascidos vivos; portanto, estima-se que a estenose subaórtica fixa ocorra

em 3 de cada 100.000 nascidos vivos (3, 4). Há uma prevalência no sexo masculino, afetando mais homens do que mulheres na razão de 3:1 (3, 5). Está associada a outras malformações do aparelho cardiovascular em 60-70% dos casos (2). A morfologia e a fisiopatologia da estenose subaórtica fixa são conhecidas; a sua patogênese é explicada por várias teorias, mas estas carecem de comprovação científica; a sua etiologia é desconhecida (6). O propósito dessa tese é dar uma contribuição original ao estudo da patogênese da estenose subaórtica fixa.

1. MORFOLOGIA DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

A estenose subaórtica fixa é uma doença da via de saída do ventrículo esquerdo localizada na região subvalvar aórtica a uma distância que varia de poucos milímetros a até 3 cm abaixo da valva aórtica (5). Há estreitamento da via de saída do ventrículo esquerdo provocado por tecido que se projeta para dentro da cavidade de 3 formas diferentes: anel, que pode ser completo em sua circunferência, ou parcial, formando uma meia-lua, membrana ou túnel. O anel e a membrana têm poucos milímetros de espessura e o túnel pode ter até 2 a 3 centímetros (7-10).

O exame microscópico do tecido que forma a estenose subaórtica fixa mostra tecido conjuntivo fibroso e tecido muscular (11). Pode, também, mostrar exclusivamente tecido da valva mitral (12). Além disso, o miocárdio subjacente à estenose subaórtica fixa pode estar displásico, com alterações histopatológicas semelhantes àquelas que ocorrem na miocardiopatia hipertrófica (13-15). Portanto, a estenose subaórtica fixa tem dois componentes: a parte fixa que é a fibrose protrusa na via de saída do ventrículo esquerdo e as alterações no miocárdio da porção superior do septo interventricular, dos músculos papilares e da parede posterior do ventrículo esquerdo (2, 16).

2. FISIOPATOLOGIA DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

A estenose subaórtica fixa pode provocar obstrução ao fluxo sanguíneo através da via de saída do ventrículo esquerdo verificada pela presença de gradiente de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta (5). Muitas vezes este gradiente não está presente, mas pode surgir com o passar do tempo (14).

Como em 60-70% das vezes a estenose subaórtica fixa está associada a outras malformações cardiovasculares, as alterações fisiopatológicas observadas são decorrentes dessas outras malformações e a estenose subaórtica fixa só é diagnosticada após a correção destas (17). Isso ocorre quando a estenose subaórtica fixa está associada a uma comunicação interventricular; a presença da comunicação interventricular causaria uma descompressão no ventrículo esquerdo e o gradiente entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta só surgiria após o fechamento da comunicação interventricular (9).

A obstrução ao fluxo sanguíneo através da via de saída do ventrículo esquerdo provocada pela estenose subaórtica fixa tem como conseqüência uma sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo e, se não tratada, a estenose subaórtica fixa pode provocar lesões no miocárdio e na valva aórtica (2). Estas lesões podem provocar miocardiopatia dilatada e insuficiência aórtica (18). Crianças com estenose subaórtica fixa podem apresentar infradesnivelamento do segmento S-T, trabalho cardíaco total diminuído e pressão sistólica no pico do exercício diminuída, quando submetidas a testes ergométricos (19, 20).

A estenose subaórtica fixa tem um caráter progressivo; ou seja, a obstrução ao fluxo sanguíneo através da via de saída do ventrículo esquerdo aumenta com o passar do tempo, podendo evoluir até gradientes críticos de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta (9, 14, 18, 21).

3. PATOGÊNESE DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

A primeira explicação para a patogênese da estenose subaórtica fixa foi feita em 1924 (22); seria uma falha na degeneração do *bulbus cordis*. Isso manteria tecido embrionário, que normalmente desaparece durante a formação do coração (23), na via de saída do ventrículo esquerdo, causando sua obstrução. Também foi descrita a presença de um feixe muscular no ventrículo esquerdo em 40% de uma série de corações normais examinados em necropsias (24); esse feixe muscular se estendia da cúspide coronariana esquerda da valva aórtica até o folheto anterior da valva mitral e, quando muito proeminente, causava obstrução da via de saída ou da via de entrada do ventrículo esquerdo. Embriologicamente esse feixe muscular seria um remanescente da extremidade esquerda da dobra bulboventricular. Também foi descrita a associação de estenose subaórtica fixa com comunicação interventricular e feixes musculares no ventrículo direito (25, 26).

Essas teorias que tentam explicar a patogênese da estenose subaórtica fixa através da persistência de tecidos embrionários que deveriam ter desaparecido durante a formação embriológica do coração esbarram em um fato: há poucos relatos de casos de estenose subaórtica fixa em recém-nascidos (13, 27) e, se essas teorias fossem válidas, os pacientes já deveriam nascer com a lesão. Como a estenose subaórtica fixa está associada em 60-70% das vezes a outras malformações cardiovasculares, muitos pacientes são estudados desde recém-nascidos devido a essas outras malformações e verifica-se que não apresentam estenose subaórtica fixa desde esse período (2). Essas teorias também não explicam o caráter progressivo da doença (9, 14, 18). Portanto, a estenose subaórtica fixa raramente é congênita, mas a presença de bandas musculares na região subaórtica como foi descrita acima pode ser um potencial para seu desenvolvimento (28).

Outra explicação para a patogênese da estenose subaórtica fixa é o desenvolvimento de fibrose no endocárdio em locais onde o fluxo sanguíneo é turbulento (28-30). Como em muitas malformações cardiovasculares a via de saída do ventrículo esquerdo é anormal ou mal posicionada, e por isso há fluxo sanguíneo turbulento através dela, com o passar do tempo haveria o desenvolvimento de fibrose nessa via de saída do ventrículo esquerdo, que poderia progredir.

Isso explicaria por que a estenose subaórtica fixa é tão frequentemente associada a outras malformações cardiovasculares, por que ela é adquirida durante a evolução dessas malformações e por que ela é progressiva (28). Nos casos de estenose subaórtica fixa isolada, ou seja, sem outras malformações cardiovasculares associadas, a presença de miocárdio displásico no septo interventricular, que foi descrito em 60% dos casos (13), provocaria a contração anormal do septo interventricular, que provocaria fluxo sanguíneo turbulento através da via de saída do ventrículo esquerdo, que provocaria o desenvolvimento de fibrose no endocárdio da via de saída do ventrículo esquerdo, resultando em estenose subaórtica fixa. A favor desta teoria está o fato de a estenose subaórtica fixa ter sido descrita em casos de miocardiopatia hipertrófica (12, 31, 32). Uma vez instalada a estenose subaórtica fixa, o fluxo sanguíneo através da via de saída do ventrículo esquerdo tornar-se-ia ainda mais turbulento, provocando o aumento da fibrose, fechando um ciclo que explicaria seu caráter progressivo. Quando a estenose subaórtica fixa está associada a malformações cardiovasculares em que a via de saída do ventrículo esquerdo é normal, como pode ocorrer na coarctação da aorta, alterações hemodinâmicas, particularmente hipertensão do ventrículo esquerdo, poderiam explicar o desenvolvimento de fibrose no endocárdio da via de saída do ventrículo esquerdo, resultando em estenose subaórtica fixa. Essas propostas foram feitas por Sommerville (28), que utilizou esta entidade patológica como modelo das modificações morfológicas e funcionais que ocorrem na evolução de algumas malformações cardiovasculares.

Foram descritas alterações anatômicas na via de saída do ventrículo esquerdo de pacientes com estenose subaórtica fixa que, modificando o fluxo sanguíneo nessa região, levariam ao desenvolvimento de fibrose localizada. Foi demonstrado em um estudo necroscópico que, nos corações dos pacientes com estenose subaórtica fixa, a distância entre as valvas aórtica e mitral era maior do que nos corações dos pacientes normais, e que o diâmetro do anel da valva aórtica nos corações dos pacientes com estenose subaórtica fixa era menor do que nos corações dos pacientes normais (33). Esse autor sugeriu que a estenose subaórtica fixa não é uma patologia restrita apenas ao local da fibrose, e sim uma patologia mais difusa que envolve toda via de saída do ventrículo esquerdo. Sugeriu também um outro mecanismo patogenético para a estenose subaórtica fixa: nos corações com a distância entre as valvas aórtica e mitral aumentadas, o ângulo

formado entre as vias de entrada e de saída do ventrículo esquerdo seria maior do que nos corações normais; essa alteração mudaria a direção do fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo, provocando acúmulo de células embrionárias próximo da crista do septo interventricular durante a formação do coração; com o tempo, essas células embrionárias poderiam diferenciar-se formando o tecido fibroso que provoca a estenose subaórtica fixa.

A partir da importância que foi dada à anatomia da via de saída do ventrículo esquerdo na patogênese da estenose subaórtica fixa, estudos foram feitos em indivíduos vivos através de ecocardiografia. Em um desses estudos a via de saída do ventrículo esquerdo de 6 pacientes com estenose subaórtica fixa foi descrita como deformada devido a uma protrusão interna da parte superior do septo interventricular e a um alongamento da região entre as valvas mitral e aórtica (34). Em nossos resultados preliminares, encontramos diferença estatisticamente significativa na medida da distância mitro-aórtica entre pacientes com estenose subaórtica fixa e indivíduos normais (35-37). O diâmetro do anel da valva aórtica foi menor em pacientes com estenose subaórtica fixa do que em indivíduos normais em um estudo feito por angiografia (38), o que confirmou o resultado do estudo feito em peças de necropsia (33). Em estudo por ecocardiografia bidimensional, foi demonstrado que em 25% dos pacientes com estenose subaórtica fixa o diâmetro do anel da valva aórtica era menor do que em pacientes normais, sugerindo que a estenose subaórtica fixa seja uma patologia que vai além da via de saída do ventrículo esquerdo (39). Estes dois estudos tiveram problemas metodológicos que discutiremos em outra seção. Outra anormalidade anatômica da via de saída do ventrículo esquerdo é o seu desvio anterior ou posterior, causando mau alinhamento do septo interventricular infundibular com o septo interventricular trabecular, encontrado em todos os pacientes com estenose subaórtica fixa associada a comunicação interventricular, em um estudo feito por ecocardiografia (40).

Outro mecanismo para explicar a patogênese da estenose subaórtica fixa é a presença de tecido acessório das valvas atrioventriculares apondo-se à via de saída do ventrículo esquerdo, causando sua obstrução (41-43). Isso pode ocorrer após o fechamento espontâneo de uma comunicação interventricular por tecido acessório (13), que pode ter sido originado da valva tricúspide (44).

O aparecimento de estenose subaórtica fixa em pacientes que foram submetidos a

procedimentos cirúrgicos para correção de malformações cardiovasculares trouxe mais interesse no estudo de sua patogênese. Há o relato de um paciente que foi submetido a correção cirúrgica de coarctação da aorta aos 2 meses de idade e 4 meses depois desenvolveu estenose subaórtica fixa que evoluiu rapidamente e causou o óbito do paciente (27). Há também o relato de 3 pacientes que foram submetidos a correção cirúrgica de comunicação interatrial tipo *ostium primum* e desenvolveram estenose subaórtica fixa que necessitou remoção cirúrgica de 3 a 11 anos após a cirurgia do defeito interatrial (45). Os autores consideraram que em 2 desses pacientes a anatomia da valva mitral e da área submitral predispôs à formação da estenose subaórtica fixa, e que no outro paciente o suporte da prótese usada para substituir a valva mitral defeituosa protruíu para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo e estimulou a formação da estenose subaórtica fixa. Em outro relato, 8 pacientes que tinham comunicação interventricular associada a outras malformações cardiovasculares foram submetidos a correção cirúrgica destas outras malformações, não tendo necessitado correção cirúrgica das comunicações interventriculares, as quais fecharam espontaneamente em 6 casos e regrediram nos outros 2, e todos desenvolveram estenose subaórtica fixa após a cirurgia (46). Foi descrito o aparecimento de estenose subaórtica fixa em 72% dos pacientes com conexão atrioventricular univentricular que foram submetidos a bandagem da artéria pulmonar (47), mas o mecanismo nestes casos correspondeu a fechamento da comunicação interventricular que se tornou restritiva. O primeiro relato de estenose subaórtica fixa diagnosticada após cirurgia para fechar comunicação interventricular foi em 1982 (48). Os autores relataram 3 casos nos quais observaram aparecimento de sopro compatível com o diagnóstico de estenose subaórtica fixa imediatamente após a cirurgia e por isso descartaram a possibilidade de aparecimento progressivo desta entidade. Levantaram 3 hipóteses para explicar por que a lesão só foi diagnosticada após a cirurgia. Na primeira hipótese, consideraram que a estenose subaórtica fixa foi adquirida imediatamente após a cirurgia porque o enxerto utilizado para fechar a comunicação interventricular obstruiu a via de saída do ventrículo esquerdo, causando estreitamento subaórtico. Nas outras 2 hipóteses, consideraram que a estenose subaórtica fixa já estaria presente antes da cirurgia para fechar a comunicação interventricular, não tendo sido diagnosticada. Na segunda hipótese, consideraram que a presença da comunicação interventricular descomprimiu o ventrículo esquerdo e por isso impediu o diagnóstico da estenose subaórtica

fixa antes da cirurgia (9). E, na terceira hipótese, consideraram que a presença da comunicação interventricular permitiu que houvesse fluxo de sangue ao redor da lesão que já estava presente na via de saída do ventrículo esquerdo, mas por isso não causava obstrução, impedindo o diagnóstico da estenose subaórtica fixa antes da cirurgia; além disso, a lesão seria progressiva devido à fibrose provocada pelo enxerto utilizado para fechar a comunicação interventricular. Em 1987 foi relatado o caso de uma criança que desenvolveu estenose subaórtica fixa após cirurgia para fechar comunicação interventricular, em que o autor afirma ter certeza de que a lesão na via de saída do ventrículo esquerdo não estava presente nos exames anteriores à cirurgia, demonstrando que o fechamento cirúrgico de uma comunicação interventricular pode causar estenose subaórtica fixa (49).

4. ETIOLOGIA DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

Estudando estenose subaórtica fixa em cães, Pyle e colaboradores (50) observaram que essa patologia era adquirida após o nascimento e que era progressiva; portanto, não era congênita. Concluíram que a estenose subaórtica fixa representava a persistência de tecido endocárdico embrionário na via de saída do ventrículo esquerdo e que esse tecido era capaz de proliferar e de se diferenciar após o nascimento. Sugeriram que esse processo seja controlado por um sistema poligênico específico ou por um gene maior com modificadores. Nenhum autor investigou nem sugeriu a possibilidade de que a estenose subaórtica fixa em seres humanos seja uma doença gênica, mas há o relato de duas famílias em que a estenose subaórtica fixa foi encontrada em mais de um membro (51).

A associação frequente entre estenose subaórtica fixa e outras malformações cardiovasculares sugere que esta doença tenha etiologia genética, ou que outras doenças genéticas provoquem predisposição anatômica para o seu aparecimento. Há o relato de um caso no qual o paciente apresentava translocação não balanceada 13;18, fenótipo de Síndrome de Williams e estenose subaórtica fixa, tipo membrana, como única malformação cardiovascular, sendo esta a

primeira vez que a doença foi relatada como manifestação clínica de uma aberração cromossômica (52).

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

Como a estenose subaórtica fixa está associada a outras malformações cardiovasculares em cerca de 60% dos casos, as manifestações clínicas dessas outras malformações podem mascarar as manifestações clínicas típicas da estenose subaórtica fixa e muitas vezes ela só é descoberta após a correção dos defeitos associados (9, 17). Portanto, suas manifestações clínicas típicas foram descritas em pacientes nos quais a única malformação cardiovascular era a estenose subaórtica fixa.

Em uma série de 20 pacientes com estenose subaórtica fixa em que somente 2 pacientes tinham outras malformações cardiovasculares associadas, foram descritas as seguintes manifestações clínicas e laboratoriais: 39% eram assintomáticos, 55% apresentaram cansaço e tolerância aos exercícios diminuída, 28% tinham dor torácica aos exercícios, todos tinham sopro cardíaco sistólico de ejeção, 28% tinham eletrocardiograma consistente com hipertrofia do ventrículo esquerdo, 70% tinham insuficiência aórtica e o gradiente através da via de saída do ventrículo esquerdo medido por cateterismo cardíaco variou entre 24 e 157 mmHg (5). Em outro estudo, as manifestações clínicas mais frequentes foram: dispnéia em 58% dos pacientes, dor torácica em 37%, palpitações em 37%, síncope em 26% e insuficiência cardíaca em 37% (53).

6. DIAGNÓSTICO DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

Nos primeiros casos relatados na literatura o diagnóstico da estenose subaórtica fixa só era feito em exame anatomopatológico após a morte do paciente. Com o desenvolvimento da

angiografia, pode-se fazer o diagnóstico da estenose subaórtica fixa em pacientes vivos, mas o diagnóstico clínico, hemodinâmico e angiográfico era muitas vezes difícil de ser feito e, em 1974, foi sugerido que nos pacientes com suspeita de estenose subaórtica fixa fosse realizado ecocardiograma módulo-M (54). O desenvolvimento da ecocardiografia tornou possível fazer o diagnóstico de estenose subaórtica fixa através de um método não-invasivo (55-61).

Em 1976 foi demonstrado que através do ecocardiograma bidimensional era possível a localização precisa da estenose aórtica, fosse ela valvar, supravalvar ou subvalvar, e era também possível diferenciar as estenoses aórticas subvalvares em fixas ou hipertróficas (62). Neste mesmo ano foi demonstrado, também, que através da ecocardiografia bidimensional era possível identificar com detalhes os tipos anatômicos da estenose subaórtica fixa (63).

A comparação entre a angiografia e a ecocardiografia bidimensional em pacientes com estenose subaórtica fixa mostrou que a ecocardiografia bidimensional, além de não ser invasiva, tinha a vantagem de expandir o campo visual e por isto dar a orientação espacial correta da lesão obstrutiva, permitindo avaliar a sua extensão, a sua geometria, a sua relação com as estruturas vizinhas e o seu padrão de desenvolvimento (64, 65). A ecocardiografia bidimensional também tem a vantagem de permitir a visualização de estruturas com menos de 2 mm de espessura dentro das cavidades cardíacas, o que é difícil de ser visto na angiografia (66). Há o relato de um caso em que o diagnóstico de estenose subaórtica fixa tipo membrana subaórtica foi feito por ecocardiografia e não pode ser feito por cateterismo cardíaco (67).

Em um estudo feito em 10 pacientes com estenose subaórtica fixa foi feita a correlação entre a ecocardiografia bidimensional, a angiografia com cateterismo cardíaco e a cirurgia, e os autores concluíram que: a ecocardiografia bidimensional foi mais sensível que a angiografia para reconhecer e caracterizar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo; a ecocardiografia bidimensional foi superior à angiografia para avaliar o espectro morfológico da lesão; a ecocardiografia bidimensional foi tão sensível quanto a angiografia para avaliar a hipertrofia e a contratilidade do ventrículo esquerdo; e, finalmente, a angiografia foi superior à ecocardiografia bidimensional para determinar a severidade da obstrução (68). Em outro estudo feito em 37 pacientes com estenose subaórtica fixa confirmada posteriormente à cirurgia, a ecocardiografia bidimensional não demonstrou a lesão em 2 pacientes, nos quais a angiografia a havia demonstrado

e, por outro lado, a angiografia não demonstrou a lesão em 2 pacientes em que a ecocardiografia bidimensional evidenciou o diagnóstico (69). Estes autores sugeriram pela primeira vez a projeção paraesternal longitudinal esquerda como sendo a melhor projeção ecocardiográfica bidimensional para visualizar a via de saída do ventrículo esquerdo. Todavia, algumas vezes a lesão que provoca a estenose subaórtica fixa não é visualizada nesta projeção e pode ser visualizada na projeção apical longitudinal (70).

A correlação ecocardiográfica bidimensional com angiografia e com achados cirúrgicos em 10 pacientes com comunicação interventricular perimembranosa e estenose subaórtica fixa demonstrou que a ecocardiografia bidimensional teve sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de estenose subaórtica fixa (71). Além disto, através da ecocardiografia bidimensional foi possível detectar desvios do septo interventricular infundibular e presença de tecido acessório originado da valva tricúspide. Neste estudo, a lesão subaórtica foi visualizada através da angiografia em apenas 4 dos 10 pacientes.

A ecocardiografia bidimensional permite avaliar a morfologia da lesão que provoca estenose subaórtica fixa, a distância entre a lesão e a valva aórtica, o tipo de inserção da lesão, sua base de implantação e as malformações cardiovasculares associadas à estenose subaórtica fixa (72). Alguns detalhes da lesão da estenose subaórtica fixa podem ser vistos através de ecocardiografia bidimensional epicárdica feita em transoperatório de cirurgia cardíaca (73).

A ecocardiografia bidimensional também possibilitou o uso associado do sistema Doppler para estimar o gradiente de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta, em pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (74-76). Foi demonstrado que há uma correlação forte ($r = 0,94$) entre a estimativa do gradiente entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta feita através de Doppler-ecocardiografia e a medida deste gradiente feita diretamente por cateterismo cardíaco, em pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (77).

A ecocardiografia bidimensional tornou possível diagnosticar estenose subaórtica fixa com facilidade por não ser um método invasivo e por ser muito difundido, o que contribuiu muito para o estudo desta doença (25). Para dar uma idéia do impacto da ecocardiografia bidimensional no conhecimento da estenose subaórtica fixa, até 1972 havia apenas 57 casos

relatados na literatura médica de língua inglesa (5) e neste nosso trabalho estudamos 25 casos em apenas 5 meses. A ecocardiografia bidimensional também permitiu que se estudasse melhor a frequência da estenose subaórtica fixa associada a outras malformações cardiovasculares (17), a evolução da estenose subaórtica fixa (14), os resultados do tratamento e a sua recidiva (13). Ainda não há na literatura estudos sobre a incidência da estenose subaórtica fixa associada a outras malformações cardiovasculares, o que pode ser feito atualmente através da ecocardiografia bidimensional. Além de diagnosticar estenose subaórtica fixa, através da ecocardiografia bidimensional associada à Doppler-ecocardiografia, pode-se também selecionar pacientes para correção cirúrgica da doença sem a necessidade de cateterismo cardíaco e angiografia, o que diminui o sofrimento, o custo e o risco da investigação destes pacientes (78).

A ecocardiografia bidimensional transesofágica teve sensibilidade maior do que a ecocardiografia transtorácica para diagnosticar-se estenose subaórtica fixa, mas os dois estudos nos quais isto foi demonstrado tiveram amostras muito pequenas (79, 80).

7. TRATAMENTO DA ESTENOSE SUBAÓRTICA FIXA

O tratamento da estenose subaórtica fixa é feito tradicionalmente pela remoção cirúrgica da lesão que provoca a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (5, 9, 81-83). Em alguns casos, além da remoção cirúrgica da lesão, é necessário miotomia ou miectomia (3). Nos casos de estenose subaórtica fixa tipo túnel, pode ser indicada aortovertriculoplastia (84) ou alongamento do *conus arteriosus* (85, 86). Já foi demonstrado que membranectomia com miectomia produziu melhor resultado do que membranectomia com miotomia no tratamento de estenose subaórtica fixa (87), com menor probabilidade de recidiva da doença e sem aumentar a mortalidade ou o risco de lesão do sistema de condução (88). Mas, em outro estudo, foi demonstrado que apenas a remoção da membrana, sem miectomia ou miotomia associadas, foi efetiva para solucionar o problema (89). Foi demonstrada a importância da remoção completa da lesão que provoca a obstrução subaórtica para obter-se um bom resultado cirúrgico (90), e o exame

ecocardiográfico bidimensional transoperatório pode ser útil para demonstrar se a lesão foi removida completamente ou se permaneceu algum resíduo (73).

A correção cirúrgica da estenose subaórtica fixa era indicada quando o gradiente de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta era moderado a severo (60 a 70 mmHg ou mais), ou quando o paciente apresentava angina, síncope ou insuficiência cardíaca, ou ainda quando seu eletrocardiograma apresentava alterações isquêmicas (5). Devido às complicações clínicas que surgiram em um grupo de pacientes com estenose subaórtica fixa que foram acompanhados por um longo período de tempo, como endocardite bacteriana e insuficiência aórtica, foi sugerido que as indicações cirúrgicas para estenose subaórtica fixa fossem aumentadas (18). Autores com muita experiência cirúrgica em estenose subaórtica fixa sugeriram que, para evitar complicações clínicas que podem surgir e devido à piora da estenose com o passar do tempo, os pacientes fossem operados quando apresentassem gradiente de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta maior ou igual a 30 mmHg (91), maior ou igual a 40 mmHg (9,92) e maior ou igual a 50 mmHg (93). Devido ao fato de o comportamento da estenose subaórtica fixa ser diferente na sua evolução do comportamento de outras formas de estenose aórtica congênita e devido aos bons resultados obtidos com o tratamento cirúrgico da estenose subaórtica fixa, foi sugerido que a indicação cirúrgica desta fosse feita assim que estabelecido o diagnóstico (94-96). Por outro lado, pacientes idosos com estenose subaórtica fixa sem outras malformações cardiovasculares associadas e que permanecem assintomáticos, podem ter a cirurgia retardada se o gradiente de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo e a aorta for menor do que 50 mmHg (97). Mas os idosos devem ser operados quando surgirem complicações que possam diminuir a expectativa de vida dos pacientes (98-99).

Os resultados do tratamento cirúrgico da estenose subaórtica fixa foram descritos como excelentes ou satisfatórios em 45% dos pacientes (100). A maior mortalidade pós-operatória descrita foi de 8% no período pós-operatório recente e 9% no período pós-operatório tardio (91). Os melhores resultados foram obtidos quando a estenose era do tipo membrana ou anel (3, 101).

Foi observada a presença de gradiente de pressão significativo entre o ventrículo esquerdo e a aorta em pacientes após a correção cirúrgica de estenose subaórtica fixa e sugerido, a partir desta observação, que a presença deste gradiente poderia ser devido à ressecção incompleta

da lesão subaórtica ou devido à recidiva de uma lesão que teria sido removida completamente (9). Foi demonstrado que alguns pacientes realmente desenvolveram nova lesão subaórtica após a correção cirúrgica de estenose subaórtica fixa (13, 81). Em um estudo em que pacientes submetidos à correção cirúrgica de estenose subaórtica fixa foram acompanhados por um período que variou de 1 mês a 17 anos, 27% destes pacientes foram reoperados por terem apresentado obstrução recorrente da via de saída do ventrículo esquerdo (84). A eliminação completa do gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta numa primeira cirurgia para corrigir estenose subaórtica congênita foi um fator significativo para reduzir a recidiva da doença (102).

Em um estudo de coorte em que foram acompanhados 39 pacientes por um período que variou de 2 a 15 anos após correção cirúrgica de estenose subaórtica fixa, apenas 14 pacientes (36%) tinham seu estado hemodinâmico satisfatório ao fim do estudo, isto é, não tinham sinais de insuficiência cardíaca congestiva e não tinham obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (13). Estes autores concluíram que a estenose subaórtica fixa deve ser corrigida cirurgicamente logo que diagnosticada, com remoção completa da lesão antes que ocorram alterações secundárias no miocárdio, e sugeriram que os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico devem ser supervisionados regularmente e fazer avaliação hemodinâmica precoce. Portanto, é necessária a avaliação contínua dos pacientes após a cirurgia, mesmo quando eles estiverem bem clinicamente (103, 104).

Em outro estudo de coorte com 100 pacientes submetidos à correção cirúrgica de estenose subaórtica fixa, foi demonstrado que a maioria deles apresentou intercorrências clínicas significativas após a cirurgia tanto precoce como tardiamente, ou seja, morte, reintervenção cirúrgica, gradiente de pressão residual entre o ventrículo esquerdo e a aorta maior do que 50 mmHg, insuficiência aórtica significativa, endocardite bacteriana ou bloqueio atrioventricular completo (105). Neste mesmo estudo, foi demonstrado que o prognóstico foi melhor nos pacientes que tinham estenose subaórtica fixa do tipo anel membranoso do que nos pacientes que a tinham do tipo túnel fibromuscular.

Um outro fator importante que deve ser considerado na correção cirúrgica da estenose subaórtica fixa é o diâmetro do anel da valva aórtica, que foi demonstrado ser menor do que o normal em 25% dos pacientes com estenose subaórtica fixa (39). Estes autores observaram uma

correlação forte entre o gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta após cirurgia para correção de estenose subaórtica fixa e o diâmetro da raiz da aorta, ou seja, quanto menor o diâmetro da raiz da aorta maior o gradiente de pressão após a cirurgia.

Para os casos em que a ressecção da lesão que provoca a estenose subaórtica fixa e a correção de outras obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo não foram suficientes para aliviar satisfatoriamente a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, com permanência de gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta, foi proposta uma cirurgia em que era colocado um tubo valvulado de Dacron entre o ventrículo esquerdo e a aorta abdominal (106-108).

Atualmente há uma nova forma de tratamento para a estenose subaórtica fixa que potencialmente pode ser uma alternativa à correção cirúrgica; é a dilatação da área estenosada por meio de balão transluminal (109, 110). O mecanismo deste tratamento é a ruptura da lesão que provoca a estenose subaórtica fixa (111) e em crianças apresentou melhores resultados quando a forma anatômica era do tipo membrana do que quando era do tipo túnel muscular (112-114).

Em um estudo feito com 33 pacientes com estenose subaórtica fixa tratados com dilatação através de balão transluminal e acompanhados por um período de 2 meses a 6 anos, os autores conseguiram diminuir significativamente o gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta, mas os pacientes permaneceram com gradiente residual (115, 116). Houve recidiva da estenose subaórtica fixa em 7 dos 33 pacientes deste estudo, os quais foram tratados novamente com dilatação através de balão transluminal com resultados semelhantes à primeira dilatação em 6 deles; apenas em 1 paciente foi necessária a correção cirúrgica da estenose subaórtica fixa. As vantagens deste tipo de tratamento ainda não estão bem estabelecidas (117).

8. A SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA

A separação entre as valvas mitral e aórtica ou separação mitro-aórtica corresponde à zona de continuidade fibrosa entre estas duas valvas cardíacas, localizada no corpo fibroso central do coração (118) (Figura 1). Também é denominada de septo intervalvar. Através da

ecocardiografia módulo-M foi possível identificar esta zona entre as valvas aórtica e mitral pela primeira vez por um método não-invasivo em 1971 (119) e em 1975 estes achados foram confirmados (120).

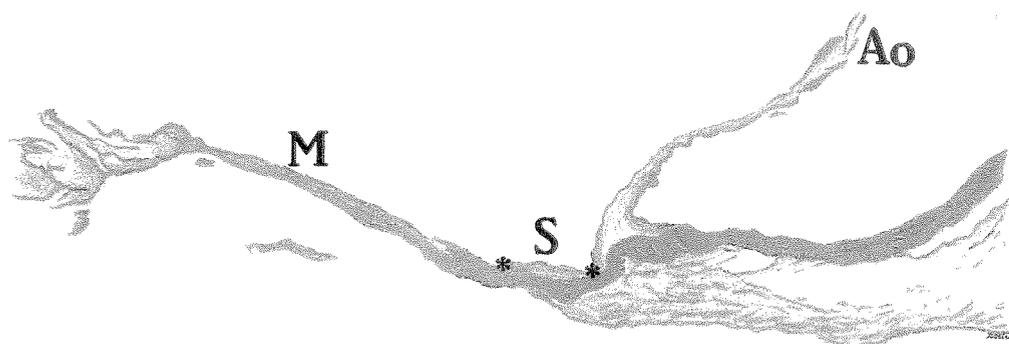


Figura 1. Desenho da separação mitro-aórtica (S) delimitada por asteriscos. Ao = cúspide não-coronariana da valva aórtica; M = folheto anterior da valva mitral.

Rosenquist e colaboradores (121), em 1976, fizeram um estudo anatômico da relação entre a base dos sinos esquerdo e não-coronariano da valva aórtica e o folheto aórtico adjacente da valva mitral em 106 corações normais e em 184 corações com comunicação interventricular isolada e demonstraram que havia um espectro de persistência de tecido ao longo da curvatura menor do coração. Estes autores concluíram que a persistência de tecido nesta área poderia explicar imagens que apareciam na via de saída do ventrículo esquerdo no ecocardiograma módulo-M e que eram atribuídas a variações na técnica ecocardiográfica. Neste trabalho os autores levantaram a hipótese de que poderia haver associação entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada. Rosenquist e colaboradores (33), em 1979, testaram esta hipótese e demonstraram, também em um estudo anatomopatológico feito em 22 corações de pacientes que tinham estenose subaórtica fixa e em 80 corações normais, que os corações dos pacientes com estenose subaórtica fixa tinham a separação mitro-aórtica maior do que nos corações normais e também tinham o diâmetro do anel da valva aórtica menor do que nos corações normais. Uma vez comprovada a sua hipótese, estes autores propuseram uma teoria para explicar a patogênese da estenose subaórtica fixa: a distância mitro-aórtica aumentada poderia alterar o ângulo com que o sangue seria ejetado do ventrículo esquerdo durante um período crítico de desenvolvimento embrionário precoce do coração; isto poderia fazer com que células embrionárias se acumulassem próximo da crista do septo interventricular e mais tarde se diferenciassem em uma ponte ou banda de tecido fibroelástico, formando a lesão na via de saída do ventrículo esquerdo que provoca a estenose subaórtica fixa. Para propor esta teoria Rosenquist e seus colaboradores (33) partiram da premissa de que a separação mitro-aórtica aumentada estava presente antes da estenose subaórtica fixa desenvolver-se, mas do seu trabalho não se poderia tirar conclusões quanto à relação temporal entre as duas variáveis por tratar-se de um estudo transversal. Por isto, propuseram uma teoria alternativa, para o caso de a estenose subaórtica fixa ser primária e anteceder o aumento da separação mitro-aórtica: no feto esta doença provocaria fluxo sanguíneo turbulento na via de saída do ventrículo esquerdo, que diminuiria a reabsorção da dobra bulboventricular, resultando em via de saída do ventrículo esquerdo alongada. Os autores também propuseram que a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo nos corações com estenose subaórtica fixa pode envolver vários locais diferentes simultaneamente, como o local onde se

localiza o tecido fibroelástico e o local do anel da valva aórtica.

O trabalho de Rosenquist e colaboradores (33), de 1979, constituiu-se na base da idéia de realizar este estudo, isto é, demonstrar em indivíduos vivos através da ecocardiografia bidimensional o que foi demonstrado por aqueles autores em peças de necropsia, que a separação mitro-aórtica é maior nos corações com estenose subaórtica fixa do que nos corações normais. O nosso objetivo era de confirmar os achados de Rosenquist e colaboradores (33) e criar a possibilidade de estudar, em indivíduos vivos, a teoria que eles propuseram para explicar a patogênese da estenose subaórtica fixa. A utilização de um método não-invasivo, como a ecocardiografia, facilitaria o estudo e permitiria avaliar um número maior de pacientes.

Di Donato e colaboradores (34), em 1983, em um estudo feito em 6 pacientes adultos com estenose subaórtica fixa, descreveram a via de saída do ventrículo esquerdo destes pacientes quando visualizada através da ecocardiografia bidimensional na projeção paraesternal longitudinal esquerda como sendo alongada e em forma de domo. Este estudo foi um relato de casos; ou seja, descritivo, com um número pequeno de pacientes e não-controlado, mas foi a primeira vez em que a separação mitro-aórtica foi delimitada por ecocardiografia bidimensional. Todavia, a separação mitro-aórtica nunca havia sido medida através da ecocardiografia bidimensional, e isto era imprescindível para que pudéssemos realizar um estudo controlado, comparando a distância mitro-aórtica entre pacientes vivos com estenose subaórtica fixa e indivíduos normais. Portanto, um dos objetivos desta tese foi descrever pela primeira vez a técnica de medida da separação mitro-aórtica através da ecocardiografia bidimensional. Nossos resultados preliminares (35-37) mostraram que a separação mitro-aórtica era maior em pacientes com estenose subaórtica fixa do que em indivíduos normais, o que confirmou pela primeira vez em indivíduos vivos os achados de Rosenquist e colaboradores (33). Gewillig e colaboradores (29), em 1992, usando a técnica que nós descrevemos, publicaram dados semelhantes aos nossos resultados preliminares, em um artigo no qual somos citados. Miyague (122), em 1992, no nosso grupo, estudando o septo atrioventricular em pacientes com estenose subaórtica fixa, também observou aumento da separação mitro-aórtica.

OBJETIVOS

O presente estudo, realizado em uma amostra de pacientes pediátricos, através da ecocardiografia bidimensional, teve os seguintes objetivos:

1. Testar a hipótese de que indivíduos vivos com estenose subaórtica fixa têm a separação mitro-aórtica maior do que a de indivíduos normais.
2. Desenvolver a técnica para medir a separação mitro-aórtica por ecocardiografia bidimensional.
3. Estudar a variabilidade da medida da separação mitro-aórtica feita por dois observadores.
4. Testar a hipótese de que indivíduos vivos com estenose subaórtica fixa têm o diâmetro do anel da valva aórtica menor do que indivíduos normais.
5. Correlacionar a medida da separação mitro-aórtica com a medida do diâmetro do anel da valva aórtica em pacientes com estenose subaórtica fixa e em indivíduos normais.
6. Analisar, nos pacientes com estenose subaórtica fixa, a associação entre presença de comunicação interventricular e baixo gradiente estimado na via de saída do ventrículo esquerdo.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado na Unidade de Pesquisa e no Setor de Métodos Gráficos do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia.

1. DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo transversal controlado, em que o efeito clínico foi a estenose subaórtica fixa e o principal fator em estudo foi a separação mitro-aórtica. Outras variáveis dependentes analisadas foram o diâmetro do anel da valva aórtica, o gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e a variabilidade interobservador da medida da separação mitro-aórtica. O sexo e a idade dos indivíduos da amostra foram estudados como possíveis variáveis de confusão.

2. AMOSTRA

A amostragem foi seqüencial não intencional. Os dados foram coletados nos 4 períodos da semana em que eram feitos exames ecocardiográficos em pacientes pediátricos, ou seja, crianças até 12 anos de idade. A coleta de dados iniciou no dia 25 de março e terminou no dia 30 de agosto de 1991.

Foram incluídos todos os pacientes que ao exame ecocardiográfico bidimensional

apresentavam estenose subaórtica fixa, independente da presença ou não de outra cardiopatia associada. Como controles foram incluídos todos os pacientes diagnosticados como normais à ecocardiografia bidimensional.

A amostra foi de 25 casos - pacientes com estenose subaórtica fixa - e 20 controles - indivíduos normais.

Não foi necessário pedir consentimento para os pacientes serem incluídos no estudo, pois este não trouxe qualquer sofrimento ou gasto para os pacientes. O tempo do exame ecocardiográfico praticamente não foi aumentado para realizar o estudo.

3. TÉCNICAS

Os exames ecocardiográficos dos indivíduos incluídos no estudo foram gravados em fita magnética de vídeo cassete para aferição posterior das variáveis estudadas. As gravações foram feitas na projeção longitudinal paraesternal esquerda ampliada e na projeção 5 câmaras com amostra para medida da velocidade do fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo (34, 123).

Os exames foram identificados com o nome e o sexo dos indivíduos, e a idade dos mesmos, em anos e meses, foi informada pelo acompanhante.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo ALOKA S870 uni e bidimensional, com Doppler pulsado e contínuo, com mapeamento de fluxos a cores e com Cine/Loop com memória para 64 quadros por minuto. O transdutor utilizado foi de 3,5 MHz.

A medida da separação mitro-aórtica foi feita em vídeo tape por 2 observadores num mesmo dia para todos os exames gravados. Esses 2 observadores fizeram medidas independentes após calibração do equipamento antes de cada aferição. Considerou-se a separação mitro-aórtica como a menor distância entre a inserção da cúspide não-coronariana da valva aórtica e a inserção do folheto anterior da valva mitral, na projeção longitudinal paraesternal esquerda ampliada, em final de diástole (Figura 2). Essas medidas foram feitas utilizando-se 2 cursores sobre a imagem

do vídeo tape para delimitar a distância mitro-aórtica; uma vez delimitada essa distância, o valor da medida era disposto diretamente no monitor de vídeo, em centímetros, com precisão de 0,1 centímetros.

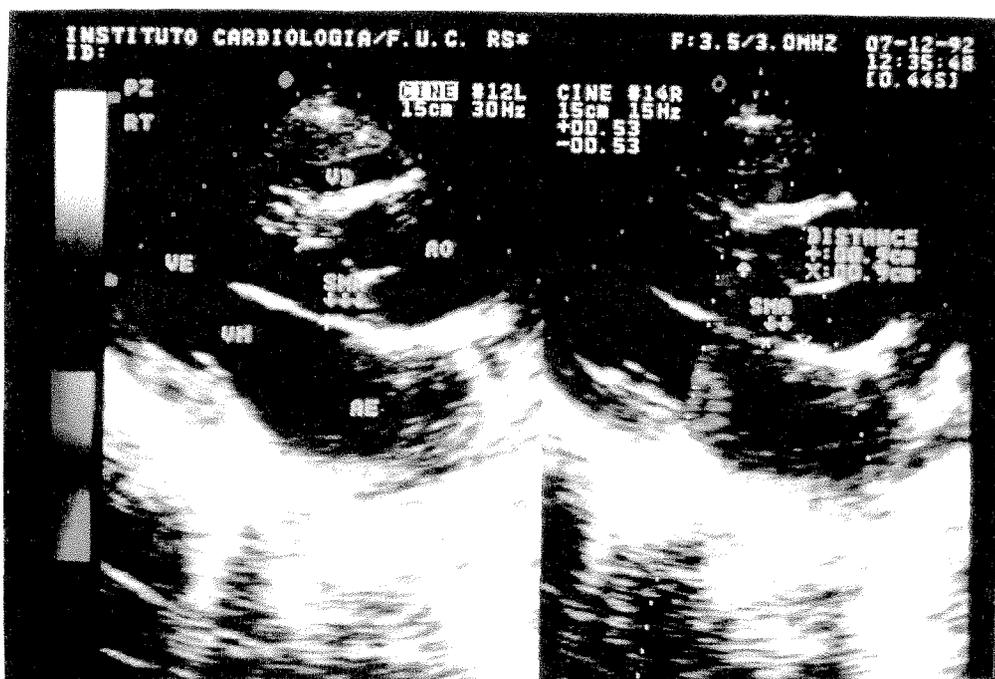


Figura 2. Ecocardiograma bidimensional, na projeção longitudinal paraesternal esquerda, em final de diástole, de um paciente com estenose subaórtica fixa (seta), e com separação mitro-aórtica (SMA) de 0,9 cm. AE = aurícula esquerda; VM = valva mitral; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; AO = aorta.

A medida do diâmetro do anel da valva aórtica foi feita por 1 observador, que foi o que fez a primeira medida da separação mitro-aórtica, no mesmo momento desta. Considerou-se o diâmetro do anel da valva aórtica como a distância entre a inserção da cúspide não-coronariana da valva aórtica e a inserção da cúspide coronariana direita da valva aórtica, na projeção longitudinal paraesternal esquerda, em final de diástole (39). Da mesma forma utilizada para medir a separação mitro-aórtica, utilizaram-se 2 cursores sobre a imagem do vídeo tape para delimitar a distância a ser medida; feito isto, o valor da medida era disposto diretamente no monitor de vídeo, em centímetros, com precisão de 0,1 centímetros.

A medida da velocidade do fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo para estimar o gradiente entre o ventrículo esquerdo e a aorta foi feita em outro momento por um terceiro observador. Foi utilizado o vídeo tape com a gravação da projeção 5 câmaras com amostra de fluxo. Utilizou-se o método Doppler pulsado ou contínuo, e movimentando-se um cursor da linha de base até o pico da velocidade do fluxo sanguíneo, o gradiente estimado na VSVE era disposto diretamente no monitor de vídeo, em mmHg. Foi feita a calibração do aparelho antes de cada aferição.

O diagnóstico de estenose subaórtica fixa foi feito pela presença de tecido na área subaórtica com estreitamento da via de saída do ventrículo esquerdo, independente da severidade da obstrução. Esse diagnóstico, o diagnóstico das malformações cardíacas associadas à estenose subaórtica fixa, bem como o diagnóstico de anatomia cardíaca normal foram feitos pelo médico assistente do serviço que realizou o exame e o gravou. Esses diagnósticos eram anotados em uma planilha com a identificação do indivíduo.

4. ANÁLISE DOS DADOS

Foram utilizados os seguintes testes estatísticos para analisar os dados:

- a) Análise da Variância para Medidas Repetidas com Teste das Diferenças Mínimas Significativas de Fisher para comparar as médias das medidas da separação mitro-aórtica entre as 2 amostras e entre os 2 observadores.
- b) Teste Z para comparar as frequências de distribuição dos sexos entre as 2 amostras.
- c) Teste t de Student-Fisher para comparar as médias das idades entre as 2 amostras e para comparar as médias das medidas do diâmetro do anel da valva aórtica entre as 2 amostras.
- d) Coeficiente de Correlação de Pearson para verificar a correlação entre as medidas da separação mitro-aórtica e do diâmetro do anel da valva aórtica.
- e) Teste Exato de Fisher para avaliar a associação entre comunicação interventricular e gradiente estimado na via de saída do ventrículo esquerdo, nos casos.

Foi estipulado o nível de significância de 5% (0,05) como α crítico e valores de p inferiores ou próximos a esse foram referidos quando identificados. Foi estipulado β crítico de 20% (0,20) e referido quando necessário.

RESULTADOS

Foram estudados 45 indivíduos, sendo 25 com estenose subaórtica fixa, todas do tipo anel fibroso, com ou sem outras cardiopatias associadas, e 20 com anatomia cardíaca normal à ecocardiografia bidimensional. Dos 20 indivíduos normais, 11 tiveram o diagnóstico de sopro inocente, 1 teve o diagnóstico de bradicardia sinusal e 8 somente o diagnóstico de normal. Chamaremos os cardiopatas de casos e os normais de controles.

1. CARDIOPATIAS ASSOCIADAS

Dos 25 casos, 3 tinham apenas estenose subaórtica fixa, 10 tinham estenose subaórtica fixa mais comunicação interventricular, 7 tinham estenose subaórtica fixa mais comunicação interventricular mais outra malformação cardíaca e 5 tinham estenose subaórtica fixa mais outra malformação cardíaca que não era comunicação interventricular (Tabela I e Figura 3).

TABELA I. Diagnósticos Observados na Amostra

Diagnóstico	n	p%
Estenose subaórtica fixa	3	12
Estenose subaórtica fixa + CIV*	10	40
Estenose subaórtica fixa + CIV +:		
Tetralogia de Fallot	2	8
Insuficiência aórtica	2	8
Estenose pulmonar	1	4
Banda em ventrículo direito	1	4
PCA†	1	4
Estenose subaórtica fixa + CoAo‡	1	4
Estenose subaórtica fixa + CoAo +:		
PCA	2	8
Valva Ao§ bicúspide	1	4
Valva Ao bicúspide + Insuf. Ao	1	4
Total	25	100

*CIV = comunicação interventricular

†PCA = persistência do canal arterial

‡CoAo = coarctação da aorta

§Ao = aórtica

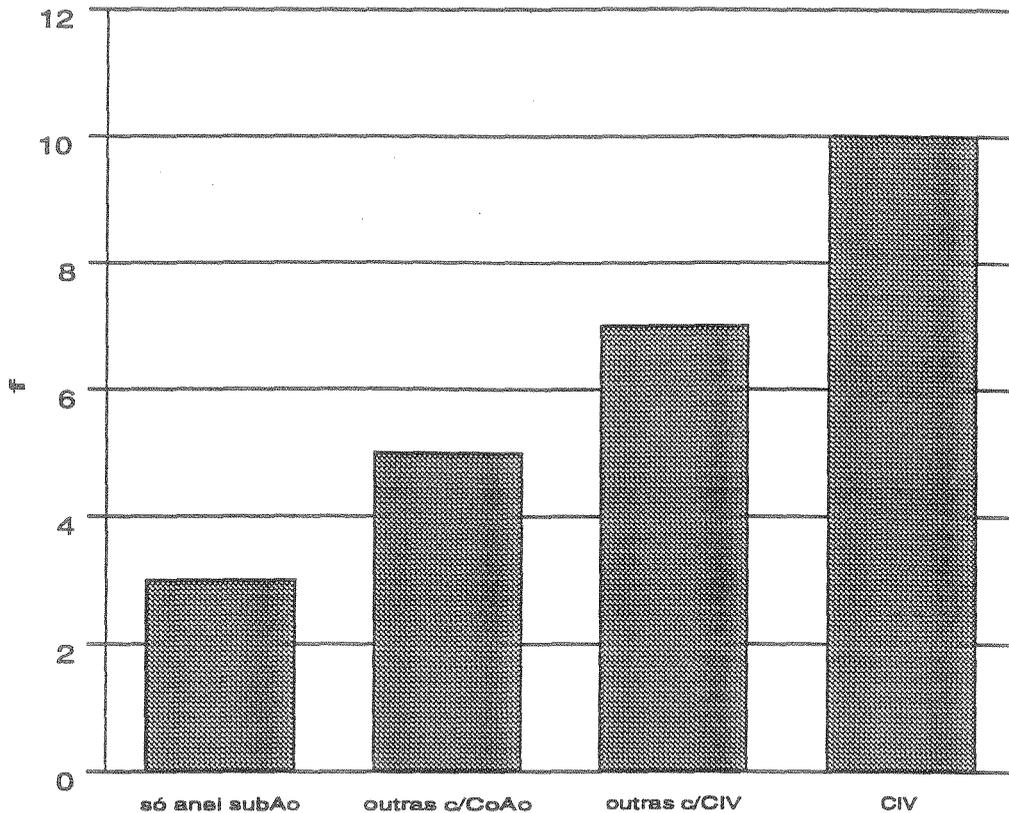


Figura 3. Frequência das malformações cardiovasculares observadas na amostra. subAo = subaórtica; CoAo = coartação da aorta; CIV = comunicação interven-tricular.

2. IDADE

Nos 25 casos a idade dos pacientes variou entre 3 meses e 11 anos. A média foi de 4 anos e 7 meses e o desvio padrão de 3 anos e 7 meses.

Nos 20 controles a idade dos indivíduos variou entre 7 meses e 12 anos e 8 meses. A média foi de 5 anos e 4 meses e o desvio padrão de 3 anos e 5 meses.

A comparação entre essas médias pelo Teste t de Student-Fisher não mostrou diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$ ($t = -0,699$; GL = 43) (Figura 4).

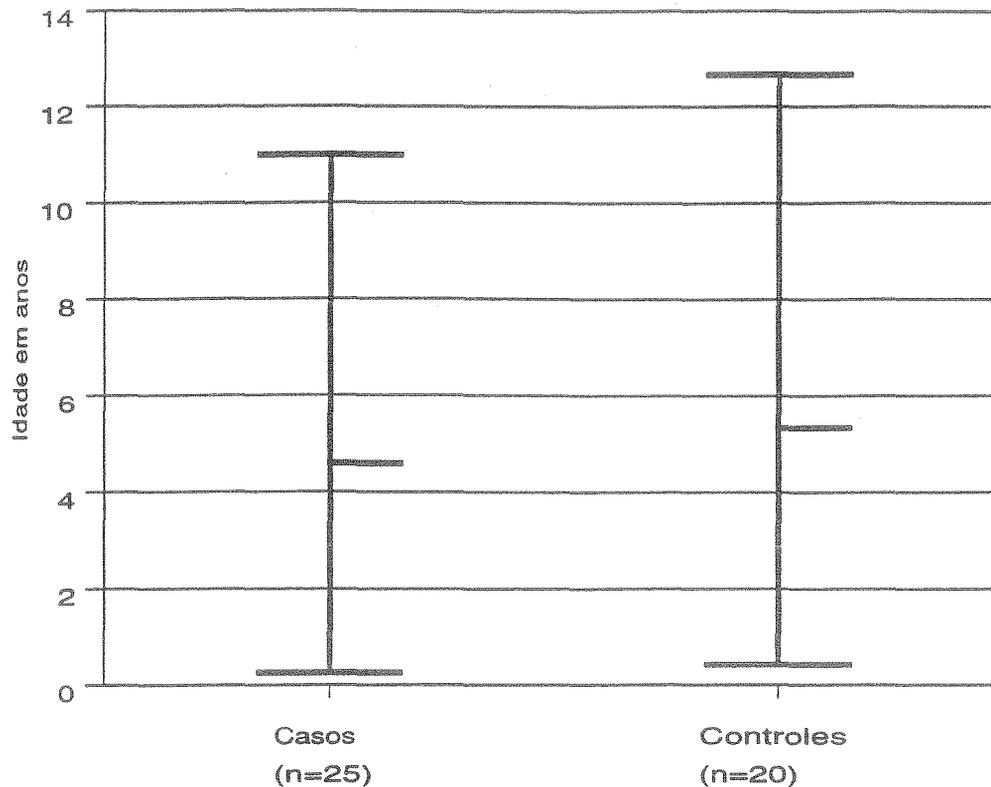


Figura 4. Distribuição das idades nas amostras. As barras horizontais marcam os valores mínimos, máximos e as médias das amostras. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias, $p > 0,05$.

3. SEXO

Dos 25 casos, 18 (72%) eram do sexo masculino e 7 (28%) eram do sexo feminino.

Dos 20 controles, 11 (55%) eram do sexo masculino e 9 (45%) eram do sexo feminino.

A comparação entre essas frequências percentuais pelo Teste Z não mostrou diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$ ($Z = 1,14$) (Figura 5).

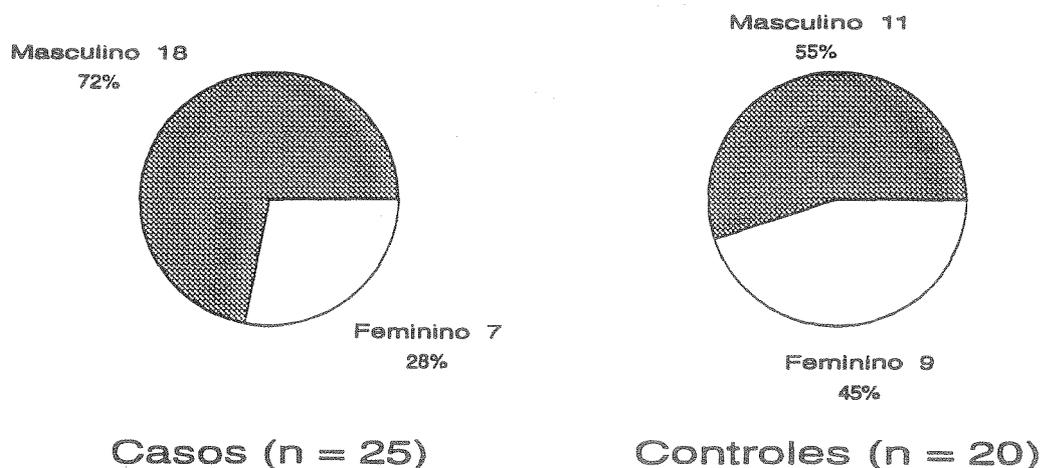


Figura 5. Distribuição dos sexos nas amostras. A diferença entre as frequências não foi estatisticamente significativa, $p > 0,05$.

4. SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA

A medida da distância mitro-aórtica feita pelo observador 1 nos casos variou entre 0,5 cm e 0,9 cm, a média foi 0,720 cm, o desvio padrão 0,112 cm, a moda 0,7 cm e a mediana 0,7 cm. Essa mesma medida, feita por esse mesmo observador nos controles variou entre 0,1 cm e 0,4 cm, a média foi 0,250 cm, o desvio padrão 0,076 cm, a moda 0,3 cm e a mediana 0,3 cm (Tabela II, Figuras 6 e 7).

A medida da distância mitro-aórtica feita pelo observador 2 nos casos variou entre 0,6 cm e 1,2 cm, a média foi 0,856 cm, o desvio padrão 0,171 cm, as modas 0,8 cm e 0,9 cm e a mediana 0,8 cm. Essa mesma medida feita por esse mesmo observador nos controles variou entre 0,2 cm e 0,4 cm, a média foi 0,300 cm, o desvio padrão 0,072 cm, a moda 0,3 cm e a mediana 0,3 cm (Tabela II, Figuras 6 e 7).

TABELA II. Distância Mitro-aórtica

Parâmetros (cm)	Casos (n = 25)		Controles (n = 20)	
	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 1	Obs. 2
média	0,720*	0,856*	0,250†	0,300†
desvio padrão	0,112	0,171	0,076	0,072
mínimo	0,5	0,6	0,1	0,2
máximo	0,9	1,2	0,4	0,4
moda	0,7	0,8	0,3	0,3
mediana	0,7	0,8	0,3	0,3

*p < 0,001

†p < 0,1

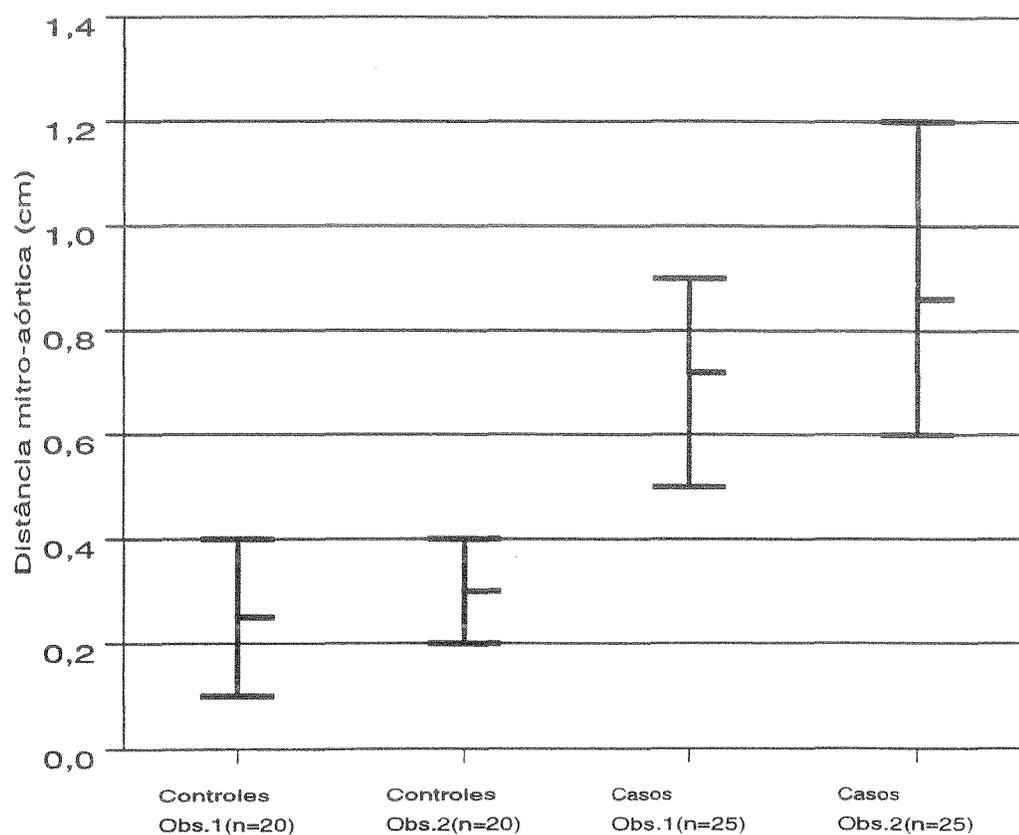


Figura 6. Distância mitro-aórtica nos controles e nos casos, observadores 1 e 2. As barras horizontais marcam os valores mínimos, máximos e as médias das amostras. As diferenças das médias entre os 2 observadores foram estatisticamente significativas nos casos e nos controles, respectivamente, $p < 0,001$ e $p < 0,1$.

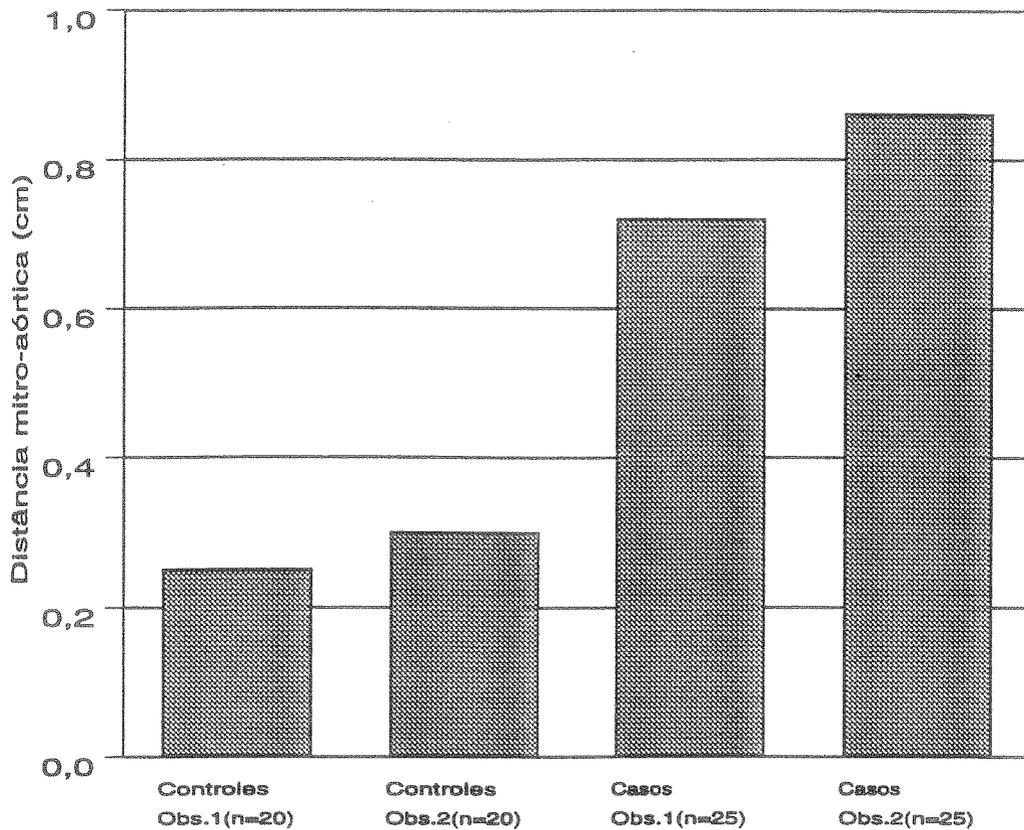


Figura 7. Médias da distância mitro-aórtica nos controles e nos casos, observadores 1 e 2. As diferenças das médias entre os 2 observadores foram estatisticamente significativas nos casos e nos controles, respectivamente, $p < 0,001$ e $p < 0,1$.

Esses dados foram analisados pela Análise da Variância para Medidas Repetidas e as médias comparadas pelo Teste das Diferenças Mínimas Significativas de Fisher, mostrando diferenças estatisticamente significativas para $\alpha = 0,001$ em todas as comparações, exceto na comparação das médias entre os 2 observadores nos controles, cuja diferença de 0,050 cm foi estatisticamente significativa para $\alpha = 0,1$ (Tabelas III, IV, V e VI e Figuras 8 e 9).

TABELA III. Análise da Variância para Medidas Repetidas

ANOVA para os fatores em estudo:
 Distância mitro-aórtica/observador 1,
 Distância mitro-aórtica/observador 2

Fonte	GL*	- SQ†	s ² ‡	F _{calc}	Prob>F	Termo
A (Est.subAo)	1	5,848	5,848	336,27	0,0000	S(A)§
S (A)	43	0,748	0,017			nenhum
B	1	0,215	0,215	19,94	0,0001	ERRO
AB	1	0,041	0,041	3,81	0,0575	ERRO
ERRO	43	0,463	0,011			
Total (Adj)	89	7,316				

*GL= graus de liberdade
 †SQ = soma dos quadrados
 ‡s² = variância
 §S(A) = erro do fator A

TABELA IV. Análise da Variância para Medidas Repetidas. Médias e Desvios Padrões

Termo	n	média (cm)	desvio padrão (cm)
Total	90	0,560	
Fator A: Estenose subaórtica			
1 (presente)	50	0,788*	0,019
2 (ausente)	40	0,275*	0,021
Fator B:			
Dist. mitro-aórtica/obs.1	45	0,511*	0,015
Dist. mitro-aórtica/obs.2	45	0,609*	0,015
Fator A, Fator B:			
1 Dist. mit-Ao/obs.1	25	0,720*	0,021
1 Dist. mit-Ao/obs.2	25	0,856*	0,021
2 Dist. mit-Ao/obs.1	20	0,250†	0,023
2 Dist. mit-Ao/obs.2	20	0,300†	0,023

*p < 0,001

†p < 0,1

TABELA V. Teste das Diferenças Mínimas Significativas de Fisher. Relatório da Comparação entre Médias

Fator A: Estenose subaórtica fixa		Termo: S (A)	
$\alpha = 0,001$			
Código (nível)	Média	Código (nível)	
		A	B
A (ausente)	0,275	.	s
B (presente)	0,788	s	.

TABELA VI. Teste das Diferenças Mínimas Significativas de Fisher. Relatório da Comparação entre Médias

Fator B: Observador		Termo: ERRO	
$\alpha = 0,001$			
Código (nível)	Média	Código (nível)	
		A	B
A (Dist.mit-Ao/Obs.1)	0,511	.	s
B (Dist.mit-Ao/Obs.2)	0,609	s	.

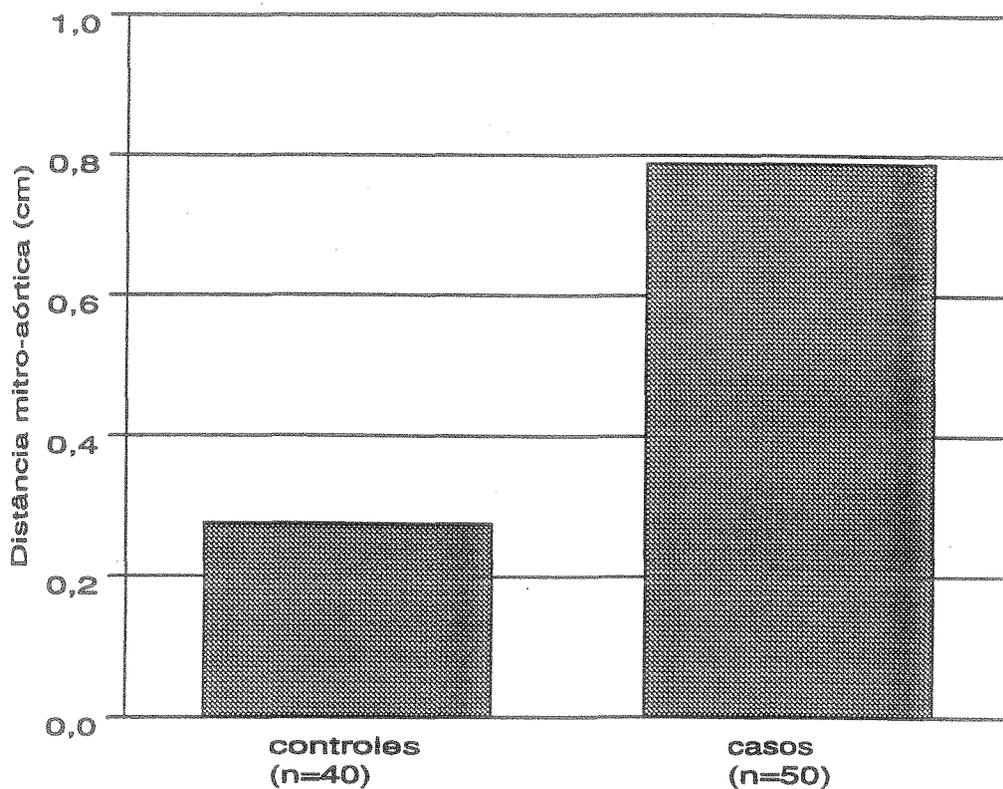


Figura 8. Análise da Variância para Medidas Repetidas. Fator de variação A: estenose subaórtica. Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da distância mitro-aórtica, $p < 0,001$.

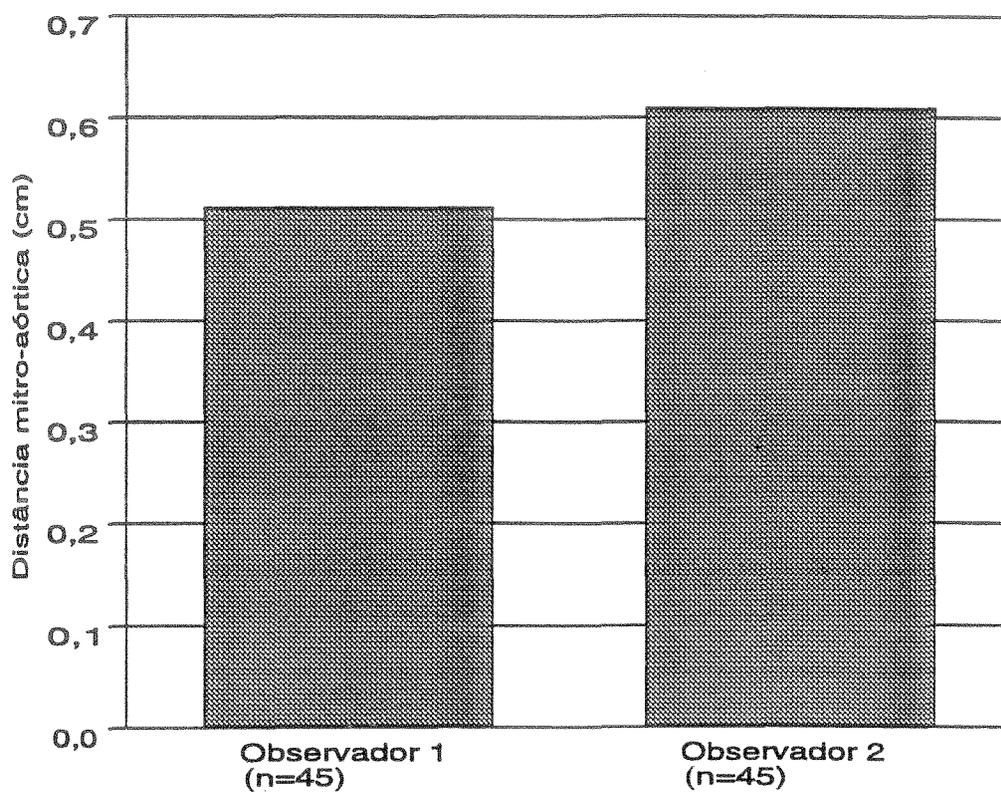


Figura 9. Análise da Variância para Medidas Repetidas. Fator de variação B: observador. Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da distância mitro-aórtica, $p < 0,001$.

Todos os casos tiveram a medida da separação mitro-aórtica maior do que ou igual a 0,5 cm, com os 2 observadores; e todos os controles tiveram essa medida menor do que 0,5 cm, com os 2 observadores (Tabelas VII e VIII).

TABELA VII. Associação entre Distância Mitro-aórtica e Estenose Subaórtica Fixa. Observador 1

Estenose subaórtica	Distância mitro-aórtica		Total
	< 0,5 cm	≥ 0,5 cm	
Presente	0	25	25
Ausente	20	0	20
Total	20	25	45

TABELA VIII. Associação entre Distância Mitro-aórtica e Estenose Subaórtica Fixa. Observador 2

Estenose subaórtica	Distância mitro-aórtica		Total
	< 0,5 cm	≥ 0,5 cm	
Presente	0	25	25
Ausente	20	0	20
Total	20	25	45

5. DIÂMETRO DO ANEL DA VALVA AÓRTICA

Nos casos a medida do diâmetro do anel da valva aórtica variou entre 0,8 cm e 2,0 cm, a média foi 1,288 cm, o desvio padrão 0,290 cm, as modas 1,1 cm e 1,3 cm e a mediana 1,2 cm. Nos controles essa medida variou entre 0,8 cm e 1,8 cm, a média foi 1,350 cm, o desvio padrão 0,291 cm, a moda 1,7 cm e a mediana 1,35 cm. Essa medida foi feita apenas pelo observador 1.

Essas médias foram comparadas pelo Teste t de Student-Fisher e não houve diferença estatisticamente significativa entre elas para $\alpha = 0,05$ ($t = -0,710$; $GL = 43$; $\beta = 0,20$) (Figura 10).

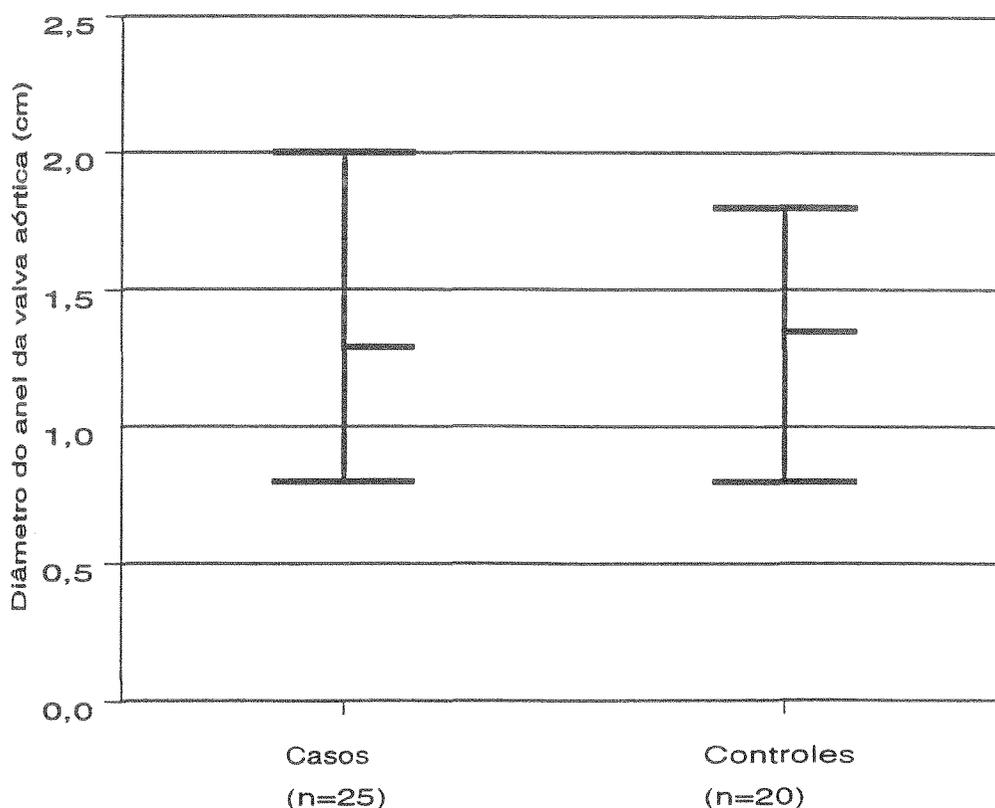


Figura 10. Diâmetro do anel da valva aórtica. As barras horizontais marcam os valores mínimos, máximos e as médias das amostras. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias, $p > 0,05$.

6. CORRELAÇÃO ENTRE A MEDIDA DA SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA E O DIÂMETRO DO ANEL DA VALVA AÓRTICA

Não houve correlação entre a medida da separação mitro-aórtica e o diâmetro do anel da valva aórtica quando as medidas foram feitas pelo observador 1 ($r = -0,005$; $t = -0,04$; $GL = 43$) e também não houve correlação quando a medida da separação mitro-aórtica foi feita pelo observador 2 ($r = -0,055$; $t = -0,36$; $GL = 43$) (Figuras 11 e 12).

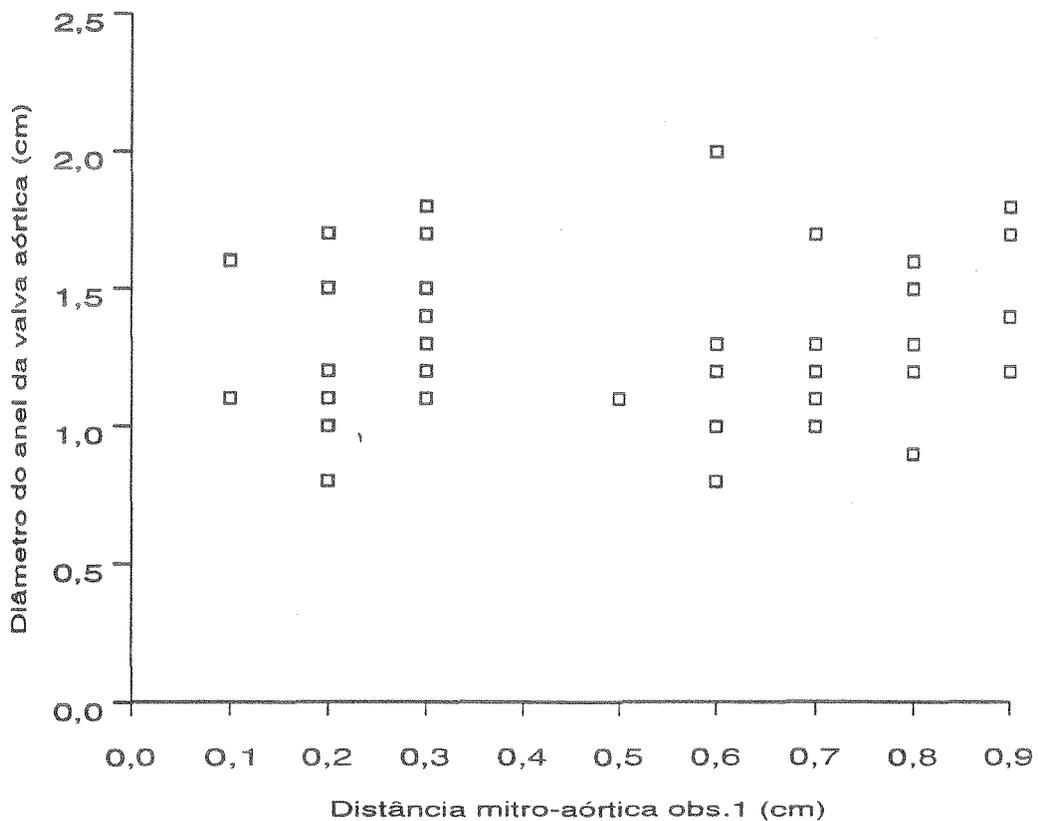


Figura 11. Correlação entre o diâmetro do anel da valva aórtica e a distância mitro-aórtica medida pelo observador 1. $n = 45$; $r = -0,005$.

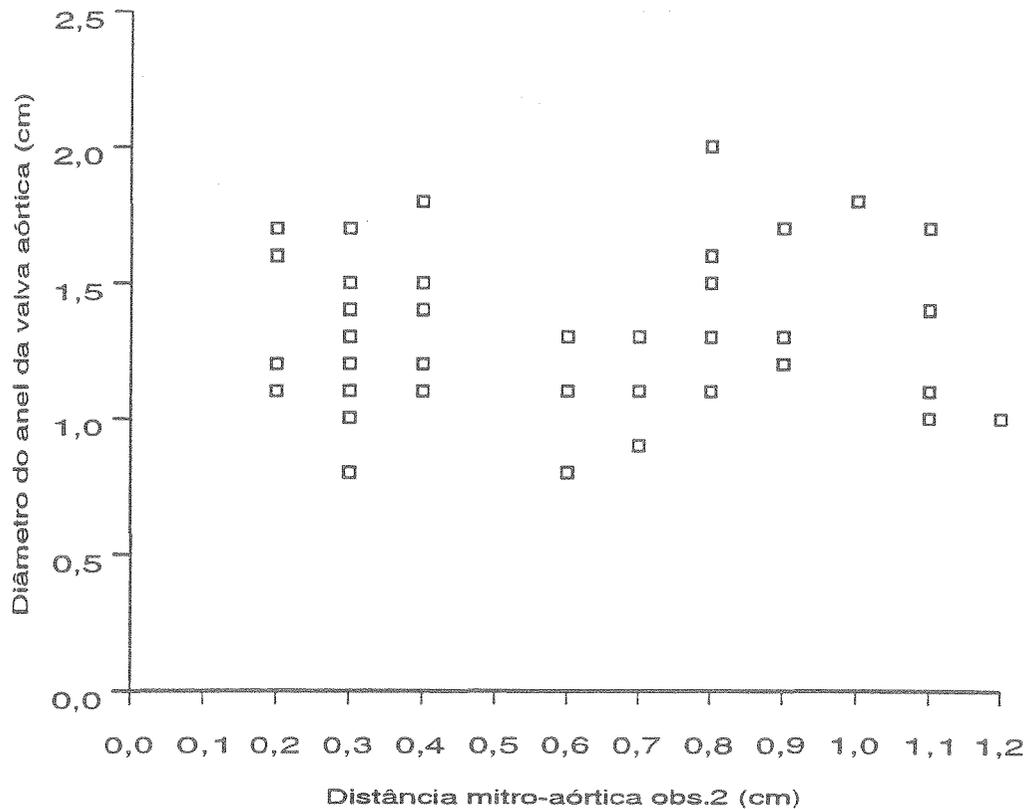


Figura 12. Correlação entre o diâmetro do anel da valva aórtica e a distância mitro-aórtica medida pelo observador 2. $n = 45$; $r = -0,055$.

7. GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Nos casos a estimativa do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo variou entre 2,3 mmHg e 65 mmHg, a média foi 18,000 mmHg e o desvio padrão 19,579 mmHg. Dos 25 casos, 10 tiveram a estimativa do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo menor do que 10 mmHg, 12 tiveram-na maior do que 10 mmHg e em 3 essa medida foi perdida por não ter sido gravada.

Nos controles a estimativa do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo variou entre 2,1 mmHg e 9,2 mmHg, a média foi 4,250 mmHg e o desvio padrão 2,023 mmHg. Nenhum controle teve essa estimativa maior do que 10 mmHg.

Foi feita uma tabela de contingência 2 x 2 para verificar a associação entre presença

ou ausência de comunicação interventricular e estimativa do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo menor do que 10 mmHg ou maior ou igual a 10 mmHg. A análise dessa tabela pelo Teste Exato de Fisher não mostrou associação estatisticamente significativa entre essas variáveis para $\alpha = 0,05$ (Tabela IX).

TABELA IX. Associação entre CIV* e Gradiente na VSVE†

CIV	Gradiente na VSVE		Total
	< 10 mmHg	≥ 10 mmHg	
Presente	8	6	14
Ausente	2	6	8
Total	10	12	22

$p > 0,05$

*CIV = comunicação interventricular

†VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo

DISCUSSÃO

1. MÉTODO

Iniciamos a discussão desse trabalho pela metodologia científica empregada, por julgar que essa é a parte mais importante de um trabalho científico e que falhas cometidas na metodologia podem comprometer os resultados do mesmo. No presente trabalho, torna-se imperativa essa discussão inicial, antes de discutir os resultados, porque tivemos problemas metodológicos de difícil solução, e devemos alertar os leitores sobre vícios possíveis, bem como relatar as tentativas feitas para diminuir a possibilidade desses vícios.

A medida da separação mitro-aórtica não foi cega, isto é, no momento em que fizemos a medida da separação mitro-aórtica sabíamos o que era caso e o que era controle. Uma vez que isto ocorreu, criou-se a possibilidade de um erro sistemático de aferição, pois sabendo dos diagnósticos poderíamos subjetivamente tender a uma medida maior da separação mitro-aórtica nos casos, o que favoreceria a nossa hipótese alternativa de que os casos teriam a separação mitro-aórtica maior do que os controles. A explicação para isto é que na projeção longitudinal paraesternal esquerda na ecocardiografia bidimensional, em que é feita a medida da separação mitro-aórtica, aparece muito bem a via de saída do ventrículo esquerdo, onde localiza-se a lesão da estenose subaórtica fixa. Portanto, numa mesma imagem ecocardiográfica bidimensional faz-se simultaneamente a medida da separação mitro-aórtica e o diagnóstico da presença ou não de estenose subaórtica fixa, sem ter como cegar os observadores quanto a esse diagnóstico. Seria preciso ocultar a lesão da estenose subaórtica fixa no momento da medida da separação mitro-aórtica, mas para isto precisaríamos de tecnologia eletrônica indisponível em nosso meio.

Tendo em vista a impossibilidade de fazer a aferição de maneira cega, tentamos criar uma forma de diminuir a possibilidade de erro sistemático de aferição. Uma alternativa seria fazer com que os observadores que fizessem a aferição não soubessem as hipóteses que estávamos testando; assim, a aferição continuaria não sendo cega, mas o desconhecimento das hipóteses diminuiria a possibilidade de os observadores tenderem subjetivamente a favorecer nossa hipótese alternativa. Isso não foi possível por dois motivos, quais sejam: primeiro, a equipe de cardiologia pediátrica do serviço em que foi feito esse estudo tem 4 membros e todos participam de todas as atividades desenvolvidas, sendo por isso impossível ocultar os objetivos do estudo de qualquer membro da equipe; segundo, a medida da separação mitro-aórtica nunca havia sido feita anteriormente por ecocardiografia bidimensional e estava sendo proposta pela primeira vez nesse estudo; portanto, seria impossível solicitar a qualquer membro da equipe de cardiologia pediátrica do serviço que fizesse essa medida pela primeira vez sem explicar-lhe os objetivos do estudo.

O que conseguimos fazer para diminuir a possibilidade de erro sistemático de aferição foi a realização de duas aferições independentes por dois observadores, o que não resolveu o problema de a aferição não ser cega, mas tornou menos provável que aspectos subjetivos favorecessem a hipótese alternativa em duas vezes do que em uma. Se os resultados obtidos pelos dois observadores fossem diferentes, isto é, se em um caso fosse demonstrada a hipótese alternativa e em outro caso fosse demonstrada a hipótese de nulidade, não poderíamos tirar conclusão alguma do estudo e nem poderíamos propor a técnica de medida da separação mitro-aórtica por ecocardiografia bidimensional.

Outra tática que utilizamos, com o mesmo objetivo de diminuir a possibilidade de erro sistemático de aferição, foi a de não utilizar os pacientes do estudo piloto (35-37) nesse estudo que estamos apresentando. Como no estudo piloto já havíamos demonstrado nossa hipótese alternativa, o presente estudo foi uma confirmação dos resultados do estudo piloto. Assim, é menos provável que tenhamos tido resultados decorrentes de erro sistemático de aferição em dois estudos do que se fosse em apenas um.

Por que levamos o trabalho adiante, se estávamos diante de um problema metodológico tão importante? Primeiro, porque o trabalho era original e traria alguma discussão nova sobre a anatomia e sobre o estudo *in vivo* da patogênese da estenose subaórtica fixa se submetido à

comunidade científica. O primeiro sinal de que deveríamos levar o estudo adiante veio com a aprovação do projeto pela Comissão Coordenadora do Curso de Mestrado em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Outro estímulo para irmos adiante foi a aceitação para apresentarmos resultados preliminares em 3 congressos científicos, sendo um internacional (35-37). Segundo, porque uma vez divulgado, algum outro pesquisador poderia interessar-se e reproduzir o nosso estudo, o que seria a única maneira de sabermos se tivemos ou não um erro sistemático de aferição. Isso aconteceu e um grupo de autores, que nos citou em suas referências, obteve medidas da separação mitro-aórtica em pacientes com estenose subaórtica fixa maiores do que as que obtivemos (29). Este estudo nos fez pensar que, com a preocupação de não fazermos um erro sistemático de aferição que favorecesse nossa hipótese alternativa, talvez tenhamos subestimado a medida da separação mitro-aórtica, o que favoreceria nossa hipótese de nulidade. Terceiro, porque empiricamente já estávamos convictos de que, à ecocardiografia bidimensional, a via de saída do ventrículo esquerdo era nitidamente mais longa em pacientes com estenose subaórtica fixa do que em indivíduos normais, impressão esta que já havia sido relatada na literatura médica (34) e compartilhada com outros pesquisadores com quem trocamos idéias.

Outro aspecto da metodologia científica utilizada que é importante salientar é o fato de ser esse um estudo transversal. Neste tipo de delineamento, não podemos estabelecer relação temporal entre as variáveis nem relação de causa e efeito, mas apenas verificar se há associação entre as variáveis. Isso significa que fizemos o diagnóstico da presença ou não de estenose subaórtica fixa simultaneamente à aferição da separação mitro-aórtica, e não podemos concluir se os pacientes tinham separação mitro-aórtica aumentada e depois desenvolveram estenose subaórtica fixa ou vice-versa.

2. MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS

Observamos associação de outras malformações cardiovasculares à estenose subaórtica fixa em 22 dos 25 casos, o que representa 88% da amostra; em outras palavras, apenas 3 dos 25

casos tiveram somente estenose subaórtica fixa sem outras malformações cardiovasculares associadas. Essa frequência de malformações associadas à estenose subaórtica fixa que observamos é maior que a relatada na literatura, que é de 60% (13). Poderíamos explicar essa diferença pelo fato de que a maior parte da literatura seja referente a pacientes com maior média de idade do que os nossos, envolvendo na maioria dos trabalhos pacientes adultos. Como o diagnóstico de estenose subaórtica fixa é feito, na maioria das vezes, ao investigar-se outras malformações cardiovasculares, que são mais frequentemente investigadas em crianças, quanto menor a idade dos pacientes maior a probabilidade de a estenose subaórtica fixa estar associada a outras malformações cardiovasculares e vice-versa, como constatamos ao comparar nossos dados com os dados da literatura médica. Os pacientes com estenose subaórtica isolada só teriam sintomas precocemente na vida quando a doença fosse muito grave, o que não é o mais comum; portanto, a maioria dos pacientes com estenose subaórtica isolada apresentariam sintomas que sugerem o diagnóstico mais tarde na vida, resultando em uma maior frequência de estenose subaórtica isolada em adultos do que em crianças. Em um trabalho feito com 20 crianças com média de idade maior do que a que observamos nos casos do nosso estudo, 9 anos e 4 anos e 7 meses, respectivamente, foi observada a associação de estenose subaórtica fixa com outras malformações cardiovasculares em apenas 25% dos pacientes (3), o que é uma frequência bem menor do que a que observamos e também menor do que a relatada na literatura. Esse dado poderia invalidar nosso raciocínio para explicar a diferença de frequência da associação entre estenose subaórtica fixa e outras malformações cardiovasculares que encontramos em nosso trabalho em relação à literatura, e levar-nos a pensar que essa diferença foi casual.

As malformações cardiovasculares associadas à estenose subaórtica fixa mais comuns que observamos foram: comunicação interventricular em 17 casos (68%) e coartação da aorta em 5 casos (20%). Esses dados são semelhantes aos dados relatados na literatura médica (6).

3. IDADE

Nossas amostras são semelhantes em relação às médias das idades. Isso é muito importante, porque poderíamos pensar que à medida que um indivíduo cresce seu coração também cresce, e, portanto, poderia crescer também a separação mitro-aórtica nesse coração. Se a média das idades dos nossos casos fosse estatisticamente maior do que a média das idades dos nossos controles, poderíamos pensar que a separação mitro-aórtica foi maior nos casos do que nos controles porque os casos seriam indivíduos mais velhos e, portanto, com corações maiores. Assim, nossos resultados poderiam ser explicados pela diferença de idade entre casos e controles, o que configuraria um erro sistemático de confusão. Não estudamos peso, estatura nem superfície corporal como variáveis de confusão, porque estas são correlacionadas com a idade, que é uma variável mais fácil de ser aferida. Como nossos casos são todos cardiopatas e nossos controles são todos normais, nossos casos provavelmente tinham aquelas variáveis menores do que nossos controles e, sendo indivíduos menores, poderiam ter coração menor e separação mitro-aórtica menor, o que favoreceria nossa hipótese de nulidade.

4. SEXO

Os sexos foram distribuídos com frequências estatisticamente semelhantes entre os casos e entre os controles: 72% masculino e 28% feminino entre os casos, e 55% masculino e 45% feminino entre os controles. Devemos salientar que, apesar de haver um número bem maior de pacientes do sexo masculino entre os casos do que entre os controles, essas duas amostras são estatisticamente semelhantes quanto à distribuição dos sexos. Portanto, a ocorrência de maior número de homens do que de mulheres que observamos entre os casos, na razão de 2,6:1, pode ter sido casual. Outrossim, essa razão pode significar que a prevalência da estenose subaórtica fixa seja maior em homens do que em mulheres, o que já foi relatado na literatura na razão de homens

para mulheres de 3:1 (4, 5) e 2,3:1 em um trabalho com pacientes pediátricos (3). Portanto, a distribuição dos sexos que observamos entre os casos é semelhante aos dados da literatura médica e a distribuição dos sexos que observamos entre os controles é semelhante à distribuição dos sexos em uma população geral.

A importância da análise da distribuição dos sexos entre nossas amostras deve-se a que poderíamos pensar que a separação mitro-aórtica fosse diferente entre os dois sexos, como muitas outras variáveis biológicas o são. Por exemplo: se a separação mitro-aórtica fosse maior em pacientes do sexo masculino do que em pacientes do sexo feminino, e tivéssemos observado uma diferença estatisticamente significativa na distribuição dos sexos, com mais homens entre os casos do que entre os controles, nossos resultados que demonstraram que a separação mitro-aórtica é maior entre os casos do que entre os controles poderiam ser explicados por essa diferença na distribuição dos sexos, o que configuraria um erro sistemático de confusão.

5. SEPARAÇÃO MITRO-AÓRTICA

Observamos que a separação mitro-aórtica foi maior nos casos do que nos controles, diferença esta estatisticamente significativa, e em todas as medidas feitas pelos 2 observadores nenhum dos casos teve medida menor do que 0,5 cm e nenhum dos controles teve medida igual ou maior do que 0,5 cm. Portanto, concluímos que 0,5 cm é um valor da separação mitro-aórtica que discrimina os pacientes com estenose subaórtica fixa dos indivíduos normais. Devemos lembrar que os controles foram indivíduos com aparelho cardiovascular totalmente normal, ou seja, foram excluídos dos controles os pacientes sem estenose subaórtica fixa mas portadores de outras malformações cardiovasculares. Isto é muito importante na análise de nossos resultados, pois há o relato de casos de pacientes que tinham outra malformação cardiovascular sem estenose subaórtica fixa, como, por exemplo, comunicação interventricular ou coartação da aorta (27, 48, 49), e desenvolveram obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo após serem submetidos a cirurgia para corrigir aqueles defeitos. Não sabemos se a separação mitro-aórtica destes

pacientes que desenvolveram estenose subaórtica fixa após estas cirurgias era maior ou menor do que 0,5 cm antes de apresentarem a lesão obstrutiva; portanto, se tivéssemos incluído pacientes com malformações cardiovasculares sem estenose subaórtica fixa entre nossos controles, poderíamos ter pacientes com a separação mitro-aórtica aumentada, os quais poderiam desenvolver estenose subaórtica *a posteriori*. Isto criaria um vício de confusão que poderia impedir-nos de verificar a associação entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada.

Não podemos estabelecer a relação temporal entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada, pois nosso estudo foi transversal e por isso não nos possibilitou investigar a seqüência de eventos, ou seja, se os pacientes já tinham a separação mitro-aórtica aumentada e depois desenvolveram estenose subaórtica fixa ou vice-versa, ou ainda se os dois eventos ocorreram simultaneamente. Seria difícil a separação mitro-aórtica aumentar em consequência da presença de estenose subaórtica fixa, pois a separação mitro-aórtica é uma zona localizada no corpo fibroso central do coração, que é formado por tecido fibroso muito rijo, e por isso não é passível de distensão ou aumento; mas, no feto, talvez esta região possa permanecer alongada por diminuição da reabsorção da dobra bulboventricular (22, 24), que poderia ser provocada por fluxo sanguíneo turbulento na via de saída do ventrículo esquerdo dos fetos com estenose subaórtica fixa, como propuseram Rosenquist e colaboradores (33); assim sendo teríamos mais casos de recém-nascidos com estenose subaórtica fixa, que são muito raros (13, 27). Em vista disso, estamos convictos de que a separação mitro-aórtica aumentada seja um fator de risco para o desenvolvimento de estenose subaórtica fixa. Todavia, não há resposta na literatura médica para essa questão sobre a relação temporal entre essas duas variáveis, estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica, e a única maneira de obtermos uma resposta seria através de um estudo de coorte em que estudaríamos a evolução de pacientes sem estenose subaórtica fixa mas com risco de desenvolvê-la, como, por exemplo, pacientes submetidos a correção cirúrgica de comunicação interventricular (49). Dessa maneira, além de investigar se a separação mitro-aórtica aumentada seria um fator de risco para a instalação de estenose subaórtica fixa, também poderíamos determinar o tempo para o desenvolvimento da obstrução subaórtica após cirurgia para o fechamento de comunicação interventricular.

A associação entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada foi

descrita em cinco outros estudos, quais sejam: Rosenquist e colaboradores (33), em 1979, Di Donato e colaboradores (34), em 1983, Zielinsky e colaboradores (35-37), em 1989 e 1990, Gewillig e colaboradores (29), em 1992, e Miyague e colaboradores (122), em 1992. O estudo de Rosenquist e colaboradores foi feito *post mortem* e por isso não teve aplicação prática; é muito citado na literatura médica, mas é um dado de anatomia patológica e por dez anos ninguém tentou reproduzir seus resultados para testar a hipótese que esses autores propuseram para explicar a patogênese da estenose subaórtica fixa. Di Donato e colaboradores (34) descreveram a separação mitro-aórtica aumentada em pacientes com estenose subaórtica fixa em estudo feito através de ecocardiografia bidimensional, mas estudaram apenas 6 pacientes e o estudo não foi controlado; portanto, não puderam testar *in vivo* a hipótese demonstrada por Rosenquist e colaboradores (33) em peças de necropsia. Em nosso estudo piloto (35-37) foi demonstrada a hipótese de Rosenquist e colaboradores (33) pela primeira vez em indivíduos vivos e para isso propusemos a técnica da medida da separação mitro-aórtica através de ecocardiografia bidimensional. Esse estudo foi divulgado com o objetivo de assegurar a sua originalidade; mas, apesar de ter tido uma amostra maior do que a desse estudo definitivo que estamos relatando, a amostragem foi intencional, feita em três serviços diferentes de ecocardiografia e sem obedecer a uma seqüência lógica. A aferição não foi cega pelos mesmos motivos de a aferição desse estudo definitivo também não ter sido cega, e não foram controladas possíveis variáveis de confusão, como sexo e idade. Portanto, nosso estudo piloto estava sujeito a erros sistemáticos de amostragem, aferição e confusão. Gewillig e colaboradores (29) utilizaram a técnica de medida da separação mitro-aórtica que propusemos e obtiveram resultados semelhantes aos nossos. Com Doppler-ecocardiografia e mapeamento de fluxos sanguíneos a cores, estes últimos autores estudaram a teoria reológica proposta por Rosenquist e colaboradores (33) para explicar a patogênese da estenose subaórtica fixa. Miyague e colaboradores (122), do nosso grupo, confirmaram nossos resultados ao estudar o septo atrioventricular em pacientes com estenose subaórtica fixa.

Como descrevemos no parágrafo anterior, propusemos pela primeira vez a técnica de medida da separação mitro-aórtica por ecocardiografia bidimensional e, por ser uma proposta original, estávamos preocupados com a reprodutibilidade dos resultados. Por isso, projetamos um estudo em que 2 medidas independentes foram feitas por 2 observadores, tendo sido analisada a

variabilidade interobservador. Comparando as médias dessas medidas da separação mitro-aórtica, feitas por observadores diferentes, através da Análise da Variância para Medidas Repetidas, observamos diferenças estatisticamente significativas entre elas. O nível de significância estatística foi o mesmo tanto para a comparação entre as médias das medidas dos casos e dos controles, ou seja, quando o fator estudado foi a doença, quanto para a comparação entre as médias das medidas dos 2 observadores, ou seja, quando o fator estudado foi o observador, mas a diferença foi muito maior na comparação entre os casos e os controles do que na comparação entre os 2 observadores, já que não houve nenhuma sobreposição de resultados, ou seja, todos os casos tiveram a separação mitro-aórtica maior ou igual a 0,5 cm, e todos os controles tiveram a separação mitro-aórtica menor do que 0,5 cm, como já foi mencionado anteriormente. Em outras palavras, a diferença entre casos e controles teve o mesmo nível de significância do que a diferença entre os 2 observadores, mas o tamanho da diferença, ou tamanho do efeito, foi muito maior entre casos e controles do que entre observadores. O nível de significância de 0,1 observado na comparação entre as médias dos 2 observadores nos controles foi considerado estatisticamente significativo por razões didáticas, pois nas duas outras comparações feitas entre as médias dos 2 observadores o nível de significância foi de 0,001, o que sugere que naquela comparação a probabilidade não foi menor por acaso; além disto, o número de controles foi pequeno para detectar a diferença de 0,050 cm, que observamos entre aquelas médias. Concluímos que essa técnica foi adequada para demonstrar a associação entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada, embora tenha apresentado grande variabilidade entre os dois observadores. Entendemos que as diferenças entre as médias das medidas feitas pelos 2 observadores foram estatisticamente significativas por quatro motivos, que podem ter agido concomitantemente. Primeiro, no teste das Diferenças Mínimas Significativas de Fisher estas diferenças são calculadas utilizando-se a variância do erro ou resíduo, que foi muito pequena dentro da nossa amostra, e por isso as diferenças mínimas significativas que calculamos também foram muito pequenas. Segundo, é difícil localizar com precisão, à ecocardiografia bidimensional, o ponto de flexão do folheto anterior da valva mitral, quando esta está aberta no final da diástole, que identifica uma das extremidades da separação mitro-aórtica; esta dificuldade já foi descrita por Di Donato e colaboradores (34) e só é possível identificar este ponto na imagem em movimento. Terceiro, as

aferições feitas pelos 2 observadores foram completamente independentes, sendo que após um observador ter feito sua aferição, a fita de vídeo era rebobinada até o início do exame de cada paciente, e o outro observador reiniciava a reprodução do exame e escolhia a imagem que lhe parecia mais adequada para fazer a medida; portanto, as medidas foram feitas na mesma projeção longitudinal paraesternal esquerda, mas não necessariamente nas mesmas imagens. Quarto, o observador 1 era o orientador desse trabalho, com muita experiência em ecocardiografia, e o observador 2 era o aluno do curso de mestrado, sem experiência prévia em ecocardiografia e que recebeu treinamento para a execução dessa tese; por isso, concluímos que as medidas feitas pelo observador 1 devem ser mais precisas.

A associação entre estenose subaórtica fixa e separação mitro-aórtica aumentada já havia sido demonstrada por Rosenquist e colaboradores (33) em peças de necropsia, como já relatamos, e a contribuição que nosso trabalho traz ao assunto é a de dar aplicabilidade clínica aos achados daqueles autores. A ecocardiografia é um método muito difundido, e a técnica que propusemos para a medida da separação mitro-aórtica pode ser feita sem aumentar os custos do exame ecocardiográfico, aumentando muito pouco o tempo de sua execução. Desta maneira podemos estudar mais pacientes e concluímos que essa associação é aplicável para toda população de pacientes com estenose subaórtica fixa.

O significado clínico de nossos resultados pode ser avaliado pelas inúmeras perspectivas que se apresentam para investigação sobre este tema, algumas já tornadas realidade. Rosenquist e colaboradores (33) propuseram uma teoria de que pacientes com separação mitro-aórtica aumentada teriam fluxo sanguíneo alterado na via de saída do ventrículo esquerdo, o que teria implicação na patogênese da estenose subaórtica fixa. Gewillige e colaboradores (29) identificaram pacientes com a separação mitro-aórtica aumentada através da técnica que propusemos, estudaram o fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo desses pacientes por meio de Doppler-ecocardiografia com mapeamento de fluxos a cores e demonstraram que realmente o fluxo sanguíneo desses pacientes está alterado nessa região.

Como a separação mitro-aórtica está aumentada em pacientes com estenose subaórtica fixa, imaginamos que outras relações anatômicas dentro do coração poderiam estar também alteradas, como a distância entre as valvas mitral e tricúspide. Miyague e colaboradores (122),

pertencentes ao nosso grupo de pesquisa, demonstraram a associação entre estenose subaórtica fixa e encurtamento do septo atrioventricular, além de confirmarem nossos achados de separação mitro-aórtica aumentada nesses pacientes.

A estenose subaórtica fixa é uma doença que ocorre com muita frequência associada a outras malformações cardiovasculares maiores, como comunicação interventricular e coartação da aorta, mas, além dessas associações já bem estabelecidas, Zielinsky e colaboradores (40) descreveram que o septo interventricular infundibular era mal alinhado em relação ao septo interventricular trabecular em pacientes com estenose subaórtica fixa. Já relatamos nesse texto várias vezes a separação mitro-aórtica aumentada nestes pacientes (29, 33-37, 122), e recentemente foi demonstrado que a distância mitro-tricuspídea está diminuída nessa doença (122), com septo atrioventricular mais curto, como mencionamos no parágrafo anterior. Essas associações levaram-nos a questionar se não estaríamos diante de uma doença do coração ainda não descrita, independente de outras malformações maiores como comunicação interventricular e coartação da aorta, que seria: estenose subaórtica fixa associada a mau alinhamento do septo interventricular, separação mitro-aórtica aumentada e distância mitro-tricuspídea diminuída. A investigação dessa idéia é factível através da ecocardiografia bidimensional, com o que estudaríamos a associação entre essas 4 variáveis. Poderíamos, também, investigar se os casos de comunicação interventricular e coartação da aorta, por exemplo, que estão associados à estenose subaórtica fixa, não seriam aqueles que, além dessas malformações cardiovasculares maiores, teriam mau alinhamento septal, aumento da separação mitro-aórtica e diminuição da distância mitro-tricuspídea associados. Também foi demonstrada a associação entre estenose subaórtica fixa, na presença de comunicação interventricular, com tecido tricúspide acessório (44) e com bandas musculares anômalas em ventrículo direito (25, 26).

A incidência e o tempo de aparecimento da estenose subaórtica fixa na vida ainda não estão estabelecidos. O estudo desses parâmetros é factível através da ecocardiografia bidimensional, e poderíamos fazer um estudo de coorte, no qual acompanharíamos, com ecocardiografia bidimensional, todos os pacientes que tivessem separação mitro-aórtica aumentada e não tivessem estenose subaórtica fixa. Dessa maneira, poderíamos determinar se separação mitro-aórtica aumentada seria fator de risco para o desenvolvimento de estenose subaórtica fixa, e mesmo se

teria valor diagnóstico antes mesmo do aparecimento desta doença. Considerando o avanço da ecocardiografia fetal, poderíamos aplicar a mesma técnica de medida da separação mitro-aórtica no período pré-natal e incluir fetos num estudo de coorte. Somente um estudo longitudinal desse tipo poderia responder-nos o que ocorre primeiro: estenose subaórtica fixa ou separação mitro-aórtica aumentada, ou mesmo, se os dois ocorrem concomitantemente e desenvolvem-se juntos progressivamente. Já discutimos a limitação de um estudo transversal para responder essas questões, que são muito importantes para esclarecer a patogênese da doença.

Nosso trabalho pode ter aplicação prática imediata e ajudar no manejo de algumas situações clínicas. Por exemplo, em pacientes com comunicação interventricular foi descrito o aparecimento de estenose subaórtica fixa após o fechamento, espontâneo ou cirúrgico, do defeito no septo interventricular (49); não está estabelecido com que frequência isso ocorre, mas se esses pacientes tiverem a separação mitro-aórtica aumentada, devem ser acompanhados com mais atenção, com ecocardiografias seriadas, para diagnosticar precocemente o aparecimento de estenose subaórtica fixa. Recomendamos, também, que em todos pacientes que forem para cirurgia corretiva de malformações cardiovasculares, seja feita previamente a medida da separação mitro-aórtica, e, se esta estiver aumentada, deve ser feita exploração cuidadosa da via de saída do ventrículo esquerdo durante a cirurgia, com o objetivo de identificar qualquer sinal incipiente de estenose subaórtica fixa, que não tenha sido identificado na ecocardiografia pré-operatória. O acompanhamento pós-operatório desses pacientes deve incluir a pesquisa de estenose subaórtica fixa, por tempo ainda indeterminado, até que seja definida qual a incidência desta doença e quanto tempo ela leva para desenvolver-se (13, 14).

6. DIÂMETRO DO ANEL DA VALVA AÓRTICA

Não observamos diferença estatisticamente significativa no diâmetro do anel da valva aórtica entre os casos e os controles. Rosenquist e colaboradores (33), em 1979, observaram

associação entre estenose subaórtica fixa e diâmetro do anel da valva aórtica diminuído, em estudo feito em corações de pacientes que haviam morrido com a doença. Nosso objetivo era estudar essa associação em indivíduos vivos, através da ecocardiografia bidimensional, de forma análoga ao que fizemos com a separação mitro-aórtica; assim, a descoberta daqueles autores poderia ter utilidade clínica. Convém frisar que as técnicas utilizadas foram diferentes nos dois estudos; no trabalho de Rosenquist e colaboradores (33), foi medida a circunferência do anel da valva aórtica diretamente com um paquímetro, enquanto que no nosso estudo foi medido o diâmetro do anel da valva aórtica por ecocardiografia bidimensional. Além disto, aqueles autores incluíram adultos e crianças em sua amostra, enquanto que o nosso estudo foi feito em crianças. Outra diferença importante é que naquele estudo havia pacientes com estenose subaórtica fixa tipo túnel, que já foi descrito que está associada a anel aórtico pequeno (124), enquanto que nós estudamos somente pacientes com estenose subaórtica fixa tipo anel. Estas diferenças entre os dois estudos explicam por que não demonstramos esta hipótese, que Rosenquist e colaboradores (33) demonstraram em peças de necropsia, em pacientes vivos, apesar de termos tido um bom poder estatístico para detectar a diferença que aqueles autores observaram entre seus casos e seus controles.

El Habbal e colaboradores (39), em 1989, estudaram 28 pacientes, adultos e crianças, com estenose subaórtica fixa, através de ecocardiografia bidimensional, e os compararam a pessoas normais. Entre seus casos, 7 tinham estenose subaórtica fixa tipo túnel, e nestes o diâmetro do anel da valva aórtica era menor do que nos normais. Nos outros 21 pacientes, este diâmetro era igual ao dos controles. Portanto, nossos resultados são semelhantes aos que aqueles autores encontraram em seus 21 casos com estenose subaórtica fixa tipo anel ou membrana. Todavia, El Habbal e colaboradores (39) concluíram que 25% dos pacientes com estenose subaórtica fixa tinham o diâmetro do anel da valva aórtica diminuído, sem considerar que no seu estudo esta associação não foi demonstrada para os pacientes com estenose subaórtica fixa tipo anel ou membrana; ou seja, discutiram o resultado positivo do seu estudo e não valorizaram que em um subgrupo de pacientes eles demonstraram sua hipótese de nulidade. Além disto, aquele estudo teve erros de amostragem e de confusão. Por isto, achamos que nossos resultados foram originais e que o tipo anatômico da estenose subaórtica fixa pode ser um fator de confusão ao estudar-se a associação entre esta doença e o diâmetro do anel da valva aórtica diminuído. Há outras doenças

que estão associadas a anel aórtico pequeno, como coartação da aorta (125) e interrupção do arco aórtico (126), e que podem ocorrer concomitantemente à estenose subaórtica fixa; portanto, estas doenças também podem ser fatores de confusão quando se estuda a associação entre estenose subaórtica fixa e anel aórtico pequeno. Entre nossos casos, tivemos 5 pacientes com coartação da aorta, e todos estes tiveram o diâmetro do anel da valva aórtica igual aos controles.

Thilenius e colaboradores (38), em 1989, em estudo ecocardiográfico módulo-M e angiográfico, concluíram que pacientes com estenose subaórtica fixa têm, frequentemente, o anel da valva aórtica pequeno; em alguns pacientes esse anel era tão pequeno que foi necessária cirurgia de Konno para corrigir a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Todavia, aqueles autores não observaram diferença estatisticamente significativa quando compararam as médias do diâmetro do anel da valva aórtica entre os casos e os controles, quando a medida foi feita por ecocardiografia módulo-M. Este trabalho apresentava erros de aferição que o tornaram sem validade interna e, além disto, foram usados controles da literatura.

Rosenquist e colaboradores (33) demonstraram que os corações de pacientes com estenose subaórtica fixa tinham a separação mitro-aórtica aumentada e o diâmetro do anel da valva aórtica diminuído, como já vimos anteriormente, e Di Donato e colaboradores (34) descreveram a via de saída do ventrículo esquerdo, vista através da ecocardiografia bidimensional, como sendo alongada e estreitada. A partir desses dois estudos, resolvemos correlacionar a medida da separação mitro-aórtica com o diâmetro do anel da valva aórtica, para testar a hipótese de que haveria uma correlação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis, e obtivemos um coeficiente de correlação próximo de zero, demonstrando a hipótese de nulidade. Lembramos que o fato de não termos observado associação entre diâmetro do anel da valva aórtica diminuído e estenose subaórtica fixa, não exclui a possibilidade de haver correlação entre diâmetro do anel da valva aórtica e separação mitro-aórtica, por estarmos diante de duas variáveis contínuas.

7. GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A média da estimativa do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo foi maior nos casos do que nos controles, como era esperado. Nos casos, não observamos associação entre presença de comunicação interventricular e baixo gradiente estimado na via de saída do ventrículo esquerdo; isto é, a presença de comunicação interventricular associada a estenose subaórtica fixa não faz com que esses pacientes tenham gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo menor do que naqueles com estenose subaórtica fixa sem comunicação interventricular associada. Concluimos que a presença de comunicação interventricular associada não dificultaria o diagnóstico de estenose subaórtica fixa, pois não diminuiria o gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo nestes pacientes, como havia sido proposto por Newfeld e colaboradores (9), o que explicaria por que o diagnóstico de obstrução subaórtica às vezes só é feito após o fechamento da comunicação interventricular associada (49).

CONCLUSÕES

Este estudo, realizado em pacientes pediátricos com estenose subaórtica fixa tipo anel e em controles normais, permite afirmar que:

1. Indivíduos vivos com estenose subaórtica fixa têm a separação mitro-aórtica maior do que indivíduos normais.
2. A técnica para medir a separação mitro-aórtica por ecocardiografia bidimensional é de fácil aprendizado e aplicação.
3. A variabilidade da medida da separação mitro-aórtica entre observadores diferentes pode ser significativa.
4. Não há diferença no diâmetro do anel da valva aórtica entre pacientes vivos com estenose subaórtica fixa e indivíduos normais.
5. Não há correlação entre a medida da separação mitro-aórtica e a medida do diâmetro do anel da valva aórtica em pacientes com estenose subaórtica fixa e em indivíduos normais.
6. Em pacientes com estenose subaórtica fixa não há associação entre presença de comunicação interventricular e baixo gradiente estimado na via de saída do ventrículo esquerdo.

SUMMARY

The associations between discrete subaortic stenosis, increased mitral-aortic separation and decreased aortic annulus have already been reported in a *post mortem* study. The main purpose of the current study was to investigate these associations in living patients and to create a two-dimensional echocardiographic technique to measure the mitral-aortic separation. The variability of this technique between two observers was also studied. Furthermore, the correlation between mitral-aortic separation and the aortic annulus was searched, in patients with discrete subaortic stenosis and in normal subjects. The association between ventricular septal defect and low pressure gradient in the left ventricular outflow tract in patients with fixed subaortic stenosis was studied as well.

This was a controlled transversal study, with sequential sampling. Cases were patients with discrete subaortic stenosis, diagnosed by two-dimensional echocardiography, and controls were normal subjects. Mitral-aortic separation measurement was done by two-dimensional echocardiography, in the long axis view at end diastole. Aortic annulus diameter measurement was done in the same view. Left ventricular outflow tract pressure gradient was estimated by Doppler-echocardiography.

The samples were composed by 25 cases and 20 controls. Among the cases, 22 had associated cardiovascular malformations. The mean age in the study group was 4 years and 7 months, standard deviation 3 years and 7 months, and the mean age in the control group was 5 years and 4 months, standard deviation 3 years and 5 months, with nonsignificant difference between the means by Student-Fisher's *t* Test, $\alpha = 0.05$. Among the cases 72% were male and 28% female, while among the controls 55% were male and 45% female. The difference between the frequencies by Z Test was nonsignificant, $\alpha = 0.05$. The mean mitral-aortic separation

obtained by observer 1 in the study group was 0.720 cm, standard deviation 0.112 cm, and 0.250 cm, standard deviation 0.076 cm, in the control group. When the measurement was performed by observer 2, the mean mitral-aortic separation in the study group was 0.856 cm, standard deviation 0.171 cm, and 0.300 cm, standard deviation 0.072 cm, in the control group. The differences between these 4 means were significant by Repeated Measures Analysis of Variance and Fisher's Lower Significant Differences Test, $\alpha = 0.001$ e $\alpha = 0.1$. The mean aortic annulus diameter was 1.288 cm, standard deviation 0.290 cm, in cases, and 1.350 cm, standard deviation 0.291 cm, in controls. The difference between the means by Student-Fisher's t Test was nonsignificant, $\alpha = 0.05$. There was no correlation between mitral-aortic separation and aortic annulus diameter, neither when the separation was measured by observer 1 nor when it was measured by observer 2, $r = -0.005$ and $r = -0.055$, respectively. The mean pressure gradient estimated in the left ventricular outflow tract in cases was 18.000 mmHg, standard deviation 19.579 mmHg, and in controls 4.250 mmHg, standard deviation 2.023 mmHg. There was no association between the presence or absence of ventricular septal defect associated to discrete subaortic stenosis and gradient in the left ventricular outflow tract above or below 10 mmHg, using Fisher's Exact Test.

We conclude that: there is association between discrete subaortic stenosis and increased mitral-aortic separation in living patients, an original finding; the variability in the technique to measure the mitral-aortic separation by two-dimensional echocardiography may be significant; this technique may be applied wherever a standard echocardiographic equipment is available; there is no association between discrete subaortic stenosis and small aortic annulus, an additional original finding; there is no correlation between mitral-aortic separation and aortic annulus diameter; there is no association between the presence of ventricular septal defect, associated to discrete subaortic stenosis, and gradient in the left ventricular outflow tract above or below 10 mmHg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheevers N. Observations on the diseases of the orifice and valves of the aorta. *Guy's Hosp Rep* 1842;7:387-452.
2. Sommerville J. Fixed subaortic stenosis - a frequently misunderstood lesion [Editorial]. *Int J Cardiol* 1985;8:145-8.
3. Champsaur G, Trusler GA, Mustard WT. Congenital discrete subvalvar aortic stenosis: surgical experience and long-term follow-up in 20 paediatric patients. *Br Heart J* 1973;35:443-6.
4. Gersony WM. The cardiovascular system: congenital heart disease. In: Behrman RE, ed. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: W B Saunders, 1992:1147-91.
5. Shariatzadeh AN, King H, Girod D, Shumacker HBJr. Discrete subaortic stenosis: a report of 20 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:258-362.
6. Defez JLM, Reig JF, Vidal FA, Candela JB. Estenosis subaórtica fija. *Rev Clin Esp* 1979;152:347-50.
7. Edwards JE. Pathology of the left ventricular outflow tract obstruction. *Circ* 1965;31:586-99.
8. Kelly DT, Wulfsberg BA, Rowe RD. Discrete subaortic stenosis. *Circ* 1972;63:258-62.
9. Newfeld EA, Muster AJ, Paul MH, Idriss FS, Riker WL. Discrete subvalvar aortic stenosis in childhood: study of 51 patients. *Am J Cardiol* 1976;38:53-61.
10. Schneeweiss A, Motro M, Shem-Tov A, Goor D, Neufeld HN. Echocardiographic diagnosis of a discrete membranous subaortic stenosis with aneurysm of the membrane. *Chest* 1982;82:194-5.
11. Ferrans VJ, Muna WFT, Jones M, Roberts WC. Ultrastructure of the fibrous ring in patients with discrete subaortic stenosis. *Lab Invest* 1978;39:30-40.
12. Anbe J, Mitsuishi T, Nakajima H, Suzuki R, Akasaka T, Yanagawa Y. [A successful surgical case report of the subaortic stenosis due to accessory mitral valve tissue associated with partial ventricular septal hypertrophy (original em japonês)]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1990;38:330-5.
13. Sommerville J, Stone S, Ross D. Fate of patients with fixed subaortic stenosis after surgical removal. *Br Heart J* 1980;43:629-47.

14. Freedom RM, Pelech A, Brand A, Vogel M, Olley PM, Smallhorn J, Rowe RD. The progressive nature of subaortic stenosis in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 1985;8:137-43.
15. Christy C, Noonan JA, O'Connor WN. Discrete subvalvar aortic stenosis after tetralogy of Fallot repair. *Br Heart J* 1983;49:510-2.
16. Allwork SP, Restivo A. The pathology of mitral papillary muscles in mitral regurgitation associated with discrete subaortic stenosis. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988;2:79-85.
17. Shore DF, Smallhorn J, Starck J, Lincoln C, DeLeval MR. Left ventricular outflow tract obstruction coexisting with ventricular septal defect. *Br Heart J* 1982;48:421-7.
18. Shem-Tov A, Schneeweiss A, Motro M, Neufeld HN. Clinical presentation and natural history of mild discrete subaortic stenosis: follow-up of 1-17 years. *Circ* 1982;66:509-12.
19. Whitmer JT, James FW, Kaplan S, Schwartz DC, Knight MJ. Exercise testing in children before and after surgical treatment of aortic stenosis. *Circ* 1981;63:254-63.
20. James FW, Schwartz DC, Kaplan S, Spilkin SP. Exercise electrocardiogram, blood pressure, and working capacity in young patients with valvular or discrete subvalvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1982;50:769-75.
21. Choi JY, Sullivan ID. Fixed subaortic stenosis: anatomical spectrum and nature of progression. *Br Heart J* 1991;65:280-6.
22. Keith A. Fate of the bulbus cordis in the human heart. *Lancet* 1924;2:1267-73.
23. Bartelings MM, Groot ACG. The outflow tract of the heart: embryologic and morphologic correlations. *Int J Cardiol* 1989;22:289-300.
24. Moolaert AJ, Oppenheimer-Dekker A. Anterolateral muscle bundle of the left ventricle, bulboventricular flange and subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1976;37:78-81.
25. Vogel M, Freedom RM, Brand A, Trusler GA, Williams WG, Rowe RD. Ventricular septal defect and subaortic stenosis: an analysis of 41 patients. *Am J Cardiol* 1983;52:1258-63.
26. Vogel M, Smallhorn JF, Freedom RM, Coles J, Williams WG, Trusler GA. An echocardiographic study of the association of ventricular septal defect and right ventricular muscle bundles with a fixed subaortic abnormality. *Am J Cardiol* 1988;61:857-60.
27. Freedom RM, Fowler RS, Duncan WJ. Rapid evolution from "normal" left ventricular outflow tract to fatal subaortic stenosis in infancy. *Br Heart J* 1981;45:605-9.
28. Sommerville J. Congenital heart disease - changes in form and function. *Br Heart J* 1979;41:1-22.
29. Gewillig M, Daenen W, Dumoulin M, Van Der Hawaert L. Rheologic genesis of discrete subvalvular aortic stenosis: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:818-24.

30. Borow KM, Glagov S. Discrete subvalvular aortic stenosis: is the presence of upstream complex blood flow disturbances an important pathogenic factor? [Editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:825-7.
31. Block PC, Powell WJ Jr, Dinsmore RE, Goldblatt A. Coexistent fixed congenital and idiopathic subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1973;31:523-6.
32. Pahlajani DB, Dastur KN, Mody R, Devrall PB. Combined discrete membranous subvalvular aortic stenosis and idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: a case report. *Indian Heart J* 1980;32:386-88.
33. Rosenquist GC, Clark EB, McAllister HA, Bharati S, Edwards JE. Increased mitral-aortic separation in discrete subaortic stenosis. *Circ* 1979;60:70-4.
34. Di Donato M, Vona M, Barletta G, Fantini F. Echocardiographic evidence of increased mitral-aortic separation in discrete subaortic stenosis. *Cardiology* 1983;70:132-7.
35. Zielinsky P, Termignoni R, Rossi RI. Separação mitro-aórtica aumentada em pacientes com anel fibroso subaórtico: um estudo ecocardiográfico [Resumo]. *Rev Bras Ecocard* 1989;2:17.
36. Zielinsky P, Termignoni R. Estudo da separação mitro-aórtica através da ecocardiografia bidimensional em pacientes com estenose subaórtica fixa (estudo piloto) [Resumo]. *Arq Bras Cardiol* 1990;55(supl):B92.
37. Zielinsky P, Termignoni R, Rossi RI. Increased mitral-aortic separation: a new echocardiographic feature in discrete subaortic stenosis [Resumo]. *Eur Heart J* 1990;11(supl):230.
38. Thilenius OG, Campbell D, Bharati S, Lev M, Arcilla RA. Small aortic valve annulus in children with fixed subaortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 1989;10:195-8.
39. El Habbal MH, Suliman RF. The aortic root in subaortic stenosis. *Am Heart J* 1989;117:1127-32.
40. Zielinsky P, Rossi M, Haertel JC, Vitola D, Lucchese FA, Rodrigues R. Subaortic fibrous ridge and ventricular septal defect: role of septal malalignment. *Circ* 1987;6:1124-9.
41. McLean LD, Culligan JA, Kane DJ. Subaortic stenosis due to accessory tissue on the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;45:382-8.
42. Sellers RD, Lillehei CW, Edwards JE. Subaortic stenosis caused by anomalies of the atrioventricular valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:289-302.
43. Gomes AS, Nath PH, Singh A, Lucas RV, Amplatz K, Nicoloff DM, Edwards JE. Accessory flaplike tissue causing ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:211-6.
44. Zielinsky P. Correlação morfológico-ecocardiográfica bidimensional na detecção dos mecanismos responsáveis pela diminuição espontânea do diâmetro da comunicação interventricular perimembranosa [Tese]. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1988. 111 pp.
45. Taylor NC, Sommerville J. Fixed subaortic stenosis after repair of ostium primum defects. *Br Heart J* 1981;45:689-97.

46. Chung JC, Fulton DR, Kreidberg MB, Payne DD, Cleveland RJ. Combined discrete subaortic stenosis and ventricular septal defect in infants and children. *Am J Cardiol* 1984;53:1429-32.
47. Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD. Subaortic stenosis, the univentricular heart, and banding of the pulmonary artery: an analysis of the courses of 43 patients with univentricular heart palliated by pulmonary artery banding. *Circ* 1986;73:758-64.
48. Fisher DJ, Snider AR, Silvermann NH, Stranger P. Ventricular septal defect with silent discrete subaortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 1982;2:265-9.
49. Hegesh JT, Marx GR, Allen HD. Development of a subaortic membrane after surgical closure of a membranous ventricular septal defect in an infant. *Am Heart J* 1987;114:899-902.
50. Pyle RL, Patterson DF, Chacko S. The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog. *Am Heart J* 1976;92:324-34.
51. Richardson ME, Menahem S, Wilkinson JL. Familial fixed subaortic stenosis. *Int J Cardiol* 1991;30:351-3.
52. Colley A, Thakker Y, Ward H, Donnai D. Unbalanced 13;18 translocation and Williams syndrome. *J Med Genet* 1992;29:63-5.
53. Hsu KL, Chiang FT, Tseng CD, Liao CS, Lee WJ, Yang JT, Lin FY, Chiou IS, Yang YJ, Khayat A. Discrete subaortic stenosis - experience in Saudi Arabia. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 1986;85:1128-38.
54. Popp RL, Silverman JF, French JW, Stinson EB, Harrison DC. Echocardiographic findings in discrete subvalvular aortic stenosis. *Circ* 1974;49:226-31.
55. Lundström NR. Echocardiography in the diagnosis of subaortic stenosis. *Acta Med Scand* 1979;627(supl):192-5.
56. Mariani M, Giusti S, Balbarini A, Dubost CH. Validity and limitations of echocardiography for the diagnosis of discrete subaortic stenosis associated with marked left ventricular muscular hypertrophy. *J Nucl Med All Sci* 1979;23:109-13.
57. Cotter L, Wong P. Aortic valve closure during early or middle systole. *Herz* 1980; 5:285-90.
58. Dander B, Marino P, Salazzari G, Perini P, Poppi A. Reperti ecocardiografici nella stenosi aortica sottovalvolare a diaframma. *G Ital Cardiol* 1980;10:1653-9.
59. Colombo E, Peluchetti G. Aspetti ecocardiografici della stenosi aortica sottovalvolare: descrizione di due casi. *G Ital Cardiol* 1980;10:1243-50.
60. Kulkarni DR, Pinto IJ, Shah NA. Echocardiographic observations in a case of discrete membranous subaortic stenosis with a stenotic bicuspid aortic valve - a pre- and post-operative study: a case report. *J Postgrad Med* 1983;29:177-80.
61. D'Urbano M, Sbarbaro GF, Seveso G, Aiazzi L, Castelli C, Passoni F, Caprioli G, Baldrighi G. Stenosi aortica sottovalvolare fissa: reperti ecocardiografici monodimensionale. *Min Med* 1983;74:487-92.
62. Williams DE, Sahn DJ, Friedman WF. Cross-sectional localization of sites of left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 1976;37:250-5.

63. Weyman AE, Feigenbaum H, Hurwitz RA, Girod DA, Dillon JC, Chang S. Cross-sectional echocardiography in evaluating patients with discrete subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1976;37:358-65.
64. Weyman AE, Feigenbaum H, Hurwitz RA, Girod DA, Dillon JC, Chang S. Localization of left ventricular outflow obstruction by cross-sectional echocardiography. *Am J Med* 1976;60:33-8.
65. Weyman AE. Cross-sectional echocardiographic assessment of aortic obstruction. *Acta Med Scand* 1979;627(supl):120-36.
66. Macartney FJ. Cross-sectional echocardiographic diagnosis of congenital heart disease in infants [Editorial]. *Br Heart J* 1983;50:501-5.
67. Grenadier E, Keidar S, Alpan G, Milo S, Palant A. Discrete membranous subaortic stenosis in adult patient obtained by echocardiography and not proved by catheterization. *Angiology* 1982;33:800-5.
68. Wilcox WD, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Discrete subaortic stenosis: two-dimensional echocardiographic features with angiographic and surgical correlation. *Mayo Clin Proc* 1980;55:425-33.
69. Motro M, Schneeweiss A, Shem-Tov A, Vered Z, Hegesh J, Neufeld HN, Rath S. Two-dimensional echocardiography in discrete subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1984;53:896-8.
70. Di Sessa TG, Hagan AD, Jones JBI, Ti CC, Mercier JC, Friedman WF. Two-dimensional echocardiographic evaluation of discrete subaortic stenosis from the apical long axis view. *Am Heart J* 1981;101:774-82.
71. Zielinsky P, Rossi M, Rossi RI, Yordi LM, Laimer S, Daudt NS, Lucchese FA. Correlations between surgical, angiographic and echocardiographic findings in subaortic stenosis associated with ventricular septal defect. In: Crupi G, Parenzan L, Anderson RH, eds. *Perspectives in pediatric cardiology*. New York: Futura Publishing, 1989:57-60.
72. Cabrera A, Galdeano JM, Zumalde J, Mondragon F, Cabrera J, Pilar J, Pastor E. Fixed subaortic stenosis: the value of cross-sectional echocardiography in evaluating different anatomical patterns. *Int J Cardiol* 1989;24:151-7.
73. Sreeram N, Sutherland GR, Bogers JJ, Stumper O, Hess J, Bos E, Quaegebeur JM. Subaortic obstruction: intraoperative echocardiography as an adjunct to operation. *Ann Thorac Surg* 1990;50:579-85.
74. Lima CO, Sahn DJ, Cruz LMV, Allen HD, Goldberg SJ, Grenadier E, Barron JV. Prediction of the severity of left ventricular outflow tract obstruction by quantitative two-dimensional echocardiographic Doppler studies. *Circ* 1983;68:348-54.
75. Barth H, Schmaltz AA, Steil E, Apitz J. Die quantitative Beurteilung von Linksherzobstruktionen (incl. Aortenisthmusstenose) bei Kindern mittels Dopplerechokardiographie. *Z Kardiol* 1986;75:231-6.
76. Vera TV, Chavarri MV, Alberola AG, Arcos FS, Urruticoechea PG, Losada MJC, Sánchez AC, Gascón FS, Reverte JG. Valor del Doppler codificado en color en un caso de comunicacion interventricular asociado a estenosis subaortica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59:603-5.

77. Hatle L. Noninvasive assessment and differentiation of left ventricular outflow obstruction with Doppler ultrasound. *Circ* 1981;64:381-7.
78. Pierli C, Marino B, Picardo S, Corno A, Pasquini L, Marcelletti C. Discrete subaortic stenosis: surgery in children based on two-dimensional and Doppler echocardiography. *Chest* 1989;96:325-8.
79. Poppele G, Krüger W, Langenstein B, Hanrath P. Membranöse subvalvuläre Aortenstenose: Nachweis mittels transthorakaler und transösophagealer 2-D-Dopplerechokardiographie. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113:1224-8.
80. Essop MR, Skudicky D, Sareli P. Diagnostic value of transesophageal versus transthoracic echocardiography in discrete subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1992;70:962-3.
81. Katz NM, Buckley MJ, Liberthson RR. Discrete membranous subaortic stenosis: report of 31 patients, review of the literature, and delineation of management. *Circ* 1977;56:1034-8.
82. Edwards H, Mulder DG. Surgical management of subaortic stenosis. *Arch Surg* 1983;118:79-83.
83. Vogt J, Dische R, Rupprath G, De Vivie ER, Kotthoff S, Kececioglu D. Fixed Subaortic Stenosis: an acquired secondary obstruction? A twenty-seven year experience with 168 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:199-206.
84. Stewart JR, Merril WH, Hammon JW Jr, Graham TP Jr, Bender HW Jr. Reappraisal of localized resection for subvalvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1990;50:197-202.
85. De Leon SY, Ilbawi MN, Wilson WR Jr, Arcilla RA, Thilenius OG, Bharati S, Lev M, Idriss FS. Surgical options in subaortic stenosis associated with endocardial cushion defects. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1076-82.
86. De Leon SY, Ilbawi MN, Roberson DA, Arcilla RA, Thilenius OG, Wilson WR, Duffy EC, Quinones JA. Conal enlargement for diffuse subaortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:814-20.
87. Lavee J, Porat L, Smolinsky A, Hegesh J, Neufeld HN, Goor DA. Myectomy versus myotomy as an adjunct to membranectomy in the surgical repair of discrete and tunnel subaortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:944-9.
88. Lupinetti FM, Pridjian AK, Callow LB, Crowley DC, Beekman RH, Bove EL. Optimum treatment of discrete subaortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1992;54:467-71.
89. Stellin G, Mazzucco A, Bortolotti U, Tiso E, Daliento L, Maraglino G, Milano A, Faggian G, Rizzoli G, Galluci V. Late results after resection of discrete and tunnel subaortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3:235-9.
90. Chaikhouni A, Crawford FA Jr, Sade RM, Taylor AB, Riopel DA, Hohn AR. Discrete subaortic stenosis. *Clin Cardiol* 1984;7:289-93.
91. Wright GB, Keane JF, Nadas AS, Bernhard WF, Castaneda AR. Fixed subaortic stenosis in the young: medical and surgical course in 83 patients. *Am J Cardiol* 1983;52:830-5.
92. Farru O, Kandora H, Dubernet J, Simpfendorfer C, Kunstmann S, Piwonka G. Estenosis subaortica congenita fija: experiencia en 25 casos. *Rev Med Chil* 1981; 109:1168-76.

93. Taglieri C, Colombo T, De Carlis L, Gordini V, Pomé G, Pozzi M, Peronace B, Pellegrini A. Stenosi sottovalvolare aortica a diaframma: considerazioni relative a 64 casi operati. *G Ital Cardiol* 1982;12:405-8.
94. Ayala LCR, Vera A, Zavaleta D, Casanova JM, Buendía A, Ovseyevitz J, Cárdenas M, Attie F. Estenosis subaortica fibrosa fija. *Arch Inst Cardiol Mex* 1983;53:217-22.
95. Maroto C, García EJ, Maroto E, Duarte J. Estenosis subaórtica fija: evolución clínica y valoración hemodinámica del tratamiento quirúrgico. *Rev Esp Cardiol* 1984; 37:181-5.
96. Acar J, Vahanian A, Passeleau M, Gabay D, Vernant P, Corone P, Guérin F. Rétrécissement aortique sous-valvulaire de l'adulte: a propos de 31 cas. *Arch Mal Coeur* 1984;77:397-404.
97. Trincherio R, Demarie D, Orzan F, Presbitero P, Defilippi G, Brusca A, Ottino G, Morea M. Fixed subaortic stenosis: natural history of patients with mild obstruction and follow-up of operated patients. *G Ital Cardiol* 1988;18:738-44.
98. Misaki T, Yamada T, Iwase T, Watanabe Y, Iwa T. [Surgical experience of a discrete type subaortic stenosis with aortic valve replacement in an aged patient (original em japonês)]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1979;27:1340-4.
99. Hashiguchi M, Morishita Y, Taira A. [Discrete subaortic stenosis associated with ventricular septal defect and aortic stenosis: a report of surgical treatment in the aged (original em japonês)]. *Kyobu Geka* 1991;44:511-4.
100. Chiariello L, Agosti J, Vlad P, Subramanian S. Congenital aortic stenosis: experience with 43 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:182-93.
101. Defez JLM, Reig JF, Vidal FA, Candela JB. Estenosis subaórtica fija: a propósito de 15 casos corregidos quirúrgicamente. *Rev Clin Esp* 1979;152:351-6.
102. Ashraf H, Cotroneo J, Dhar N, Gingell R, Roland M, Pieroni D, Subramanian S. Long-term results after excision of fixed subaortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:864-71.
103. Ivert T, Astudillo R, Brodin LA, Wranne B. Late results after resection of fixed subaortic stenosis. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1989;23:211-18.
104. Jaumin P, Rubay J, Lintermans J, Arena V, Matta A, Goenen M, Vliers A, Servaye YK, Chalant CH. Surgical treatment of subvalvular aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:31-5.
105. Moses RD, Barnhart GR, Jones M. The late prognosis after localized resection for fixed (discrete and tunnel) left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:410-20.
106. Nappi G, Cooley DA. Una nuova tecnica chirurgica per il trattamento delle ostruzioni della camera di efflusso del ventricolo sinistro: presentazione di un caso e riesame della nostra esperienza. *G Ital Cardiol* 1977;7:1105-12.
107. Cotrufo M, Nappi GA, d'Angelo A, Scardone M, de Vivo F. Prosthetic creation of a double outlet left ventricle: clinical experience of five cases. *Int J Artif Organs* 1980;3:181-8.

108. Breznock EM, Whiting P, Pendray D, Thomas B, Strack D, Bauer T, Koblik P, Hornof W, Ludders JD. Valved apico-aortic conduit for relief of left ventricular hypertension caused by discrete subaortic stenosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:51-6.
109. Feldman T, Chiu YC, Carroll JD. Catheter balloon dilatation for discrete subaortic stenosis in the adult. *Am J Cardiol* 1987;60:403-5.
110. De Lezo JS, Pan M, Romero M, Sancho M, Carrasco JL. Physiopathology of transient ventricular occlusion during balloon valvuloplasty for pulmonic or aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;61:436-40.
111. Bahl VK, Radhakrishnan S, Shrivastava S. Balloon dilation of subaortic stenosis due to a thick fibrous shelf. *Int J Cardiol* 1988;18:259-60.
112. Lababidi Z, Weinhaus L, Stoeckle HJr, Walls JT. Transluminal balloon dilatation for discrete subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1987;59:423-5.
113. Arora R, Goel PK, Lochan R, Mohan JC, Khalilullah M. Percutaneous transluminal balloon dilatation in discrete subaortic stenosis. *Am Heart J* 1988;116:1091-2.
114. Biancaniello TM. Balloon dilation in discrete subaortic stenosis [Comentário]. *Am Heart J* 1989;117:1397.
115. De Lezo JS, Medina A, Pan M, Hernández E, Pavlovic DJ, Laraudogoitia E, Romero M, Melián F, Segura J, Jiménez F, Morales J, Ortega JR, Romanos A. Valvulopatías (XIV): papel de la valvuloplastia percutánea en enfermedades valvulares congénitas. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:35-80.
116. De Lezo JS, Pan M, Medina A, Romero M, Melián F, Segura J, Hernández E, Pavlovic D, Morales J, Vivancos R, Ortega JR. Immediate and follow-up results of transluminal balloon dilation for discrete subaortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1309-15.
117. Ritter SB. Discrete subaortic stenosis and balloon dilation: the four questions revisited [Editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1316-7.
118. Anderson RH, Wilcox BR, Becker AE. Anatomy of the normal heart. In: Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR, eds. *Atlas of the heart*. New York: Gower Medical Publishing, 1988:1.
119. Chesler E, Joffe HS, Beck W, Schrire V. Echocardiographic recognition of mitral-semilunar valve discontinuity: an aid to the diagnosis of origin of both great vessels from the right ventricle. *Circ* 1971;43:725-31.
120. Strunk BL, Guss SB, Hicks RE, Kotler MN. Echocardiographic recognition of the mitral valve-posterior aortic wall relationship. *Circ* 1975;51:594-8.
121. Rosenquist GC, Clark EB, Sweeney LJ, McAllister HA. The normal spectrum of mitral and aortic valve discontinuity. *Circ* 1976;54:298-301.
122. Miyague N, Zielinsky P. Avaliação ecocardiográfica do septo atrioventricular na estenose subaórtica fixa [Resumo]. *Rev Gaúcha de Cardiologia* 1992;1(supl):20.
123. Meyer RA. Echocardiography. In: Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, eds. *Moss' heart disease in infants, children, and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:56-81.

124. Maron BJ, Redwood DR, Roberts WC, Henry DC, Morrow AG, Epstein SE. Tunnel subaortic stenosis: left ventricular outflow tract obstruction produced by fibromuscular tubular narrowing. *Circ* 1976;54:404-16.
125. Gersony WM. Coarctation of the aorta. In: Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, eds. *Moss' heart disease in infants, children, and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:243-55.
126. Menahem S, Brawn WJ, Mee RBB. Severe subaortic stenosis in interrupted aortic arch in infancy and childhood. *J Cardiac Surg* 1991;6:373-80.