

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA**

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR POR
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E TORÁCICA
EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BETINA FEIJÓ PEREIRA

Porto Alegre

- 2009 -

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA**

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR POR
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E TORÁCICA
EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BETINA FEIJÓ PEREIRA

*Dissertação apresentada com requisito parcial à obtenção
do grau de Mestre em Endocrinologia, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de
Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

PROFESSOR ORIENTADOR: Dr. MAURO ANTÔNIO CZEPIELEWSKI

Porto Alegre

- 2009 -

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição, da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada na forma de um artigo de revisão e um artigo original em português a ser submetido para publicação em periódicos Qualis A Nacional na Classificação da CAPES.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes instituições:

- PPG Ciências Médicas: Endocrinologia, incluindo apoio financeiro ao projeto.
- CEDERS: Centro de Endocrinologia e Diabetes do Rio Grande do Sul, através de significativo apoio financeiro
- CAPES: através de bolsa de Mestrado obtida junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS.
- Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de apoio na consultoria estatística e epidemiológica

AGRADECIMENTOS

Às pacientes com síndrome de Turner e seus familiares que participaram do estudo pela confiança, disponibilidade, compreensão e contribuição para a pesquisa.

À Dra. Leila de Paula pelo carinho, apoio, incentivo e ensinamentos. Toda sua contribuição foi muito importante. Agradeço as colegas e amigas de mestrado Ariana, Daysi, Fabiana e Daniela por todos os momentos alegres e divertidos que passamos juntas durante esses anos, cada uma de uma forma especial. Querida Ariana, obrigada por tudo. Agradeço Fabíola Costenaro por toda sua paciência e compreensão no período prático da pesquisa.

Às secretárias do PPG Endocrinologia por toda a ajuda, principalmente à Patrícia. Agradeço à estatística Vânia por todas as horas de cálculos.

Aos funcionários do SIDI Francielle Cardoso, Adriana Klaus, Priscila de Oliveira, em especial à Grazi Garbrecht e ao Leandro Dornelles, por receberem as pacientes com muito carinho, paciência e respeito. Agradeço ao Sr. Tarcísio Korbes por facilitar a realização da pesquisa e por todas as negociações realizadas.

Ao Dr. Maurício Marques por toda a sua competência, interesse, acessibilidade e ajuda. Ao Dr. Carlos Jader Feldman pelo interesse na pesquisa.

Ao Dr. Mauro A. Czepielewski por me aceitar como aluna, pelos seus ensinamentos em todas as áreas, pelo seu apoio e dedicação, e pela sua paciência durante toda a realização do meu mestrado. Obrigada por permitir que essa pesquisa fosse realizada.

Agradeço à minha mãe, Elizabeth Feijó Pereira, e ao meu pai, Luiz Alberto Fontoura Pereira, aos meus irmãos, Luísa Feijó Pereira e Lucas Feijó Pereira por todo o apoio, compreensão e carinho sempre presentes na minha vida.

Agradeço ao meu marido, Cassiano Pinotti Roveda, pela imensa compreensão, paciência, apoio e carinho. Agradeço à sua família pelo carinho nesse período.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 11 |
| ARTIGO DE REVISÃO | |
| MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES NA SÍNDROME DE TURNER | 14 |
| Resumo | 15 |
| Abstract | 16 |
| Lista de Abreviaturas | 17 |
| Introdução | 18 |
| Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo | 19 |
| Valvulopatias | 21 |
| Válvula Aórtica | 21 |
| Válvula Aórtica Bicúspide | 21 |
| Doença da Válvula Aórtica | 25 |
| Válvulas Mitral, Pulmonar e Tricúspide | 27 |
| Prolapso da Válvula Mitral | 27 |
| Insuficiência da Válvula Mitral | 27 |
| Malformação da Válvula Mitral | 27 |
| Insuficiência das Válvula Pulmonar e Tricúspide | 27 |
| Defeitos em Septos Interventriculares | 28 |
| Outras Anormalidades Átrio-Ventriculares | 28 |
| Aortopatia | 28 |
| Coarctação da Aorta | 29 |
| Alongamento do Arco Transverso | 33 |
| Dilatação da Aorta | 34 |
| Dissecção da Aorta | 53 |
| Anomalias no Vasos do Arco Aórtico e Outras Anomalias Arteriais | 63 |
| Artéria Subclávia Direita Aberrante | 63 |
| Aneurisma da Artéria Subclávia | 64 |
| Origem Comum entre a Artéria Carótida Comum Esquerda e Artéria Inominata | 64 |

| | |
|---|----|
| Origem Anômala da Artéria Vertebral Esquerda | 64 |
| Artéria Coronária Colateral Proeminente | 64 |
| Anomalias Venosas | 64 |
| Malformação das Veias Pulmonares | 65 |
| Dilatação Veia Pulmonar | 65 |
| Veia Cava Superior Esquerda Persistente | 66 |
| Retorno Venoso Pulmonar Anômalo Parcial | 69 |
| Malformação Cardiovascular e Faixa Etária | 74 |
| Vida Fetal | 74 |
| Vida Pós-natal | 75 |
| Recém-nascidas | 75 |
| Após período neo-natal | 76 |
| Relação das Malformações Cardiovasculares com Cariótipo | 76 |
| Cariótipo 45,X | 77 |
| Alterações Estruturais do Segundo Cromossomo Sexual | 77 |
| Mosaico | 77 |
| Relação das Malformações Cardiovasculares com Fenótipo | 77 |
| Higroma Cístico e Pescoço Alado | 78 |
| Tórax em Escudo | 78 |
| Origem das Malformações Cardiovasculares | 79 |
| Alteração Linfática | 79 |
| Alteração no Fluxo | 80 |
| Defeitos na Crista Neural | 80 |
| Coração Pequeno | 81 |
| Expressão de Genes na Monossomia do Cromossomo X | 81 |
| TGF- β | 82 |
| Vasculopatia Generalizada | 82 |
| Aortopatia Marfan-like | 83 |
| Haploinsuficiência de Genes no Cromossomo X | 83 |
| Exames de Imagem | 84 |
| Angiografia | 84 |

| | |
|---|------------|
| Ecocardiograma | 85 |
| Ecocardiograma Transtorácico | 85 |
| Ecocardiograma Transesofágico | 87 |
| Posição dos Consensos | 88 |
| Ressonância Magnética | 89 |
| Tomografia Computadorizada | 92 |
| Hipertensão Arterial | 93 |
| Eletrofisiologia e Sistema Nervoso Autônomo | 94 |
| Mortalidade | 98 |
| Considerações Finais e Recomendações para o Manejo das Malformações Cardiovasculares | 99 |
| Referências Bibliográficas | 105 |
| OBJETIVOS ARTIGO ORIGINAL | 114 |
| ARTIGO ORIGINAL | |
| AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E TORÁCICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER . | 115 |
| Resumo | 116 |
| Abstract | 117 |
| Lista de Abreviaturas | 118 |
| Introdução | 119 |
| Casuística e Métodos | 120 |
| Análise Estatística | 122 |
| Resultados | 122 |
| Características Antropométricas: Idade, Peso, Altura, Índice Massa Corporal, ASC | 122 |
| Alterações Fenotípicas | 123 |
| Cariótipo | 123 |
| História Prévia de Cirurgia Cardíaca | 124 |
| Malformação Renal | 124 |

| | |
|---|-----|
| Hipertensão Arterial | 124 |
| Eletrocardiograma Repouso | 124 |
| Outras Alterações | 124 |
| Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) | 125 |
| Ressonância Magnética com Ênfase na Aorta Torácica (RMA) | 125 |
| Alterações Arteriais | 126 |
| Alterações Venosas | 126 |
| Tamanho da Aorta | 127 |
| Valor Absoluto | 127 |
| Índice do Tamanho da Aorta | 127 |
| Ausência de Dilatação da Aorta | 127 |
| Dilatação da Aorta por Ambos Critérios | 127 |
| Dilatação da Aorta pelo Valor Absoluto | 128 |
| Dilatação da Aorta pelo Índice do Tamanho da Aorta | 128 |
| Associações da Dilatação da Aorta com Parâmetros Antropométricos . | 129 |
| Associações da Dilatação da Aorta com Cariótipo, Alterações Fenótipicas, Valvulares e Vasculares | 129 |
| RMC e RMA com Ênfase Aorta Torácica | 131 |
| Ecocardiograma com Doppler | 132 |
| Alterações Encontradas no Ecocardiograma com Doppler e na RM | 132 |
| Alterações Somente Encontradas no Ecocardiograma com Doppler | 132 |
| Tamanho da Aorta Pelo Ecocardiograma com Doppler | 132 |
| Correlação Entre as Medidas do Diâmetro da Aorta pela RMA e pelo Ecocardiograma Transtorácico | 133 |
| Discussão | 133 |
| Alterações na RMC e RM Torácica Excluindo Dimensões da Aorta | 133 |
| AAT | 133 |
| Coarctação da Aorta | 134 |

| | |
|--|-----|
| Dextrocardia <i>Situs Solitus</i> com Concordância atrioventricular e Relação Normal das Grandes Artérias | 135 |
| Artéria Subclávia Direita Aberrante | 136 |
| Veia Cava Superior Esquerda Aberrante | 136 |
| RVPAP | 137 |
| Aumento do Número de Veias Pulmonares | 138 |
| Pseudolobo da Veia Ázigos | 139 |
| Divertículo Ductal | 140 |
| Válvula Aórtica | 140 |
| VaAoBic | 140 |
| Estenose Aórtica Congênita | 144 |
| Insuficiência da Válvula Tricúspide Congênita | 145 |
| Insuficiência da Válvula Mitral | 145 |
| Válvula Mitral em pára-quedas | 146 |
| Ventrículo Esquerdo Forma Esférica | 146 |
| Arco Bovino | 146 |
| Origem Anômala da Artéria Vertebral Esquerda | 146 |
| Origem Anômala das Artérias Coronarianas | 147 |
| Dilatação da Aorta | 147 |
| Conclusões | 157 |
| Referências Bibliográficas | 158 |
| Tabelas | 161 |
| Figura.1 | 167 |
| Figura.2 | 168 |
| Figura.3 | 169 |
| Figura.4 | 170 |
| Figura.5 | 171 |
| Figura.6 | 172 |

INTRODUÇÃO

Síndrome de Turner (ST) é causada pela perda de todo ou de parte do segundo cromossomo sexual e afeta aproximadamente 1 para 2500 meninas nascidas vivas¹.

As mulheres com ST apresentam maior morbidade e mortalidade do que outras mulheres, e diminuição na expectativa de vida², que pode chegar a mais de 10 a 13 anos^{3,4}, resultando principalmente de doenças cardiovasculares². Assim, a mortalidade na síndrome de Turner é 3 vezes maior a da população geral⁵.

Malformações cardiovasculares¹, a maioria no lado esquerdo³, são comuns na ST e sua associação já foi demonstrada por vários estudos, em 10% a 60% das pacientes¹. As mais comuns são o alongamento do arco transversal, a válvula aórtica bicúspide e a coarctação da aorta. Dilatação da aorta ascendente é freqüentemente descrita e pode ocorrer de forma isolada, sugerindo uma vasculopatia específica da síndrome. A complicação mais temida é a dissecção da aorta com aproximadamente 100 casos descritos na literatura, ocorrendo mais frequentemente ao redor dos 35 anos e complicando aproximadamente 2% das gestações induzidas.³

O acompanhamento médico à essas pacientes deve continuar após a transição da fase pediátrica para a fase adulta, garantindo que as várias condições médicas que as afetam durante toda vida sejam detectadas e manejadas. Recente consenso internacional sobre o manejo de pacientes com ST recomenda que a medida dos níveis séricos de glicose, perfil lipídico, hormônio tireoidiano e transaminases sejam realizadas anualmente, audiometria a cada 2 a 3 anos e imagem cardíaca pelo menos uma vez a cada 5 anos².

As pacientes com ST merecem acompanhamento médico regular, particularmente se elas já tiveram alguma doença cardíaca tratada. Ainda não foram demonstrados e definidos os benefícios do tratamento preventivo da dilatação aórtica nestas pacientes³.

Resultados iniciais de alguns estudos demonstram que o rastreamento com ressonância magnética em mulheres assintomáticas com ST têm identificado alta

prevalência de anomalias vasculares não descritas anteriormente, como o alongamento do arco transverso, além de mostrar maior frequência de persistência da veia cava superior esquerda e retorno venoso pulmonar anômalo do que previamente descrito⁶.

Todas as pacientes recém-diagnosticadas devem realizar eletrocardiograma no repouso e ecocardiograma com Doppler. Ecocardiograma geralmente é efetivo em crianças, podendo apresentar limitações nas pacientes adultas pelo tórax em barril e pela obesidade. Assim, a ressonância magnética teria a vantagem de visualizar adequadamente a válvula aórtica e de proporcionar informação adicional importante sobre as pequenas artérias, bem como o arco aórtico distal e a aorta descendente. O consenso internacional acima descrito recomenda que ressonância magnética seja realizada em todas as pacientes, em qualquer idade, quando o exame for possível ser realizado sem sedação⁶. A experiência com esta estratégia é, porém, ainda não muito conhecida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan K B L, Yeo G S H, Bakker. Pattern of Turner syndrome in Singapore (1999-2004). *Singapore Med J.* 2009; 50(6): 587-590.
2. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrin Metab.* 2009; May 26 (ahead of print)
3. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: What prevention?. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008; 101: 485-490.
4. Alonso-Fernández P, Branas F, González RF, Rexach JAS. Turner syndrome diagnosed in an older woman. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(5): 926-927.
5. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in Woman with Turner syndrome in Great Britain: A National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12): 4735-4742.
6. Bondy CA. Clinical Practice Guideline Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1): 10-25.

ARTIGO DE REVISÃO**MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES
NA SÍNDROME DE TURNER****Betina Feijó Pereira^a e Mauro Antonio Czepielewski^b**

^a Médica graduada pela Universidade Federal de Santa Maria, especialização em Endocrinologia pela Universidade Católica do Rio de Janeiro e aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia/Faculdade de Medicina/UFRGS. bfpereira@terra.com.br

^b Médico graduado pela Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Doutor em Endocrinologia, Professor Associado do Departamento de Medicina Interna/Faculdade de Medicina/UFRGS, Diretor da Faculdade de Medicina/UFRGS. maurocze@terra.com.br

Endereço para correspondência:

Mauro A. Czepielewski

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2400, 4º andar, Prédio 14

Porto Alegre, RS. CEP 90035-903

Telefone: 55 51 21018127. e-mail: maurocze@terra.com.br

RESUMO

Malformações cardiovasculares congênitas são encontradas em pelo menos 50% das pacientes com síndrome de Turner e caracteristicamente envolvem o lado esquerdo do coração, podendo acometer também artérias e veias. Estão associadas e são mais severas no cariótipo 45,X e nas pacientes com pescoço alado. São consideradas a principal causa de mortalidade prematura, responsável pela maioria dos abortos espontâneos e redução na expectativa de vida em aproximadamente 13 anos. As alterações mais freqüentes são o alongamento do arco transversal, válvula aórtica bicúspide e coarctação da aorta. Dilatação da aorta ascendente é comum mas desconhece-se sua história natural. Dissecção da aorta ocorre em 1,5% das pacientes, em média aos 35 anos. A ressonância magnética tem melhorado o diagnóstico e permitido o reconhecimento de malformações cardiovasculares como persistência da veia cava superior esquerda e retorno venoso pulmonar anômalo parcial. Evidências sugerem a haploinsuficiência de genes ligados ao braço curto do cromossomo X o mecanismo responsável por esse fenótipo.

Palavras-chaves: Síndrome de Turner, Ressonância Magnética, Alterações Cardiovasculares, Aneurisma de aorta, Dissecção de aorta

ABSTRACT

Congenital cardiovascular defects are found in at least 50% of patients with Turner syndrome, characteristically involve left side of the heart and have also being associated with the arteries and veins anomalies. They are associated and are more severe in 45,X karyotype and neck webbing. They are considered responsible for the majority of spontaneous abortion and the reduced life expectancy by up to 13 years. The alterations most frequent are elongated transverse arch, bicuspid aortic valve and aortic coarctation. Aortic dilatation is common but its natural history is unknown. Aortic dissection occur in 1,5%, the median age is 35 years old. The magnetic resonance have improved the diagnosis and allowed recognition of anomalies cardiovasculares as persistent left vena cava and partial anomalous pulmonary venous return. It seems likely that haploinsufficiency for a pseudoautosomal gene located on X chromosome short arm are the responsible mechanism for this phenotype.

Key words: Turner's syndrome, magnetic resonance, cardiovascular disturbances, aortic aneurism, aortic dissection.

Lista de Abreviaturas

ST: síndrome de Turner

MCVC: malformação cardiovascular congênita

RM: ressonância magnética

CoAAo: coarctação da aorta

RVPAP: retorno venoso pulmonar anômalo parcial

VCSEP: veia cava superior esquerda persistente

VaAoBic: válvula aórtica bicúspide

AAT: alongamento do arco transversal

Xp: braço curto do cromossomo X

TGF- β : *arterial transforming growth factor β*

INTRODUÇÃO

A presença de malformações cardiovasculares congênitas (MCVC) na síndrome de Turner (ST) é bem conhecida, tendo sido observada já nas primeiras descrições da síndrome^{1;2} e se constituindo nas alterações clínicas mais sérias e a principal causa de morte prematura dos pacientes.³⁻⁸ O aumento da mortalidade pode acontecer na vida fetal, logo após o nascimento ou durante toda a vida,⁸ e a sobrevivência das pacientes portadoras de MCVC varia também de acordo com o tipo de malformação que elas apresentam.⁹ Estudos recentes, utilizando novas metodologias diagnósticas como o ecocardiograma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, sugerem a existência de um espectro mais amplo de anormalidades no sistema cardiovascular do que previamente conhecido.⁸ Estas alterações, embora muito prevalentes, têm sua etiologia e patogenia até o momento pouco conhecidas¹⁰, sendo também escassos os estudos que caracterizem, de uma forma mais compreensiva, a variedade e a incidência das anomalias estruturais arteriais e venosas na ST.¹¹

Neste artigo revisamos diversos aspectos relacionados às MCVC na ST, chamando atenção para sua prevalência nas diversas faixas etárias, mecanismos etiopatogênicos envolvidos, correlações fenotípicas e genéticas e detecção através de métodos de imagem, embasando assim recomendações atuais para o manejo destas alterações em pacientes portadores da síndrome. Em função de sua elevada prevalência, da necessidade de acompanhamento a longo prazo e da grande morbi-mortalidade envolvida, consideramos as informações contidas neste artigo de fundamental importância para o médico em geral e em especial o endocrinologista no sentido de qualificar a assistência e orientação das pacientes com síndrome de Turner. Apresentamos a seguir as principais malformações observadas na ST, detalhando suas peculiaridades e posteriormente analisamos sua prevalência nas diversas faixas etárias, sua etiopatogenia e detecção pelos métodos de imagem, especialmente os mais recentes.

SÍNDROME DA HIPOPLASIA DO CORAÇÃO ESQUERDO

A síndrome da hipoplasia do coração esquerdo é um conjunto de anomalias cardíacas congênitas caracterizada por hipoplasia da aorta ascendente, hipoplasia ou atresia da válvula aórtica, hipoplasia ou atresia da válvula mitral, e hipoplasia ou ausência de ventrículo esquerdo.¹² A síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo é uma cardiopatia congênita cianótica grave sendo a décima em prevalência entre todas as cardiopatias congênitas, respondendo por cerca de 3% do total. A história natural resulta em óbito na quase totalidade dos casos, a grande maioria no período neonatal.¹³ Nos Estados Unidos a síndrome da hipoplasia do coração esquerdo é a principal causa de morte por doença cardíaca congênita no primeiro ano de vida.¹² Certos fatores de risco, como baixo peso ao nascimento (< 2,5 Kg) continuam predizendo aumento na mortalidade.¹⁴ Seu tratamento geralmente envolve três opções: correção cirúrgica, transplante cardíaco ou conduta expectante e conforto à família.¹³

A sobrevida dos pacientes com a síndrome da hipoplasia do coração esquerdo tem melhorado consideravelmente desde a introdução da cirurgia de reconstrução seriada.¹² A correção cirúrgica prevê uma reconstrução em estágios no período neonatal e nos seguintes 6 meses e 2 anos de idade. Ela sofreu avanços consideráveis no manejo pré, trans e pós-operatórios nas últimas décadas. O sucesso do transplante cardíaco depende da disponibilidade de órgãos para transplante, que no período neonatal é pequena. A abordagem cirúrgica híbrida consiste em uma seqüência de procedimentos e permite incorporar avanços recentes na tecnologia de materiais e técnicas intervencionistas e cirúrgicas.¹³

A hipoplasia do coração esquerdo é uma MCVC que afeta mais comumente os homens do que as mulheres.⁹ Todas as pacientes femininas com diagnóstico da síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo necessitam de avaliação genética e análise citogenética para excluir ST.^{9:15} Em uma série de 1498 fetos abortados com hipoplasia do ventrículo esquerdo, a análise cromossômica encontrou cariótipo 45,X em 18,7% dos casos.¹⁶ Reis e colaboradores avaliaram

406 pacientes com síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo e ST estava presente em 2,5%.¹²

A síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo é uma das formas mais severas de doença cardíaca esquerda que pode ser encontrada ST.¹⁵ Certamente é responsável pela alta incidência de morte fetal^{12;16} e neonatal nas pacientes com essa síndrome. Assim como todas as outras MCVC, a síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo é mais encontrada em fetos (13%) do que nas meninas recém-nascidas (1 a 2%).¹⁵

Haak e colaboradores (2002) diagnosticaram três casos de hipoplasia do ventrículo esquerdo através do ecocardiograma fetal em pacientes com ST com aumento da translucência nugal, que foram confirmados na avaliação pos mortem. Eles ressaltaram que o ecocardiograma fetal no primeiro trimestre identificou com sucesso essa anormalidade.¹⁷ Em adição ao aperfeiçoamento da cirurgia, o diagnóstico preciso pré-natal da síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo por ecocardiograma fetal tem aumentado o aconselhamento pré-natal sobre o manejo obstétrico e intervenção neonatal dessas pacientes.¹²

Tipicamente a hipoplasia do ventrículo esquerdo causa cianose, taquicardia, taquipnéia e insuficiência cardíaca.¹⁶ O período intra-parto não é uma situação de alto risco para recém-nascidos com a síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo, incluindo aquelas com cariótipo 45,X. As pacientes com ST apresentam pior prognóstico cirúrgico e, embora as razões para isso não sejam bem esclarecidas, o edema severo fetal secundário às anormalidades linfáticas pode afetar todos os órgãos e prejudicar a recuperação no período pós-operatório. O problema mais grave resulta no edema pulmonar causado por prejuízo da drenagem linfática por linfangiectasia pulmonar, que resulta em significativa morbidade e mortalidade. Parece que as pacientes com cariótipo mosaico apresentam melhor prognóstico, mas isso ainda precisa ser confirmado.¹²

VALVULOPATIAS

VÁLVULA AÓRTICA

As patologias que envolvem a válvula aórtica na ST são: doença da válvula aórtica (insuficiência ou estenose) e válvula aórtica bicúspide (VaAoBic). Inclusive já foi descrito a presença de válvula aórtica unicúspide em uma paciente com ST associada à aneurisma do arco aórtico.¹⁸ Em 2007 foi reportado pela primeira vez um caso de válvula aórtica quadricúspide em uma paciente com ST. Válvula aórtica quadricúspide é uma anomalia congênita incomum e na maioria dos casos está associada com outras anomalias cardíacas. Geralmente é detectada durante necropsia ou substituição cirúrgica da válvula, e seu potencial curso clínico é incerto. De acordo com recente revisão na literatura há na população geral cerca de 180 casos de válvula aórtica quadricúspide.¹⁹

A presença de válvula aórtica anormal é geralmente silenciosa clinicamente em pacientes jovens com ST e detectada apenas em exames de rastreamento.⁸ Defeitos clinicamente severos acometem cerca de 10% das pacientes com ST.⁴

Válvula aórtica bicúspide (VaAoBic)

Definição: pode ser definida por uma fusão completa ou parcial de duas cúspides, com ou sem rafe central, resultando em ausência parcial ou completa de uma comissura funcional entre as cúspides fundidas, chamada também de VaAoBic funcional; ou pode ser identificada pela presença de válvula aórtica com duas cúspide, sem rafe, ao invés de 3 cúspides.⁴

Prevalência: é a MCVC mais comum na população geral, com uma prevalência de 1% a 2%. É duas vezes mais comum em homens do que em mulheres, ocorrendo em 1 para cada 100 homens.²⁰ Pela predominância em homens na população geral espera-se uma contribuição do cromossomo X nessa patologia.⁶ Na ST a causa da VaAoBic é desconhecida.⁷

A prevalência de VaAoBic na ST varia de 9,9%²¹, 17,5%¹, 25%⁴, 30%^{3;4}, 34%²², 38%^{23;24}. Pode-se considerar que em média 16% das pacientes com ST apresentam VaAoBic.⁸ Quando se considera que a VaAoBic está presente em 12,5% das pacientes com ST, fornece-se à essa síndrome um risco relativo para

VaAoBic de 9,8 em relação à população geral.² Da mesma maneira, a presença de VaAoBic é 10 vezes mais comum na ST do que em mulheres 46,XX.⁴

A prevalência de VaAoBic na ST é baixa em muitos estudos prévios que utilizaram o ecocardiograma como exame de imagem para o diagnóstico de malformações cardiovasculares. Há poucas explicações para isso, mas sugere-se que o objetivo desses trabalhos não estava focado na válvula aórtica. Não havia a preocupação em descrever com detalhes a estrutura morfológica da válvula, ou seja, se a válvula era tricúspide ou bicúspide, e quais cúspides estavam fundidas; nem de relatar a integridade funcional da mesma, isto é, se ela encontrava-se normal, com estenose ou com insuficiência. Também há poucos relatos associando VaAoBic com outras malformações cardiovasculares. Intrigante é a carência de dados referentes aos casos onde não foi possível a visualização adequada da válvula aórtica. Outras hipóteses referem-se ao viés de seleção de pacientes com fenótipo mais severo, que pode ser involuntária em muitos trabalhos, além da seleção de pacientes com idade mais avançada. Por isso, a prevalência verdadeira de VaAoBic em muitos desses estudos é incerta.⁴

Sachdev e colaboradores (2008) encontraram prevalência semelhante de VaAoBic entre as pacientes com ST com menos e com mais de 18 anos, indicando que não parece haver viés na detecção de VaAoBic em meninas mais jovens, assim como não parece aumentar a prevalência de anormalidades na estrutura da válvula com o passar do tempo nessas pacientes.⁴

Diagnóstico: O diagnóstico de VaAoBic é primariamente determinado pelo ecocardiograma, que tem uma sensibilidade de 89% para o diagnóstico. Os especialistas devem insistir na visualização completa da válvula aórtica e da raiz da aorta. Se não for possível a avaliação pelo ecocardiograma, então RM deve ser o próximo exame a ser realizado para esse fim. O ecocardiograma transesofágico é também uma opção alternativa para a visualização da válvula aórtica e da raiz da aorta, porém é mais invasivo que a RM.⁴

É importante salientar que os estudos com ecocardiograma transtorácico focados apenas em definir a estrutura da válvula aórtica mostrou a inabilidade desse exame em visualizar ou definir sua estrutura em 10% a 40% dos casos,

principalmente quando a válvula aórtica é bicúspide.⁴ É principalmente nesses casos que a RM cardíaca pode ser usada como método diagnóstico complementar.^{4;5}

Sachdev e colaboradores (2008) realizaram um estudo focado especificamente na válvula aórtica de pacientes com ST e encontraram dificuldades em visualizá-la, através do ecocardiograma, em 5%, e não conseguiram visualizá-la em 6% das pacientes. Portanto esse método foi inadequado em 11% das pacientes do estudo. Utilizando a ressonância cardíaca, os autores conseguiram estudar a estrutura da válvula aórtica em 99% das pacientes.⁴

De acordo com a literatura, a maioria das válvulas aórticas não visualizadas pelo ecocardiograma são anormais.^{3;4} Quando utilizado as duas técnicas em conjunto, ecocardiograma e RM, pouquíssimas válvulas aórticas não poderão ser identificadas adequadamente por uma das técnicas. Ao contrário do ecocardiograma transtorácico, a RM tem a vantagem de não ser limitada pela arquitetura torácica característica da síndrome ou pelo excesso de tecido adiposo que pode prejudicar a visualização da válvula, principalmente se a válvula aórtica for bicúspide.⁵

Características: na população geral, a VaAoBic se caracteriza pela fusão dos folhetos (ou válvula semilunar) coronários direito e esquerdo em 60% a 70% dos casos. Na ST, essa configuração, também chamada de fusão antero-posterior, é encontrada em cerca de 95,5% das pacientes, claramente demonstrada na casuística de Sachdev e colaboradores. Essa alteração anatômica está altamente associada com os defeitos cardíacos no lado esquerdo, sendo mais uma característica do envolvimento desse lado na ST.⁴

Etiologia: entre as possíveis causas do aumento da prevalência de VaAoBic na ST estão a teoria de Clark e ou a haploinsuficiência para um gene no cromossomo X que levasse ao linfedema fetal e alterações no coração e na aorta.^{2;25}

Cariótipo: o fenótipo VaAoBic está associada especificamente com monossomia para braço curto do cromossomo X, isto é, nos grupos de cariótipos

onde há deleção do braço curto do segundo cromossomo X (46,XdelXp), nos grupos com isocromossomo do braço longo do X (46,XiXq) e no cariótipo 45,X.⁴ As anomalias estruturais do X estão mais associadas com VaAoBic e doença da válvula aórtica.^{2;25} A presença de cromossomo X em anel também está associado com VaAoBic.

Fenótipo e outras malformações cardiovasculares: o encontro de VaAoBic está significativamente associado com a presença de pescoço alado e coarctação da aorta (CoAAo).⁴ VaAoBic é 4 vezes mais frequente nas pacientes com pescoço alado; e entre as pacientes com pescoço alado, 37% tem VaAoBic em comparação com 12% das pacientes sem pescoço alado.⁸ Associação com outras malformações cardiovasculares: geralmente a VaAoBic é uma anomalia isolada. No entanto, pode ocorrer em combinação com outras malformações, significativamente com a CoAAo e, como pode calcificar, pode resultar em disfunção valvular progressiva, com estenose ou insuficiência.⁷

Complicações: os riscos associados com VaAoBic na ST são provavelmente similares aos casos não sindrômicos.⁸ Na presença de VaAoBic são esperados maiores picos de fluxo através da válvula aórtica e maiores diâmetros aórticos.⁴ A presença de VaAoBic na ST aumenta os riscos para endocardite, degeneração da válvula com estenose ou insuficiência, dilatação da aorta ascendente e dissecação da aorta.⁸

Prandstraller e colaboradores (1999) analisaram 136 pacientes com ST através do ecocardiograma e encontraram VaAoBic em 14,7% das pacientes, e doença da válvula aórtica estava presente em 5,1% das pacientes, todas associadas à VaAoBic.²⁶ Ostberg e colaboradores (2004) avaliaram através do ecocardiograma transtorácico 120 mulheres com ST e encontraram VaAoBic em 18% delas. Nessas a VaAoBic encontrava-se estenótica em 5%.²⁷

Sachdev e colaboradores (2008) encontraram dilatação da aorta ascendente (definida pelo diâmetro da aorta corrigido pela área de superfície corporal superior ao percentil 95th para mulheres controles) em 25% das pacientes com ST com VaAoBic e em apenas 5% das pacientes com válvula aórtica tricúspide, tanto no seio de Valsalva como na junção sinotubular. Essa

associação entre anatomia da válvula aórtica anormal e anormalidades da aorta proximal (coarctação ou dilatação) sugere um defeito comum no desenvolvimento da válvula aórtica e da parede da aorta ascendente. Na casuística de Sachdev, insuficiência aórtica era trivial em 55% das pacientes com VaAoBic, leve em 30% e moderada ou severa em 15%. Estenose aórtica foi incomum.⁴

Recomendações: a maioria das pacientes com ST e VaAoBic não apresenta sopro cardíaco.⁹ Até o momento não há uma terapia específica recomendada para a VaAoBic nessas pacientes. Porém a sua identificação, mesmo em pacientes assintomáticas, é extremamente importante. A VaAoBic é mais suscetível à endocardite infecciosa e à disfunção valvular (estenose ou insuficiência). E é um fator de risco bem determinado para dilatação da aorta ascendente e dissecação da aorta, independente do estado funcional da válvula, mesmo em indivíduos sem a síndrome.^{1;4;5;28;29} Portanto é muito importante a monitorização da VaAoBic nas pacientes com ST.⁵

Pela alta taxa de mortalidade dessas complicações, todas as pacientes com ST devem ser avaliadas cuidadosamente para identificação precoce e monitoramento da válvula aórtica e anormalidade na raiz da aorta.⁴

Doença da válvula aórtica (insuficiência e estenose)

Definindo doença da válvula aórtica como a presença de insuficiência ou estenose da válvula, vários autores encontraram prevalências variadas destas alterações nas pacientes com ST. Mazzanti e colaboradores (1998) encontraram prevalência de 3,2% de doença da válvula aórtica em 594 meninas avaliadas pelo ecocardiograma.²⁵ Prandstraller e colaboradores (1999) avaliaram 136 pacientes com ST e demonstraram doença da válvula aórtica em 5,1% das pacientes, todas apresentavam VaAoBic. Eles encontraram uma frequência 146 vezes maior de doença da válvula aórtica na ST quando comparada à população geral.²⁶

Insuficiência da válvula aórtica: Ostberg e colaboradores (2004) avaliaram pelo ecocardiograma 120 meninas com ST e detectaram insuficiência da válvula aórtica em 18% das pacientes. Essa alteração não foi exclusivamente associada com VaAoBic ou dilatação da raiz da aorta, porém estava presente em 50% das pacientes com VaAoBic (11/22), em 37% das pacientes com dilatação da raiz da

aorta (7/19) e em 11% das pacientes com válvula aórtica tricúspide (11/98).²⁷ Elsheikh e colaboradores (2001) encontraram insuficiência aórtica em 2 de 12 pacientes com ST com VaAoBic avaliadas pelo ecocardiograma transtorácico.³⁰

Estenose da válvula aórtica: há evidências de envolvimento genético no desenvolvimento de estenose da válvula aórtica uma vez que a mesma ocorre em associação com síndromes tais com a ST e a síndrome de Jacobsen, além de se observarem válvulas aórticas bicúspides e estenóticas nestas síndromes. As pacientes com estenose da válvula aórtica podem apresentar dilatação no ânulos da aorta e na aorta ascendente por enfraquecimento da parede vascular secundário à necrose cística da média, o que as coloca em risco para dissecação da aorta. Esses achados são independentes do grau de estenose, e insuficiência aórtica é mais encontrada nas pacientes com dilatação no ânulos da aorta. Hipertrofia ventricular esquerda e fibrose miocárdica secundárias à sobrecarga de pressão são vistas nessas pacientes, e evidências sugerem que elas são parcialmente reversíveis após a resolução da sobrecarga de pressão. Isquemia subendocárdica e infarto no ventrículo esquerdo podem ocorrer mesmo sem doença arterial coronariana obstrutiva.³¹

A maioria das pacientes são assintomáticas. Os sintomas, quando ocorrem são: cansaço, dispnéia ao exercício, angina ou síncope. Embora na maioria dos casos a estenose da válvula aórtica permanece estável por muito tempo, a regra é a progressão da estenose, porém em graus extremamente variáveis. A progressão é mais severa em crianças porque o orifício valvular pode não acompanhar o crescimento somático. Em adição à progressão da estenose da válvula aórtica, muitas pacientes vão apresentar insuficiência da válvula aórtica, particularmente nas pacientes submetidas à cirurgia ou angioplastia por balão. Endocardite bacteriana é altamente prevalente, com frequência tão elevada quanto 1% ao ano. O tratamento inclui profilaxia para endocardite, restrição à atividade física e tratamento direcionado à válvula como a angioplastia ou substituição de acordo com cada caso.³¹

VÁLVULAS MITRAL, PULMONAR E TRICÚSPIDE

O envolvimento das válvulas mitral e pulmonar é excepcional na ST e não parece ser mais freqüente do que a prevalência na população geral.³ Apesar de alguns autores relatarem maior freqüência de doença da válvula mitral^{30;32}, defeitos nessa válvula não são comuns na ST.³

Prolapso da válvula mitral: a prevalência de prolapso da válvula mitral em mulheres jovens sadias é de 1 a 2%²⁹ sendo sugerida a mesma prevalência em pacientes com ST.²⁰ Lanzarini e colaboradores (2007) avaliaram 78 meninas com ST através do ecocardiograma transtorácico e encontraram prolapso da válvula mitral em duas (2,5%).³² No entanto, Bastianon e colaboradores (1989) avaliaram 46 pacientes com ST através do ecocardiograma bidimensional e encontraram prolapso da válvula mitral em 26,1% das pacientes (12/46).³³ Lin e colaboradores (1998) reportaram aumento na incidência de prolapso da válvula mitral entre as pacientes com ST, podendo estar acompanhada de insuficiência mitral.²³

Insuficiência da válvula mitral: este distúrbio tem sido pouco discutido na ST. Ostberg e colaboradores (2004) avaliaram 120 pacientes com ST através do ecocardiograma e encontraram uma freqüência de 16% de insuficiência mitral.²⁷

Malformação da válvula mitral: Volkl e colaboradores (2005) analisaram 117 meninas com ST na região da Bavária e encontraram malformação da válvula mitral em 6,2% das pacientes.³⁴ Heerde e colaboradores (2003) relataram um caso raramente associado à ST de uma paciente com 17 anos e cariótipo 45,X, com hipertensão pulmonar secundária à válvula mitral em pára-quedas e com persistência da veia cava superior esquerda drenando para o seio coronário. Essa anomalia na válvula mitral pode dificultar o significado da estenose mitral causada pela válvula em pára-quedas.³⁵

Insuficiência das válvulas pulmonar e tricúspide: no estudo de Ostberg e colaboradores (2004) a avaliação de 120 pacientes com ST pelo ecocardiograma permitiu a identificação de insuficiência da válvula pulmonar em 2% destas pacientes e de insuficiência da válvula tricúspide em 12%.²⁷

DEFEITOS EM SEPTOS INTERVENTRICULARES

Defeitos no septo são encontrados em 1% a 2% das pacientes com ST.²⁰ No estudo de Ostberg e colaboradores (2004) a avaliação de 120 pacientes com ST pelo ecocardiograma permitiu a identificação da presença de defeito no septo-ventricular em apenas 1% dessas pacientes.²⁷ Prandstraller e colaboradores (1999), também através do ecocardiograma, realizado em 136 pacientes com ST, relataram que defeito do septo ventricular era a única anomalia cardíaca estatisticamente menos freqüente na ST do que na população geral.²⁶ Assim, os defeitos nos septo atrial ou ventricular aparentemente não são freqüentes na ST.^{3;27}

OUTRAS ANORMALIDADES ÁTRIO-VENTRICULARES

No estudo de Ostberg e colaboradores (2004) a avaliação de 120 pacientes com ST pelo ecocardiograma permitiu a identificação de hipertrofia do septo ou do ventrículo esquerdo em 11% dessas pacientes, sendo estas alterações secundárias à hipertensão arterial, estenose aórtica ou CoAAo. Neste estudo os autores identificaram também a presença de disfunção do ventrículo esquerdo secundário à cirurgia cardíaca prévia em 1% das pacientes, dilatação do átrio esquerdo em 2%, hipertrofia do ventrículo direito em 1% e dilatação coração direito em 1% dessas pacientes.²⁷

AORTOPATIA

Sugere-se que 2/3 das malformações cardiovasculares encontradas na ST localizam-se na aorta³⁴, especialmente na aorta ascendente. Ostberg e colaboradores (2004) encontraram elevada prevalência de anormalidades ocultas da aorta em uma população de mulheres com ST usando ecocardiograma e RM em conjunto, encontrando exames normais em ambas as modalidades de imagem em apenas 25% dessas mulheres.²⁷ Alguns fatores podem contribuir para as alterações de a aorta observadas na ST, incluindo-se a vasculopatia generalizada, a redução do compliance aórtico, a necrose cística da média e alterações na

sinalização do fator de crescimento transformador- β (TGF- β), entre outros mecanismos^{11;20}

Coarctação da aorta

Definição: Ho e colaboradores (2004) avaliando pacientes com ST definiram coarctação da aorta pela presença de ambas as características: estreitamento concêntrico da aorta, tipicamente localizado na região justaductal, com formação de uma “prateleira” posterior no contorno aórtico cefálico distal.¹¹

Coarctação oculta: o achado desses autores de coarctação oculta em 8% das pacientes concorda com estudos semelhantes que a encontraram 6% e 12% dos casos.¹¹ Outros autores reportam este achado em apenas 2% a 4% das pacientes com ST.⁵ Um dos desafios atuais é desenvolver estratégias para definir riscos a partir da demonstração de distúrbios de fluxo da coarctação oculta da aorta.²⁷ Ostberg e colaboradores (2004) encontraram pacientes com ST com pinçamento de pelo menos 30% do lúmen da aorta, com distúrbio de fluxo suficientemente grande para garantir a classificação como coarctação oculta da aorta, em 7,5% das 106 pacientes avaliadas.²⁷

Origem/Etiologia: a coarctação por si só não parece se originar dos mesmos mecanismos dos outros defeitos cardíacos congênitos. Embora a estrutura final das quatro câmaras cardíacas e a orientação dos grandes vasos sejam estabelecidas entre a sexta e sétima semanas após a fertilização, a área da aorta imediatamente antes da origem da artéria subclávia esquerda sujeita à coarctação pode ser afetada em qualquer momento da embriogênese. Além do mais, em alguns casos, a coarctação localizada na região ístmica da aorta tem sido considerada resultado dos diferentes fluxos sanguíneos através dos dois sistemas circulatórios fetal que se encontram nesse ponto (o fluxo placentário ductal e o fluxo sistêmico cardiopulmonar).² Um defeito intrínseco na aorta também é sugerido pois existem evidências de aumento do risco para hemorragia após reparo cirúrgico de CoAAo em pacientes com ST.

Um estudo recente reportou um caso de diagnóstico novo de CoAAo em uma mulher com ST com seguimento prévio durante vários anos através da RM, nas quais não havia evidência de CoAAo. Aparentemente a paciente não

apresentou outro distúrbio que pudesse causar CoAAo adquirida. Este achado é contrário ao conceito atual de origem embriológica da CoAAo, e necessita de confirmação em estudos radiológicos longitudinais.³

Prevalência: a CoAAo foi reportada desde primeira descrição de ST por Giovanni Morgagni e considerada, durante muito tempo, a MCVc mais freqüente na ST. Este fato deve-se ao viés de seleção das pacientes e também da reduzida sensibilidade de detecção de VaAoBic e doença válvula aórtica no passado e no início da era do ecocardiograma.²⁶ Atualmente a CoAAo é talvez a terceira MCVc mais freqüente na ST. É importante reportar, porém, que a coarctação pode não ser detectada na infância e ser primeiramente diagnosticada somente nas meninas mais velhas ou adultas.⁸ A prevalência de CoAAo na ST varia nos vários estudos, de 2%²⁷, 5,45%²¹, 10%⁴, 11,8%³⁶, 12,5%^{1;11} a 41%^{23;24}. Em geral, considera-se uma prevalência de 11% para CoAAo na ST⁸, embora alguns estudiosos admitam somente 6,5%². Na população geral CoAAo é encontrada em 0,043% dos indivíduos.^{2;29} Então, o risco relativo para CoAAo na ST é de 160,5.² Prandstraller e colaboradores (1999) analisaram 136 pacientes com ST e encontraram uma freqüência 102 vezes maior de CoAAo nas pacientes com ST em relação à população geral.²⁶ Gravholt e colaboradores (2006) referem que CoAAo é 350 vezes mais freqüente na ST em relação à população geral.³⁷

No que se refere ao fenótipo, a CoAAo é quatro vezes mais freqüente nas pacientes com pescoço alado.^{7; 8} No estudo de Ho e colaboradores (2004), AAT da aorta estava presente em todas as pacientes com CoAAo, sugerindo que um processo patogênico comum contribua para essa anormalidade.¹¹ Uma associação fortemente significativa entre coarctação e VaAoBic foi encontrada por Sachdev e colaboradores (2008).⁴

Complicações: o achado de CoAAo em pacientes com ST torna importante a pesquisa de história prévia de reparo no sítio de coarctação, se há sintomas ou jato de fluxo que expresse estreitamento hemodinamicamente significativo.¹¹ Existe um grande espectro de patologias que podem acometer o sítio da CoAAo, e não há consenso sobre qual se constitui em defeito significativo que necessite

intervenção.²⁷ A presença de CoAAo predispõe a dilatação, dissecação e ruptura da aorta, e também é um fator de risco para infecção.¹

As anormalidades no sítio da CoAAo, ou seja, a presença de dilatação pré e pós estenótica, podem potencialmente confundir a relação entre os diâmetros da aorta ascendente e descendente.²⁷ A presença de reparo no sítio de CoAAo está associada com aumento do diâmetro da aorta descendente.²⁸ Tem sido reportado aumento na incidência de complicações pós-cirúrgicas de correção da CoAAo na ST, resultado da aparente friabilidade da parede aórtica.³⁸

A CoAAo é uma causa importante de hipertensão arterial. Geralmente a CoAAo é corrigida na infância com excelentes resultados, mas se não tratada pode evoluir com complicações tais como ruptura da aorta, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial persistente. Com relação a estas complicações, a correção antes do primeiro ano de vida parece estar menos associada com hipertensão arterial persistente.⁷

Exames imagem: muitos casos de CoAAo não são diagnosticados até o final da infância ou início da adolescência, e poucos casos não suspeitados clinicamente são rotineiramente detectados pela RM.³ Os estudos com RM freqüentemente identificam casos não diagnosticados pelo ecocardiograma transtorácico.⁸

Das 106 pacientes com ST avaliadas por Ostberg e colaboradores (2004) sem história prévia de cirurgia cardíaca avaliadas pela RM, 40 (38%) receberam o diagnóstico de CoAAo. CoAAo clássica, definida como distúrbio do fluxo em jato foi encontrada em 24 das 40 pacientes (22,6%), e ou um estreitamento visível no lúmen da aorta em 23 das 40 pacientes (21,7%). Nesse estudo a ressonância permitiu o diagnóstico de coarctação oculta em 7,5% das pacientes.²⁷ Não foi encontrado CoAAo em 21 pacientes com ST avaliadas para presença de malformações cardiovasculares através da RM e ecocardiograma no estudo de Chalard e colaboradores (2005). Apesar da esperada alta incidência dessa alteração na população com ST, uma possível explicação para esse fato seria que as pacientes eram assintomáticas e foram recrutadas do ambulatório de endocrinologia, e não de cardiologia.³⁹

Tratamento: o manejo tradicional para CoAAo na população geral depende da idade, da morfologia da lesão obstrutiva, e dos resultados locais da instituição para cada um dos 4 tipos de tratamento, que são a cirurgia, angioplastia por balão, dilatação com “stent” em estágios, ou implantação de um “stent” com dilatação primária até um diâmetro aceitável.⁴⁰

Em adultos, a técnica cirúrgica comum é a ressecção com anastomose término-terminal, com baixo risco de injúria aos nervos, quilotórax, infecção no sítio, síndrome pós-coarctectomia e hipertensão pós-operatória paradoxal. As complicações mais temerosas são a isquemia da medula espinhal e a arterite mesentérica com isquemia mesentérica. Desde 1984 é observado que o tratamento cirúrgico para CoAAo traz grandes riscos para as pacientes com ST. Dissecção da aorta após reparo cirúrgico com interposição de enxerto tem sido reportada nessa síndrome.⁴⁰

Angioplastia por balão foi introduzida há mais de 20 anos para tratamento de re-coarctação da aorta, e atualmente é considerada o tratamento preferencial em crianças e adultos, após a cirurgia. Complicações potenciais da angioplastia por balão incluem dissecção e ruptura da aorta, formação de aneurisma e complicações nas artérias femorais. Um estudo prospectivo randomizado mostrou alta taxa de re-coarctação da aorta após angioplastia por balão, mas as complicações observadas após a cirurgia são mais sérias. Dilatação da CoAAo por balão tem sido relatada com sucesso em pacientes com ST.⁴⁰

Alguns anos atrás a implantação de “stent” foi considerada uma alternativa à cirurgia e à angioplastia por balão. Mais recentemente, o procedimento em duas etapas tem sido sugerido, permitindo o controle da injúria da parede da aorta e tempo para cicatrização da mesma antes da segunda etapa do procedimento, meio ano mais tarde.⁴⁰

O manejo tradicional da CoAAo nas pacientes com ST tem sido o reparo cirúrgico. Há uma relutância em realizar a angioplastia por balão devido aos relatos de dilatação, dissecção espontânea e ruptura da aorta, além da evidência patológica de necrose cística da média. Fejzic e colaboradores (2005) relataram o caso de uma paciente com ST de 19 anos que sofreu dissecção da aorta fatal

após a implantação de “stent” em duas etapas para tratamento de CoAAo. Segundo os autores, foi o primeiro caso relatado desse procedimento na ST.⁴⁰

Alongamento do arco aórtico transverso

Alongamento do arco transverso da aorta (AAT) é uma anomalia rara que lembra a coarctação verdadeira pela presença de estreitamento da aorta torácica, na maioria dos casos, imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda. No entanto difere dessa entidade pela ausência de obstrução hemodinâmica significativa e dilatação aneurismática proximal e distal à área do estreitamento. Como resultado, os achados rotineiramente encontrados na coarctação verdadeira como circulação colateral proeminente e diminuição da pressão arterial nas extremidades não são observados. *Kinking* ou *buckling* são adjetivos comuns usados para descrever a aparência do arco aórtico nessa condição.^{41;42}

Definição: *Ho* e colaboradores (2004) definiram AAT pelo achado típico de um aumento na distância entre as origens da artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda, com aplainamento do arco e *kinking* na sua menor curvatura. O AAT da aorta foi definido por esses autores pela presença de ambas: origem posterior da artéria subclávia esquerda atrás da traquéia nas imagens axiais e endentação ou *kinking* convexo do contorno aórtico inferior na menor curvatura.¹¹

Origem: esta anatomia aórtica distinta é embriologicamente similar à coarctação.^{3;20}

Freqüência: em cerca da metade das pacientes com ST, a ressonância magnética angiográfica (RMA) demonstra o AAT com proeminente torção da região justaductal, na curvatura inferior do arco aórtico.^{3; 20} No estudo de *Ho* e colaboradores (2004) com RMA, a anomalia mais encontrada foi o AAT, presente em 42/85 pacientes (49%).¹¹ Atualmente considera-se o AAT a malformação cardiovascular congênita mais comum na ST, presente em aproximadamente 50% das pacientes.^{3;43}

Associação com outros fenótipos e malformações: o AAT tem associação significativa apenas com o diâmetro antero-posterior das medidas torácicas. No estudo de Ho e colaboradores (2004) AAT foi um achado isolado em 50% das pacientes (21/42), presente em todos os casos de CoAAo, e associada significativamente à presença de VCSEP.¹¹

Complicações: é uma anomalia com significado clínico incerto. Por si só o AAT não parece ter significado clínico, mas é consenso que ela pode refletir uma anormalidade da parede da aorta propensa a dilatação e talvez à dissecção.⁸ Está associada à níveis sistólicos e diastólicos mais elevados do que na presença das outras malformações, porém desconhece-se o significado dessa associação.¹¹ Alguns autores sugerem associação entre AAT e dissecção da aorta.^{3;20} No estudo de Matura e colaboradores (2004), o AAT estava presente em 100% das pacientes que sofreram dissecção da aorta.²⁰ No entanto, mais estudos são necessários para prever se o AAT efetivamente predispõe as pacientes com ST à complicações aórticas como dilatação, dissecção da aorta ou progressão da CoAAo.³

Dilatação da aorta

A prevalência de doença na aorta, incluindo a dilatação, é elevada nas pacientes com ST comparada às mulheres sadias³², sendo porém muito menos comum e frequente do que as outras malformações cardiovasculares.^{7;23;24} A dilatação da aorta potencialmente aumenta o risco para dissecção da aorta.⁴⁴ As pacientes com dilatação na raiz da aorta chegam a apresentar um risco de 90% para dissecção da aorta.²⁴ E a maior preocupação na ST refere-se à rara mas quase sempre fatal ocorrência de dilatação, dissecção ou ruptura da aorta e morte em pacientes relativamente jovens.^{8;43} Assim, embora rara, a dilatação pode ter evolução catastrófica.²³

As pacientes com ST podem apresentar um evento letal dramático antes da terceira década, idade tão jovem quanto às observadas na síndrome de Ehlers-Danlos e na síndrome de Marfan. Ectasia da aorta pode ocorrer em meninas assintomáticas ou em mulheres jovens sem fatores de risco.³⁹

Desconhecem-se a história natural, a real prevalência e as recomendações para acompanhamento da dilatação da aorta nas pacientes com ST. A maioria dos estudos relevantes limita-se a casos únicos ou pequenas séries.²³ Até o momento não há dados prospectivos estabelecidos sobre as dimensões da aorta³²; o sítio de dilatação mais comumente envolvido (embora pareça ser a aorta ascendente); os valores do diâmetro absoluto e do índice do tamanho da aorta considerados anormais; e qual a velocidade de dilatação no decorrer do tempo.⁴³ Isso porque se trata de uma doença rara numa população com baixa estatura onde o crescimento somático afeta o tamanho da aorta.⁴⁴ Portanto é necessário um número maior de estudos longitudinais sistemáticos sobre a freqüência, a história natural da dilatação aórtica e seus desfechos clínicos na ST.^{20;23}

Prevalência: a prevalência de dilatação da aorta é parcialmente dependente da definição atribuída à dilatação^{3;27}, ao exame de imagem utilizado e ao local da aorta medido.¹ Dilatação da aorta, sem especificar a região, tem sido encontrada em 4% a 42% das pacientes com ST e explica, para alguns autores, junto com a dissecação da aorta, a diminuição na expectativa de vida dessas pacientes quando comparadas com meninas e mulheres sadias.³² A prevalência de dilatação da aorta na literatura varia entre 5,7% a 29% quando avaliada pelo ecocardiograma¹, mas já foi reportado por Elsheikh e colaboradores (2001) dilatação da raiz da aorta em 42% de suas pacientes com ST^{7; 24;45}. Dilatação da aorta ascendente tem prevalência de 12,5% a 33% das pacientes com ST.^{3;38}

Lin e colaboradores (1986) numa das primeiras descrições sobre a freqüência de dilatação da aorta em pacientes com ST encontraram dilatação da raiz da aorta em 8,8% através do ecocardiograma transtorácico. Esse mesmo grupo achou que essa prevalência era superestimada pois as pacientes eram provenientes de clínicas de cardiologia, e portanto, não representavam a freqüência verdadeira⁴⁶. O mesmo grupo reportou, em 1998, a ocorrência de dilatação da aorta em 6,3%²³ das pacientes com ST, sendo que duas das quinze pacientes apresentaram dissecação.³⁹

Ostberg e colaboradores (2004) avaliando 120 pacientes com ST encontraram uma freqüência de 16% de dilatação da raiz da aorta através do

ecocardiograma transtorácico e de 33% de dilatação da aorta ascendente através da RM (medida ao nível da bifurcação da artéria pulmonar direita).²⁷

Chalard e colaboradores (2005) avaliaram 21 pacientes com ST e mediram os diâmetros da aorta ascendente e descendente em 4 níveis através da RM sem contraste e encontraram dilatação verdadeira em 4 (19%) das pacientes, mas em apenas 1 dessas 4 pacientes quando avaliada pelo ecocardiograma.³⁹

Ilyas e colaboradores (2006) avaliaram 17 pacientes com ST através da RM angiográfica e encontraram anormalidades na aorta em 7 pacientes durante um período de 2 a 5 anos de acompanhamento.²⁴ Lanza-rini e colaboradores (2007) avaliaram através do ecocardiograma transtorácico 78 pacientes com ST e encontraram anormalidades na aorta em 20%.³²

Uma prevalência imperfeita e conservadora de dilatação ou dissecção da aorta foi calculada, sendo estabelecida uma proporção de 15 para cada 1000 pacientes com ST (1,5%) de acordo com o parecer dos membros da sociedade de ST. Pode-se concordar que isso não difere da população geral quando a definição de dilatação da aorta utilizada seja um diâmetro excedente ao percentil 99 estabelecido para mulheres controles saudáveis. No entanto, aneurisma e dissecção da aorta em mulheres na população geral, especialmente em mulheres mais jovens, são extremamente raros, e o encontrado na ST é a ocorrência em idades mais precoces, o que marcadamente se desvia da normalidade.

Local da alteração: a dilatação e a dissecção da aorta ocorre mais freqüentemente na aorta ascendente³⁸, mas podem acometer qualquer porção no ânulos da aorta, no seio de Valsalva, na junção sinotubular, na região tubular da aorta ascendente, no arco aórtico e na aorta descendente.

Roleau e colaboradores (2002) avaliaram 31 pacientes com ST entre 6 e 22 anos, através da RM e do ecocardiograma transtorácico, e encontraram dilatação da aorta ascendente em 75% dos casos, dilatação da aorta descendente em 33%, mas não encontraram dilatação no arco aórtico. Cerca de 75% dos casos foram descobertos pela RM versus 61% pelo ecocardiograma transtorácico, sugerindo a RM como método de escolha para avaliação da aorta.⁴⁷

A avaliação com RM em 21 pacientes com ST pelo grupo de Chalard e colaboradores (2005) mostrou dilatação verdadeira da aorta, definida como medida do diâmetro da aorta acima do percentil 95th considerado normal para a população pediátrica, em quatro pacientes (19%). Nesse grupo, duas pacientes apresentavam dilatação fusiforme da aorta ascendente (uma com VaAoBic e outra com válvula aórtica normal) e nas outras duas pacientes a dilatação foi considerada leve. Não foi observado CoAAo nem cisto parietal sugestivo de necrose cística da média. Apenas uma das quatro dilatações da aorta foi visualizada pelo ecocardiograma.³⁹

Lanzarini e colaboradores (2007) encontraram um novo achado na dilatação da raiz da aorta nas pacientes com ST que foi caracterizado pelo envolvimento de todo segmento tubular da aorta ascendente, desde a porção da junção sinotubular até a região tubular.³²

Lopez e colaboradores (2008) avaliaram 138 pacientes com ST com menos de 18 anos, através do ecocardiograma transtorácico, e definiram dilatação da aorta em score z (corrigidos pela área de superfície corporal) maior ou igual a 2 através da transformação logarítmica do diâmetro da aorta e da superfície corporal. Nesse estudo os autores encontraram dilatação na região do ânulos da aorta em 12%, na raiz da aorta em 20%, na junção sinotubular em 15% e na aorta ascendente em 30%. Essas taxas de prevalência correspondem a um risco relativo de dilatação da aorta de 4,8 a 12 vezes nas pacientes com ST em relação à população controle, onde valores de z score igual ou superior a 2 ocorre em apenas 2,5%.⁴⁴ Sachdev e colaboradores (2008) encontraram perfil de distribuição anatômica similar em 250 meninas e mulheres com ST.⁴

Dilatação da raiz da aorta: pouco se sabe sobre a história natural da dilatação da raiz da aorta na ST.³⁰ A dilatação da raiz da aorta pode estar presente na ST e está associada com alto risco de ruptura da aorta, particularmente quando associada com fatores de risco para dissecação tais como hipertensão arterial, VaAoBic, CoAAo ou gestação.³²

Elsheikh e colaboradores (2001) demonstraram pela primeira vez que a dilatação da raiz da aorta está fortemente correlacionada com a pressão arterial

sistólica e com hipertrofia do ventrículo esquerdo^{27;30}, sugerindo que o tratamento agressivo da hipertensão arterial possa reduzir a progressão da dilatação. A dilatação da raiz da aorta parece não ter relação com a pressão arterial diastólica. No entanto dilatação da raiz da aorta pode ocorrer na ausência de fatores de risco em 5% das pacientes com ST, indicando que todas as pacientes com ST estão em risco e devem ser monitoradas para dilatação da raiz da aorta.³⁰

Esses mesmos autores consideraram no seu estudo dilatação da raiz da aorta os valores corrigidos pela ASC acima do percentil 95th de mulheres controles avaliada pelo ecocardiograma transtorácico e encontraram essa alteração em 16 das 38 pacientes avaliadas, com média de idade de 34 anos. Não encontraram associação entre dilatação da raiz da aorta com a concentração de lipídios e compliance aórtico, sugerindo que provavelmente essa alteração não é resultado da aterosclerose. A dilatação da raiz da aorta parece ser um defeito mesenquimal pois evidências patológicas mostram necrose cística da média em alguns casos.³⁰

No estudo de Ostberg e colaboradores (2004) a avaliação de 120 pacientes com ST pelo ecocardiograma permitiu a identificação da presença de dilatação da raiz da aorta em 16% dessas pacientes. Nesse estudo foi utilizado o do diâmetro da raiz da aorta corrigido pela estatura e o critério utilizado para diagnóstico de dilatação da aorta foi o diâmetro da raiz da aorta corrigido maior que 3,4 cm. Nesse mesmo estudo, das 115 pacientes com ST analisadas pela RM, dilatação da raiz da aorta, definida pela relação entre os diâmetros da aorta ascendente sobre descendente superior a 1,5, foi encontrada em 33% das pacientes com ST (38/115), significativamente mais do que 16% diagnosticadas pelo ecocardiograma. A dilatação da raiz da aorta estava associada à idade das pacientes e à presença de VaAoBic.²⁷

Na literatura há vários casos de dissecação da aorta precedida de dilatação da raiz da aorta. São propostos pelo menos ecocardiograma a cada 5 anos para monitorar o diâmetro da raiz da aorta e tratamento rigoroso da pressão arterial nas pacientes com ST para tentar minimizar o risco de dissecação da aorta.³⁰

Definições: o diâmetro da aorta varia de acordo com a idade, sexo e área de superfície corporal. Por ser uma doença rara não há valores de referência do diâmetro da aorta considerados normais para as pacientes com ST, o que dificulta a atual interpretação das imagens.^{7;44} É criticamente importante para progressos futuros que investigadores e clínicos reportem, na doença da aorta, o exato local onde o diâmetro aórtico está sendo medido, usando termos específicos que não incluam raiz da aorta, além de providenciar medidas do tamanho corporal associados aos diâmetros aórticos para permitir a normatização dos valores.⁴³

São fatores determinantes das medidas da aorta na ST: a idade⁷, a área de superfície corporal^{7;20;27} e a presença de VaAoBic^{20;27}. A dilatação da aorta ascendente pode ser definida quando seu diâmetro, corrigido pela área de superfície corporal, exceder o percentil 95th do valor encontrado em mulheres saudáveis 46,XX, nesse caso independentemente da idade.^{4;32} A dilatação da aorta tipicamente envolve a aorta ascendente, ocasionalmente estendendo-se através do arco aórtico à aorta descendente, ou no sítio prévio de CoAAo corrigida.^{7;23;24}

Valor absoluto do diâmetro da aorta: na ST a determinação do valor absoluto do diâmetro da aorta encontra problemas relacionados com a estatura e com a idade dessas pacientes, em relação aos valores encontrados na população pediátrica e adulta sadias. As pacientes com ST são mais baixas (estatura média de 143 cm) e possuem menor área de superfície corporal (ASC média de 1 m²) em relação à população feminina sadia.^{20;43} Portanto, as pacientes com ST não devem ter seus diâmetros aórticos comparados com crianças, quando a idade difere⁷, nem com adultos, pois a diferença de estatura faz com que a ASC seja bem menor entre as pacientes com ST, e subestime a frequência de dilatação se usado valores de referência para adultos. Importante salientar que o tratamento com hormônio de crescimento proporciona crescimento somático muitas vezes semelhante ao das meninas saudáveis, e talvez essa diferença no tamanho será menor no futuro.⁴³

O percentil 95th do valor absoluto do diâmetro da aorta em mulheres sadias 46,XX é 3,4 cm, valor semelhante ao encontrado pelo grupo de Matura e

colaboradores em mulheres controles.^{3;20;27} Ao ecocardiograma transtorácico e à RMA, os valores absolutos do diâmetro da raiz da aorta são semelhantes entre as pacientes com ST e as mulheres controle saudáveis.^{20;27} E parece haver correlação positiva entre o diâmetro na raiz da aorta medido pelo ecocardiograma com as realizadas pela RMA.²⁷

Embora o valor de 3,4 cm seja apenas o limite superior da normalidade para mulheres controles, quando ajustado para altura ou para ASC, ele representa dilatação aórtica significativa para as pequenas pacientes com ST, que em média são 20 cm mais baixas.^{20;27}

Sugere-se que valores absolutos do diâmetro da aorta ascendente maiores que 2,8 cm a 3,2 cm, medidos tanto pelo ecocardiograma (ao nível do ânulos da aorta) como pela RM (na origem da artéria pulmonar direita), identifiquem as pacientes com ST com diâmetros maiores do que 95% das mulheres controles sadias, e portanto, sejam considerados claramente anormais para essas pacientes.⁸ Ou seja, o percentil 95th do diâmetro absoluto da aorta ascendente na ST encontra-se entre 2,8 cm a 3,2 cm, e não 3,4 cm como nas mulheres sadias.

No estudo de Matura e colaboradores (2007) utilizando a RMA e medindo os diâmetros da aorta ascendente e descendente ao nível da origem da artéria pulmonar direita (APD), 10% das pacientes com ST excederam o valor absoluto do diâmetro da aorta de 3,4 cm; e destas, 25% apresentaram dissecação da aorta em 3 anos.³ Nesse mesmo estudo, o valor absoluto do diâmetro da aorta descendente foi menor nas pacientes com ST comparado às mulheres controles, porém após correção pela ASC, a diferença entre os grupos foi abolida.²⁰ Ou seja, o valor absoluto do diâmetro da aorta descendente, ajustado pela ASC não difere entre as pacientes com ST e à população feminina controle.

Valor absoluto do diâmetro da aorta corrigido para estatura: Ostberg e colaboradores (2004) utilizando o ecocardiograma transtorácico ajustaram os valores do diâmetro na raiz da aorta para a altura, através da fórmula: diâmetro da raiz da aorta ajustada para estatura = diâmetro da raiz da aorta medido + (1,6 – estatura) x 1,74; sendo 1,6 a média de estatura das mulheres controles e 1,74 a curva de regressão linear do diâmetro da raiz da aorta, e estatura a altura

encontrada nas mulheres com ST. Dessa maneira, e usando o critério comum para dilatação na raiz da aorta ao ecocardiograma de 3,4 cm (limite superior nas mulheres controles), os autores encontraram 16% (19/120) dilatação na raiz da aorta entre as mulheres com ST.²⁷

Diâmetro da aorta corrigido pela idade em pacientes adultos: o estudo realizado por Ostberg e colaboradores (2004) mostrou que a idade tem um efeito notável no diâmetro da aorta, mais pronunciado entre as pacientes com ST do que nas mulheres saudáveis.²⁷ Os diâmetros da aorta aumentam com a idade na população geral, e variam de acordo com o sexo. O diâmetro da aorta ascendente na população geral pode ser calculado pela fórmula $D(\text{mm}) = 31 + 0.16 \times \text{idade}$; e da descendente pela fórmula $D(\text{mm}) = 21 + 0.16 \times \text{idade}$, em pacientes adultos.

Pelo fato do tamanho corporal ser o principal fator determinante para as dimensões normais da aorta, duas estratégias têm sido propostas para circundar o problema da baixa estatura nas pacientes com ST.²⁰ São elas: a relação entre os diâmetros da aorta ascendente e aorta descendente (AoAsc/AoDesc) e o índice do tamanho da aorta.

AoAsc/AoDesc: um recurso para superar o problema da baixa estatura na ST é utilizar a relação entre diâmetro da aorta ascendente (AoAsc) e o diâmetro da aorta descendente (AoDesc), obtidos por RMA ou tomografia computadorizada, que tenta normatizar o tamanho da AoAsc (local de maior prevalência das patologias aórticas) para o tamanho corporal da própria paciente, sendo a AoDesc o referencial interno.^{3;20;32} Neste caso a AoDesc serve como parâmetro interno para a própria paciente, e considera-se anormal quando a AoAsc/AoDesc for superior a 1,5 (percentil 95th para mulheres saudáveis controle), em ambas pacientes crianças e adultas.^{7;27}

Porém esse critério assume que apenas a AoAsc é afetada pela dilatação, e que a AoDesc é normal, o que pode não ser verdadeiro na ST.³ Portanto essa relação deve ser interpretada com cautela pois é frequente o encontro de anormalidades no sítio de CoAAo que pode alterar o valor do diâmetro da AoDesc e influenciar essa relação. Além do mais, dilatação concomitante na AoAsc e AoDesc pode resultar em uma razão falsamente normal.²⁷

O primeiro estudo que avaliou a AoAsc/AoDesc foi realizado por Ostberg e colaboradores (2004) e encontrou dilatação em 33% das 100 pacientes adultas avaliadas com ST. No estudo de Matura e colaboradores (2007), a AoAsc/AoDesc foi maior entre as pacientes com ST em relação às mulheres sadias controle, presente aproximadamente 34% das pacientes. Porém essa relação não foi útil porque não incluiu muitas pacientes com valor absoluto do diâmetro da aorta acima de 3,4 cm ou índice do tamanho da aorta acima de $2,5 \text{ cm/m}^2$, e também porque não identificou uma paciente com dissecação da aorta. Apenas 3% dessas pacientes apresentaram dissecação da aorta em 3 anos.²⁰ Atualmente sugere-se não utilizar esse parâmetro para determinar dilatação aórtica nas pacientes com ST.

Índice do tamanho da aorta: pediatras geralmente ajustam os diâmetros aórticos pela área de superfície corporal usando nomogramas de Roman ou mais recentemente dados normatizados, mas isso é raramente considerado para pacientes adultos.⁴³ Os nomogramas de Roman correlacionam a ASC com o diâmetro da aorta ao nível do seio de Valsalva e da junção sinotubular. Na ST a dilatação da aorta pode ocorrer em qualquer porção da aorta ascendente, não apenas na no seio de Valsalva e na junção sinotubular.⁷ A utilização desse nomograma para identificar dilatação da AoAsc é difícil nas pacientes com ST adultas. O intervalo de confiança que compreende 95% dos diâmetros da aorta dos indivíduos adultos com mais de 40 anos é muito amplo, e esses valores significam intensa dilatação nas pequenas mulheres com ST.⁷ Quando o adulto tem tamanho de criança, evidentemente não é correto aplicar os valores absolutos do diâmetro da aorta de 5 a 6 cm determinados para a população geral para indicação de intervenção imediata.⁴³

No estudo realizado por Allen e colaboradores (1986) utilizando ecocardiograma, e no estudo de Dawson-Falk e colaboradores (1992), utilizando ecocardiograma e RM, foram avaliadas, respectivamente 28 e 40 pacientes com ST, e os diâmetros ajustados para ASC na raiz da aorta encontravam-se dentro do valor de referência, mas eram significativamente superiores ao valor encontrado na população geral.⁹

Matura e colaboradores (2007) compararam os diâmetros da AoAsc e AoDesc na origem da APD entre as mulheres com ST e as mulheres saudáveis de mesma idade, utilizando RMA. Os valores foram comparados para estatura, índice de massa corporal (IMC) e ASC. Desses três parâmetros, a melhor correlação encontrada foi entre o diâmetro da aorta e a ASC. Portanto eles normatizaram os diâmetros da aorta corrigidos pela ASC nas pacientes portadoras de ST, que é também chamado de índice do tamanho da aorta.³ Na população como um todo, o índice do tamanho da aorta parece prever com mais acurácia o risco para dissecação ou ruptura da aorta.²⁰

Nesse estudo, o percentil 95th para o índice do tamanho da aorta no grupo controle foi ao redor de 2 cm/m^2 , e 25% das pacientes com ST excederam esse percentil. Esse valor incluiu todas as pacientes com valores absolutos do diâmetro da aorta acima de 3,4 cm. Apenas 16% das pacientes do estudo tiveram dilatação da aorta quando utilizados os dois últimos critérios: índice do tamanho da aorta e AoAsc/AoDesc.³

Matura e colaboradores recomendam a utilização do índice do tamanho da aorta baseado no diâmetro da AoAsc na origem APD e na ASC para o diagnóstico de dilatação da AoAsc nas pacientes com ST. Há uma correlação muito próxima entre os diâmetros medidos pela RMA e pelo ecocardiograma nesse local, portanto, eles consideram o ecocardiograma transtorácico um método de avaliação e de monitoramento adequado se a AoAsc estiver bem visualizada³, porém a RMA tem inúmeras vantagens ao ecocardiograma.¹⁰

Para fins de rastreamento, sugere-se que o índice do tamanho da aorta no percentil 95th de 2 cm/m^2 defina a presença de dilatação na AoAsc significativa nas pacientes com ST. Esse valor leva em conta a considerável variação de tamanho nessas pacientes e identifica, aproximadamente, 24% das mulheres que devem ser profundamente investigadas, incluindo todas aquelas com valor absoluto do diâmetro da AoAsc acima de 3,4 cm. E essas pacientes necessitam de acompanhamento cardiológico rigoroso.²⁰

Se a válvula aórtica for anormal, se outra anomalia vascular estiver presente, como CoAAo ou AAT, ou se hipertensão arterial estiver presente, as

pacientes com ST estão em alto risco para complicações da aorta. Nesse caso, se o estudo inicial foi realizado pelo ecocardiograma, o próximo passo será a realização de RMA para o estudo de medidas e anomalias adicionais não visualizadas pelo ecocardiograma.²⁰

Se o valor do índice do tamanho da aorta for igual ou superior ao percentil 99th de $2,5 \text{ cm/m}^2$ é considerado dilatação aórtica extrema e, no estudo de Matura e colaboradores, foi associado a risco muito elevado de evento aórtico agudo (dissecção ou ruptura). Recomenda-se intervenção profilática imediata caso o valor absoluto do diâmetro da aorta ascendente for igual ou superior a 3,5 cm e o índice do tamanho da aorta for igual ou superior ao percentil 99th de $2,5 \text{ cm/m}$.^{2:20}

Lopez e colaboradores (2008) avaliaram através do ecocardiograma transtorácico o diâmetro da aorta na região do ânulos, da raiz da aorta (seio de Valsalva), da junção sinotubular e na AoAsc em 138 meninas com ST com menos de 18 anos, e compararam o tamanho da aorta com uma população controle de mesma idade. É o maior estudo em pacientes jovens com ST analisadas pelo ecocardiograma. A ASC foi calculada pela fórmula de Haycock: $ASC = (0,024265) \times (\text{estatura}^{0,3964}) \times (\text{peso}^{0,5378})$. Na ausência de VaAoBic, a melhor análise de regressão linear do diâmetro da raiz da aorta e ASC revelou que a transformação logarítmica de ambas variáveis proporcionou o melhor poder preditivo ($R = 0,81$) com a equação: $\log \text{ normal (raiz da aorta-cm)} = [0,435 \times \log \text{ normal (área superfície corporal-m}^2)] + 0,768$. A média de z score na população foi zero (por definição). Os diâmetros da AoAsc nas pacientes com ST foram significativamente > 0 e do arco aórtico < 0 . O valor máximo do z score foi de 6,38 ao nível da AoAsc e o valor do diâmetro absoluto máximo para todas as medidas da aorta foi de 3,1 cm ao nível da raiz da aorta. Nas pacientes com ST, dilatação da aorta foi considerada quando z score foi maior ou igual a 2.⁴⁴

Associações: os achados de dilatação da aorta são consistentes com o envolvimento do locus para um gene ou genes, provavelmente no braço curto do cromossomo X, mas são necessários mais dados para confirma essa hipótese.²⁰ Parece que a dilatação da aorta é mais comum no cariótipo 45,X. Lopez e colaboradores encontraram maior diâmetro da raiz da aorta (seio Valsalva) nas

pacientes com cariótipo 45,X versus não 45,X.^{20;44} Chalard e colaboradores (2005) encontraram dilatação em 4 pacientes das 21 estudadas; 3 delas apresentavam cariótipo 45,X e uma cariótipo mosaico. Não foi encontrada dilatação da aorta na paciente com isocromossomo.³⁹

Conforme Matura e colaboradores (2007), as variações no tamanho da aorta não parecem estar relacionadas com a presença de pescoço alado e anomalias renais.^{20;44} No entanto, esse mesmo grupo revelou que além da VaAoBic, o AAT está associado com maior diâmetro da aorta ascendente assim como maior AoAsc/AoDesc.²⁰

Fatores de risco: embora as anomalias aórticas na ST tenham sido apenas recentemente estudadas e pobremente documentadas, a importância dos fatores de risco específicos para dilatação da aorta é bem entendida.³⁹ Os fatores de risco para dilatação e dissecção da aorta na ST incluem todos os encontrados na população geral e são eles, entre outros: hipertensão arterial, VaAoBic^{30;44;48}, outras doenças da válvula aórtica e a CoAAo. Todos esses fatores são comumente encontrados na ST.^{23;44} A presença de reparo no sítio de CoAAo prediz um aumento no diâmetro da aorta descendente.²⁸

No entanto, a ST por si só é preditora de maior diâmetro da aorta em relação à população controle saudável ao nível do seio de Valsalva, da junção sinotubular e da AoAsc, mesmo na ausência de outros fatores de risco.⁴⁴ Exceto pela história de linfedema congênito presente ao nascimento, Lanzarini e colaboradores não encontraram associação entre dilatação da raiz da aorta com os fatores de risco para doença aórtica.³²

Idade: a dilatação da aorta parece ter prevalência semelhante entre meninas e mulheres adultas com ST.⁴³ A idade não parece afetar as características e evolução da doença aórtica na ST.³² Porém, Ostberg e colaboradores mostraram associação significativa da idade com as medidas da aorta em um grande grupo de pacientes com ST.²⁷

Linfedema congênito ao nascimento: a presença de linfedema ao nascimento foi a única variável clínica com diferente distribuição entre os grupos com e sem dilatação da aorta das 78 pacientes com ST avaliadas por Lanzarini e

colaboradores, ocorrendo mais freqüentemente no grupo com dilatação da aorta. O fato do aumento da aorta proximal ser mais comum em pacientes com linfedema congênito sugere que ambos os fenômenos possam estar associados com defeitos nos vasos linfáticos. A obstrução linfática localizada centralmente pode contribuir para as malformações cardiovasculares e enfraquecer a resistência do colágeno na parede da aorta.³²

Válvula aórtica bicúspide: o fator mais importante na determinação do diâmetro da AoAsc na ST é a presença ou ausência de VaAoBic. Na população geral, a VaAoBic está associada com maior diâmetro da aorta proximal, especialmente da AoAsc, mesmo com o funcionamento normal da válvula. O mesmo é verdadeiro na ST, com diâmetros da AoAsc significativamente maiores naquelas com VaAoBic versus válvula aórtica tricúspide.⁴³ Essas pacientes representam um grupo de alto risco para dissecação da aorta, e devem ser acompanhadas e direcionadas ao cardiologista.²³ A presença de VaAoBic ou CoAAo aumenta a susceptibilidade mais do que a usual para dissecação da aorta entre as pacientes com ST.⁴⁹

Sachdev e colaboradores (2008) encontraram dilatação da AoAsc em 25% das pacientes com VaAoBic e em 5% das pacientes com válvula aórtica tricúspide, tanto no seio de Valsalva como na junção sinotubular.⁴ No estudo de Lopez e colaboradores (2008) a presença de VaAoBic predisse maior tamanho da aorta proximal nos 4 níveis medidos (porção do ânulos, seio de Valsalva, na junção sinotubular e na porção tubular da AoAsc).⁴⁴ A presença de VaAoBic não está associada com dilatação da AoDesc.²⁸

No entanto, há dilatação da aorta em um número significativo de meninas e mulheres com ST com válvula aórtica tricúspide.⁴³ Para Bondy (2008) a alta prevalência de dilatação da AoAsc na ST não é explicada pela alta prevalência de VaAoBic, pois a dilatação da AoAsc está presente com a mesma freqüência nas pacientes com válvula aórtica tricúspide quando excluída da análise as pacientes com VaAoBic.³

Aortopatia generalizada: a vasculopatia generalizada na ST pode ser uma explicação plausível para dilatação da aorta. Ela é caracterizada por dilatação

arterial, espessamento da parede dos vasos (redução da distensibilidade da aorta e outros vasos) e anormalidade na propagação da onda de pulso, embora os mecanismos moleculares ou genéticos para essas observações ainda não tenham sido esclarecidos.^{3;44}

A dilatação da aorta na ST pode representar ou ser similar à uma doença hereditária do tecido conjuntivo²³, mesmo na ausência de fatores de risco tais como CoAAo, VaAoBic, estenose severa da válvula aórtica e hipertensão arterial.³⁹ Suportam essa hipótese a presença precoce de necrose cística da média que aumenta o risco de dissecação da aorta.^{1;46;36} e redução do compliance aórtico²⁰ e o aumento da friabilidade vascular. Porém não são encontrados outros achados de doença do tecido conjuntivo como a hiperelasticidade.^{3;44}

Recentes estudos sugerem que a aortopatia da síndrome de Marfan e de Loeys-Dietz envolve anormalidades num caminho genético-molecular comum, por anormalidades no caminho da citocina TGF- β , que causa espessamento e enfraquecimento da parede da aorta. Porém o papel desse fator na dilatação da aorta na ST ainda é desconhecido. Os componentes estruturais e bioquímicos da aortopatia na ST necessitam ser caracterizados pois a doença da aorta nessas outras doenças do tecido conjuntivo parece ter história natural diferente.⁴⁴

Hipertensão arterial: Interessantemente em muitos estudos recentes é encontrada pouca ou nenhuma correlação entre a pressão arterial e o diâmetro da aorta ou dilatação da aorta na ST.⁴³ O estudo realizado por Ostberg e colaboradores (2004) mostrou uma associação positiva entre o diâmetro da raiz da aorta e a massa muscular ventricular, principalmente na presença de hipertensão arterial, mesmo na ausência de VaAoBic.²⁷

No estudo de Matura e colaboradores (2007) a pressão arterial sistólica e diastólica não tiveram relação com os diâmetros da aorta, assim como no estudo de Lopez e colaboradores (2008).^{20;44} Lanzarini e colaboradores também não encontraram relação entre a presença de hipertensão arterial e dilatação da aorta, e enfatizam que foi infreqüente o encontro de hipertensão não controlada.³²

Esses estudos têm mais de 80 participantes, em contraste com os pequenos estudos iniciais de 38 pacientes que reportavam a hipertensão arterial

como o principal fator de risco para dilatação da aorta na ST. Provavelmente a razão da discrepância está no fato de que, nos primeiros estudos, muitas pacientes apresentavam hipertensão de longa duração e não adequadamente tratada, enquanto as pacientes dos trabalhos atuais geralmente apresentam a pressão arterial bem controlada.⁴³

Gestação: há evidências do aumento do risco de dissecção da aorta durante a gestação. A recomendação é de realizar rastreamento para anormalidades cardíacas, especialmente dilatação da aorta, em mulheres com ST que pretendem participar de programas para fertilização, como o de doação de óvulos.²³ A presença de dilatação da aorta é uma contra-indicação relativa para gestação. E as mulheres que engravidam apresentam aumento do risco para dissecção da aorta, necessitando de monitorização contínua por especialista durante a gestação e no período pós-parto.³

Hormônio de crescimento (GH): Jochem van den Berg e colaboradores (2006) avaliaram através da RM 37 pacientes com ST após no mínimo 6 meses do término do uso de GH em três diferentes doses, e compararam os valores com meninas controles. Dilatação da AoAsc foi encontrada em 30% das pacientes (valores ± 2 desvio padrão DP em controles) e em 49% das pacientes quando utilizado o critério do índice do tamanho da aorta. A AoAsc/AoDesc $> 1,5$ foi encontrada em 35% das pacientes. Eles também notaram que a dilatação da aorta não está limitada à raiz ou à AoAsc, mas presente em toda extensão da aorta torácica. As anormalidades foram mais proeminentes nas pacientes que receberam menor dose de GH.³⁸

Lanzarini e colaboradores (2007) analisaram 78 meninas com ST, sendo que 59% delas tinham usado GH mas seu uso não teve relação com a dilatação da aorta.³²

O estudo de Lopez e colaboradores (2008) encontrou que o tratamento com GH foi preditor independente de maior diâmetro na região do ânulos da aorta entre as pacientes com ST analisadas pelo ecocardiograma transtorácico, mas não nos outros níveis da aorta. O significado desse achado é desconhecido. Estudos recentes demonstram que o tratamento com hormônio de crescimento não tem

efeito no diâmetro da aorta e no tamanho do ventrículo esquerdo quando os dados são ajustados para estatura ou ASC. E de fato um estudo demonstra que seu uso pode ter efeito benéfico na complacência dos vasos sanguíneos.⁴⁴

Exames de imagem: o ecocardiograma pode ser insuficiente para visualizar e determinar as medidas na raiz da aorta, pois ele tem limitações bem conhecidas para a avaliação da aorta torácica. Provavelmente em estudos prévios a dilatação da AoAsc sempre foi subestimada pois eles empregavam apenas o ecocardiograma como método de investigação de dilatação da aorta. A maioria das dilatações da aorta é diagnosticada pela RM.¹ Quando utilizada a RM, ela visualiza toda a aorta e permite quantificar o sítio e o grau de dilatação.⁴⁶ Se as medidas iniciais foram realizadas pelo ecocardiograma e identificaram dilatação da aorta, um estudo com RM deve ser realizado para medidas adicionais e detecção das anormalidades aórticas não visíveis pelo ecocardiograma transtorácico.³

Grau de dilatação: Lin e colaboradores (1998) avaliaram 15 pacientes com ST e determinaram a severidade da dilatação da aorta pelo ecocardiograma baseado na seguinte definição: dilatação leve se o diâmetro na raiz da aorta é igual ou excedia menos de 8 mm do percentil 98th para superfície corporal; dilatação severa os casos associados com dissecação ou com necessidade de correção cirúrgica; dilatação moderada foi usado arbitrariamente entre essas duas categorias. O diâmetro da aorta foi medido no ânulos ou no seio de Valsalva.²³

Taxa de dilatação: Uma questão importante é o quanto a dilatação da aorta é progressiva na ST. Estudos prospectivos são necessários mas sugere-se que dilatação rapidamente progressiva não seja uma característica comum da doença da aorta na ST.^{32;43}

Lanzarini e colaboradores (2007) realizaram estudo longitudinal com objetivo de determinar a prevalência e a evolução da dilatação da aorta proximal através do ecocardiograma transtorácico, num período de 37 meses, em 78 pacientes com ST com média de idade de 21,5 anos. Esses autores definiram dilatação de acordo com os nomogramas de Roman; e mostraram pela primeira vez que pelo menos num período médio de acompanhamento, as dimensões da aorta torácica proximal tiveram um aumento significativamente mas pequeno,

demonstrado por mínima mudança anual nos diâmetros da aorta. Essas mudanças provavelmente não possuem relevância clínica pois nenhuma paciente sem dilatação recebeu diagnóstico de dilatação da aorta nesse período. Os autores mostraram que houve mudança significativa das dimensões na raiz da aorta e na junção sinotubular, mas não na porção tubular da aorta ascendente. Esses resultados foram semelhantes entre as pacientes com 18 anos ou mais velhas e naquelas com menos de 18 anos, assim como nas que apresentavam ou não dilatação da raiz da aorta no ecocardiograma inicial. No entanto, essas mudanças foram mínimas e sem relevância clínica. Os resultados desse trabalho dão a idéia de que as dimensões da aorta proximal não mudam rapidamente nas pacientes com ST durante um período médio de tempo. Esses autores sugerem que o ecocardiograma bidimensional é um método seguro, exequível na avaliação da aorta torácica, e que deve ser realizado a cada 2 a 3 anos nas pacientes sem história prévia de dilatação da raiz da aorta e anualmente nas com dilatação.³²

Tratamento: para fins clínicos, na síndrome de Marfan e na síndrome de Loeys-Dietz, o diâmetro absoluto da raiz da aorta entre 4,5 a 5 cm (medido no seio de Valsalva) ou aumento maior que 0,5 cm ao ano são parâmetros determinantes de intervenção cirúrgica e prevenção de deterioração futura. Os pacientes com síndrome de Marfan apresentam patologia focal envolvendo principalmente a raiz da aorta acompanhada de disfunção da válvula aórtica, especialmente a insuficiência. Em indivíduos não sindrômicos com VaAoBic, a dilatação da aorta está localizada na raiz da aorta e na AoAsc.⁴³

Atualmente sugere-se a determinação do índice do tamanho da aorta o método de escolha para rastreamento de dilatação da AoAsc nas pacientes com ST. Valor superior a 2,0 cm/m² indica dilatação da aorta. Esse valor leva em conta a variação de tamanho da estatura considerável nessas pacientes e identifica as mulheres com ST que devem receber avaliação cardiovascular adicional. Se válvula aórtica for bicúspide ou uma outra anomalia vascular estiver presente, como AAT ou CoAAo, ou se as pacientes apresentarem hipertensão arterial, há um considerável risco para as complicações aórticas.²⁰

Não há recomendações baseadas em evidências para o tratamento das pacientes com ST com dilatação da aorta.²⁰ Ainda é necessário determinar quais valores do diâmetro da aorta são preocupantes, colocam as pacientes em risco para dissecação da aorta e indicam procedimento à curto prazo.^{20;43;44} Quando recomendar intervenção cirúrgica eletiva para o tratamento da dilatação da aorta é a questão mais problemática na ST, pois não se sabe se o desfecho será tão bom quanto é na síndrome de Marfan e nas outras síndromes.³ Parece que o grupo de pacientes com ST com diâmetro da aorta ajustado para $ASC \geq 2,5 \text{ cm/m}^2$ ou valor absoluto do diâmetro da aorta $\geq 3,5 \text{ cm}$ apresentam o maior risco para dissecação da aorta. É necessário estabelecer se cirurgia profilática reduz a incidência de dissecação e ruptura, e se o tratamento com β -bloqueadores ou inibidores da enzima de angiotensina previnem ou retardam a dilatação nessas pacientes.²⁰

Na falta destes dados parece útil reproduzir às pacientes com ST as experiências de tratamento vitoriosos nos pacientes com síndrome de Marfan. Dilatação na AoAsc claramente prediz dissecação da aorta, e tratamento com antagonistas β -adrenérgicos (β -bloqueadores) reduzem a taxa de dilatação nessa síndrome. Mais recentemente, a interrupção da sinalização via inibição da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas do receptor tipo 1 de angiotensina têm demonstrado resultados promissores na reversão da vasculopatia em camundongos e nos pacientes com síndrome de Marfan e Loeys-Dietz. Manejos adicionais na síndrome de Marfan incluem a restrição da atividade física, realização frequente de exames de imagem cardiovascular, e reparo cirúrgico quando o diâmetro da aorta excede 5 cm. Aplicar lições de outras desordens vasculares para a ST pode não ser o ideal, mas parece que várias doenças com origens genéticas diferentes podem culminar em uma patologia aórtica comum que responde a tratamentos semelhantes. O uso de β -bloqueadores na ST pode ser particularmente apropriado porque é um tratamento relativamente benigno, e porque a taquicardia de repouso é comum nessa síndrome.^{8;20} Até o momento desconhece-se se o tratamento com β -bloqueadores ou bloqueadores do receptor de angiotensina II irão inibir a dilatação da aorta na ST assim como eles fazem nas outras síndromes. Como esses tratamentos geralmente são benignos e

podem reduzir o risco para doença coronariana arterial, eles são uma indicação de tratamento aceitável.³ Além disso, o controle agressivo da pressão arterial, a monitorização frequente por exames de imagem e a orientação quanto à atividade física para as pacientes com dilatação da aorta são medidas racionais.^{8;20} Exercícios físicos extremos devem ser evitados pelas pacientes com aumento significativo do diâmetro da aorta.⁸

Ostberg e colaboradores (2004) mostram que as informações das imagens da aorta obtidas pelo ecocardiograma e pela RM são complementares. Para esses autores, idealmente, todas as mulheres com ST deveriam ter imagem cardiovascular rotineiramente avaliada por ambas as técnicas, e certamente o ecocardiograma deveria ser universal. Aceitando que a RM não estaria disponível para todas as mulheres com ST, um caminho prático seria rastrear subgrupos com alto risco, tais como as pacientes com VaAoBic, planejamento de doação de óvulos ou naquelas onde a imagem pelo ecocardiograma foi insatisfatória.²⁷

Monitoramento dos diâmetros da aórtica deve ser realizado regularmente, mesmo se o primeiro exame for normal. De fato, os mecanismos fisiopatológicos da doença podem ser lentamente progressivos. Na opinião de Chalard e colaboradores (2005) a RM é a modalidade de exame mais apropriada para avaliação completa da aorta torácica. Medidas acuradas dos diâmetros da aorta podem ser obtidas em aproximadamente 15 minutos, e nem sempre é necessário sedação ou administração de contraste. Esses autores sugerem que a ressonância seja repetida a cada 2 anos na tentativa de estabelecer diagnóstico de dilatação da aorta o mais precocemente possível e eventualmente propor reparo cirúrgico antes da ruptura.³⁹

Lanzarini e colaboradores (2007) consideram o ecocardiograma transtorácico bidimensional uma ferramenta útil não invasiva para rastreamento de doença da aorta torácica em pacientes com ST. Esses autores sugerem que as pacientes com dilatação da raiz da aorta repitam o ecocardiograma anualmente e, as pacientes com dimensões consideradas normais para raiz da aorta, a cada 2 a 3 anos.³²

Bondy (2008) sugere que se o ecocardiograma não for satisfatório, RM cardíaca ou tomografia computadorizada pode visualizar bem a válvula aórtica e AoAsc e proporcionar informações adicionais importantes sobre as pequenas artérias assim como da porção distal do arco aórtico e da AoDesc. A autora recomenda que todas as pacientes com ST realizem RM cardíaca em qualquer idade quando o estudo possa ser realizado sem sedação; ou com sedação nos casos em que essa técnica é necessária.³ No mesmo ano, Bondy (2008) afirma que todas as pacientes jovens com ST necessitam de avaliação por RM cardíaca.⁴³ Para as pacientes adultas normotensas sem doença cardiovascular de base, a autora recomenda reavaliação das dimensões aórtica a cada 5 a 10 anos. Para as pacientes com doença cardiovascular, as recomendações variam caso a caso. As pacientes adultas hipertensas requerem monitorização para dilatação aórtica. O uso de braceletes com informações a respeito do risco de doença aórtica deve ser incentivado às pacientes com aumento do risco para complicações aórticas, como as com VaAoBic, CoAAo, e ou hipertensão arterial. Se gestação está sendo considerada, avaliação cardiovascular deve incluir RM da aorta.³

Bondy (2008) fornece as seguintes recomendações às pacientes com ST com anomalias ou dilatação na aorta: monitoramento frequente com cardiologista; educação dos familiares e das pacientes sobre os sinais e sintomas de dissecção aórtica; identificação com alerta; precaução para gestação; controle da pressão arterial; e triagem para tratamento com β -bloqueadores versus antagonistas da angiotensina. Para as pacientes com dilatação aórtica e doença da válvula aórtica significativa, substituição da válvula deve ser considerada.⁴³

Dissecção da aorta

Uma das conseqüências mais sérias e preocupantes da doença cardiovascular congênita na ST é a dissecção aórtica. A real incidência dessa complicação funesta é desconhecida, mas registros sugerem que esse evento afeta 1% a 2% das pacientes com ST⁵, geralmente em idade mais jovem do que a população feminina geral (30 anos versus 67 anos de idade).^{11;44} No entanto, nos últimos anos tem sido reportada uma alta freqüência de dissecção da aorta nas

pacientes com ST³⁸ e a dissecção ou ruptura da aorta são responsáveis por 2% a 8% das mortes ocorridas nas pacientes com essa síndrome.^{27;32}

Prevalência da dissecção: dissecção da aorta torácica na população geral é um diagnóstico relativamente raro com aproximadamente 2000 novos casos reportados anualmente nos Estados Unidos. Um recente estudo epidemiológico identificou uma incidência aproximada de 9 casos/100.000 mulheres/ano. As mulheres apresentam o diagnóstico ao redor dos 70 anos.²⁰

Lin e colaboradores (1998) baseados em um questionário aos membros da sociedade americana de ST e revisão da literatura, calcularam uma prevalência de 1,5% para dilatação ou dissecção da aorta em crianças e mulheres com ST, mas essa porcentagem foi criticada por eles mesmos como conservadora e imperfeita.^{23;36} Essa prevalência não seria diferente da encontrada na população geral, especialmente a de mulheres jovens, onde aneurisma ou dissecção da aorta são extremamente raros, e o que eles encontraram entre as pacientes com ST marcadamente desviou-se da normalidade.²³

Sybert (1998) revisou 244 mulheres com ST e dissecção da aorta ocorreu em 1,2% das pacientes que apresentavam CoAAo, trauma, hipertensão crônica e obesidade. A autora salientou que o risco para dissecção da aorta parecia ser pequeno na ausência de malformações estrutural cardíaca e hipertensão arterial.⁹

Gravholt e colaboradores (2006) realizaram o maior estudo epidemiológico sobre mortalidade e morbidade em ST na Dinamarca, e incluíram dados de 781 mulheres vivas e 69 falecidas com ST, durante os anos de 1973 a 2006. Apesar do baixo número de pacientes no grupo pediátrico e de mortes por ruptura da aorta, nesse estudo com objetivo de avaliar a ocorrência de dissecção da aorta em todas as pacientes da Dinamarca foi estimado que 1,4 em 100 mulheres com ST irão sofrer de dissecção da aorta durante suas vidas. A idade média do episódio foi aos 35 anos.³⁷ Dissecção da aorta tem uma taxa de incidência de 78 casos/100.000/ano mulheres com ST versus menos de 1 caso para cada 100.000/ano mulheres da população geral com mesma idade, entre 30 e 40 anos.²⁰ Os autores acreditam que essa estimativa é conservadora e que a real ocorrência de dissecção da aorta é subestimada, pois nem todos os casos são

registrados.³⁷ Gravholt e colaboradores estimaram uma taxa geral de 40 casos de dissecção para cada 100.000/ano pacientes com ST com base nos registros da Dinamarca, no entanto eles incluíram crianças com baixo risco.^{20;37} Carlson e colaboradores (2007) consideraram que a dissecção da aorta é um evento raro na ST porém catastrófico ocorrendo em 1,4% das pacientes.⁵⁰

Matura e colaboradores (2007) encontraram 3 casos de dissecção da aorta em 486 pacientes-anos de observação com ST, em três anos de acompanhamento, uma prevalência de 3% de dissecção da aorta nas pacientes com ST, equivalente a incidência de 618 casos por 100.000 mulheres/ano, sugerindo um risco relativo 100 vezes maior a encontrada na população geral feminina, que geralmente é acometida na década de 80, em contraste com a idade jovem das pacientes com ST.^{43;20} Entre as mulheres com ST com VaAoBic, a incidência de dissecção da aorta é aproximadamente 1600/100.000/ano.⁴³

Bolar e colaboradores (2008), no primeiro estudo que avaliou detalhadamente a segurança do uso de GH em todas as 5220 pacientes com ST pertencentes ao banco de dados americano do National Cooperative Growth, estimaram a ocorrência de dissecção ou ruptura da aorta em aproximadamente 19/100.000/ano pacientes com ST, que é consistente com os cálculos da Dinamarca e por Lin para a faixa etária.³⁶

Karnis e colaboradores (2003) encontraram uma incidência de 2% de dissecção da aorta nas pacientes com ST grávidas, isto é, uma incidência de 2000/100.000/ano nas pacientes com ST grávidas.²⁰

Idade da dissecção: o achado mais intrigante é a idade jovem em que a dissecção da aorta ocorre na ST, ao redor dos 35 anos. Os extremos de idade na população geral variam dos 50 aos 80 anos.³⁷ A dissecção é mais comum nos homens (proporção 2 homens para 1 mulher) com média de idade de 60 anos, e nas mulheres dos 68 aos 77 anos.^{20;37;50}

No estudo de Gravholt e colaboradores (2006) a média de idade do início da dissecção da aorta foi aos 35 anos, variando de 18 a 61 anos.^{23;37;43} Os autores calcularam uma estimativa bruta da incidência de dissecção da aorta na ST. Em toda a população da Dinamarca com ST a dissecção da aorta ocorreu em 11 das

783 mulheres, ou em 1,4 de cada 100 mulheres com ST, independente da idade. Em relação à idade, a incidência anual projetada para dissecção da aorta na ST entre as pacientes da Dinamarca é: 14 casos/100.000/ano nas pacientes entre zero e 19 anos; 73 casos/100.000/ano entre 20 e 29 anos; 78 casos/100.000/ano entre 30 e 39 anos e 50/100.000/ano nas pacientes com mais de 40 anos.³⁷ De acordo com os relatos da Dinamarca o maior risco para dissecção da aorta está nas mulheres adultas entre 20 e 40 anos, idades em que se encontraram 56% dos casos.^{37;43}

A média de idade para dissecção da aorta na ST é aos 30 anos para Carlson.⁴³ Na revisão da literatura realizada por Carlson e colaboradores (2007) foram encontrados 85 casos de dissecção da aorta entre os anos de 1961 a 2006, a idade da dissecção variou dos 4 anos até 64 anos, e metade das pacientes tinham menos de 30 anos.⁵⁰ Dissecção da aorta nesta idade é vista apenas em pacientes com desordem no tecido conjuntivo, com na síndrome de Marfan e na síndrome de Ehlers-Danlos.³⁷

Aproximadamente 100% dos casos pediátricos (<20 anos) de dissecção da aorta apresentam alguma doença cardiovascular congênita estrutural, e cerca de 10% das pacientes adultas que morreram por dissecção da aorta não apresentam evidência à autópsia de defeitos estruturais.⁴³ De uma forma geral acha-se até que essas incidências são subestimadas e que provavelmente a frequência é maior pois muitos casos de dissecção sem óbito não foram incluídos nos estudos.³⁷

Local: os locais anatômicos reportados onde a dissecção da aorta foi encontrada são a raiz da aorta, a AoAsc, o arco transversal e a AoDesc, sugerindo que toda a aorta está em risco de dissecção.¹¹ Em cerca de 2/3 dos casos a dissecção ocorre na AoAsc (Stanford tipo A) e 1/3 na aorta descendente.^{3;20;43} Há poucos casos reportados de dissecção tipo B, ocorrendo em pacientes com CoAAo pós-cirúrgica ou intervenção endovascular.³ Gravholt e colaboradores (2006) conseguiram determinar dissecção Stanford tipo A em 6 dos 18 casos de dissecção; e Stanford tipo B em 3. Nos outros casos não foi possível determinar o local pois os registros estavam incompletos.³⁷ Lin e colaboradores (1998)

relataram uma paciente com ectasia isolada da aorta abdominal e dissecção sem envolvimento da aorta torácica ascendente e descendente.²³

Na revisão da literatura de 85 casos de dissecção da aorta realizada por Carlson e colaboradores (2007), cerca de 55% das dissecções ocorreram na aorta proximal, 23% na aorta distal e em 3 casos ambas a aorta ascendente e descendente estavam envolvidas.⁵⁰

Associações: a maioria dos relatos de dissecção da aorta são nas pacientes com cariótipo 45,X, cariótipo freqüentemente associado com anomalias no desenvolvimento como linfedema, VaAoBic e CoAAo.⁴³ No estudo de Gravholt e colaboradores (2006), 66% das pacientes que apresentaram dissecção da aorta possuíam o cariótipo 45,X, mais do que os 50% esperado para a população geral de ST; e duas pacientes das 18 o cariótipo era 45,X/46,XY, concordando com os achados de Gotzche e Sybert que reportam elevado risco para MCVV nesse cariótipo.³⁷

Clinicamente, pescoço alado e outros sinais de linfedema fetal como tórax em escudo são mais comuns nas pacientes com doença cardiovascular congênita, dilatação e dissecção da aorta.⁴³

Fatores de risco: a evidência de dissecção e ruptura da aorta provêm de estudos de relatos de casos ou de registros de levantamento de dados onde os parâmetros aórticos pré-mórbidos não estão inteiramente disponíveis.²⁰ Não há estudos prospectivos que avaliem os fatores de risco para dissecção da aorta na ST, mas as análises retrospectivas indicam que as pacientes com ST apresentam uma tempestade perfeita de múltiplos fatores de risco para a ocorrência de dissecção da aorta.⁵ Revisões até o ano de 2004 encontraram mais de 80 casos relatados de dissecção da aorta nas pacientes com ST, e em 93% dessas pacientes alguns dos fatores de risco estavam presentes.⁶

Os dados disponíveis demonstram que na maioria (89%) dos casos de dissecção da aorta pelo menos um fator de risco conhecido está presente.⁵⁰ Os principais fatores de risco ou preditores de dissecção da aorta na ST são os mesmos considerados para a população cariotipicamente normal: a hipertensão arterial, a VaAoBic^{5;9;11;20;24;36;43}, presente em aproximadamente 80% a 90% dos

casos⁴⁴ e CoAAo⁵⁰ Porém, na população geral, a dissecção da aorta ocorre em idade mais avançada.³

A maioria das pacientes com ST que sofrem dissecção da aorta apresenta doença cardiovascular congênita de base, especialmente VaAoBic e CoAAo. Salienta-se mais uma vez a alta incidência de dissecção da aorta entre as pacientes com ST com VaAoBic (1600/100.000/ano).⁴³ Trauma e trauma iatrogênico também são considerados fatores de risco para dissecção da aorta.³⁷

A prevalência de hipertensão arterial está claramente aumentada tanto nas meninas como nas mulheres com ST. No entanto não há uma correlação convincente entre a elevação da pressão arterial e dissecção nessa síndrome. Na literatura a hipertensão arterial estava presente em 40% a 50% dos casos de dissecção da aorta, e geralmente a hipertensão era leve.⁴³ Mesmo assim a hipertensão arterial pode ser o fator de risco para dissecção e dilatação da aorta mais fácil de ser tratado⁸. No levantamento sobre dissecção da aorta realizado por Gravholt e colaboradores (2006), hipertensão arterial estava presente em 1/3 dos casos (em 4 de 18 pacientes) e, para esses autores, a hipertensão arterial foi o fator de risco mais consistente.³⁷ No entanto, uma revisão mostra que as pacientes que sofreram dissecção da aorta 50% das pacientes tinham diagnóstico de hipertensão arterial, mas a outra metade não.⁴³

Na maioria dos casos a dissecção da aorta parece ser precedida por dilatação da aorta.³⁷ Não se sabe, até o momento, qual dilatação da raiz da aorta é preditora de dissecção iminente, mas por analogia à síndrome de Marfan, sua presença é considerada um sinal de ameaça para esse evento.⁵ As pacientes com dilatação nesse local apresentam risco de 90% para dissecção da aorta.²⁴ A dilatação das grandes artérias também pode contribuir para dissecção da aorta, embora não se saiba por qual mecanismo.³⁷

Há, recentemente, um aumento no número de pacientes com ST que engravidam via reprodução assistida.⁴³ Devido às mudanças associadas com a gestação na pressão arterial, e aumento do débito cardíaco e em tantos outros fatores, o risco para dissecção da aorta pode aumentar.³⁷ Uma alta taxa de complicações maternas é descrita, como eclâmpsia e morte por dissecção ou

ruptura da aorta, em 2% das pacientes com ST. A maioria dessas mulheres não sabia se era portadora de doença cardiovascular congênita e não foi realizado rastreamento cardíaco antes do início do tratamento de fertilização.⁴³ Na revisão de Carlson e colaboradores (2007) 86% das pacientes submetidas à terapia de reprodução assistida morreram por dissecação da aorta durante a gestação, sugerindo que a gravidez seja o principal fator de risco para dissecação da aorta na ST.⁵⁰ Nos dados de Gravholt e colaboradores (2006), das 18 pacientes com ST que sofreram dissecação da aorta, uma encontrava-se no sétimo mês de gestação e a outra no período pós-parto.³⁷ Outra revisão da literatura encontrou 7 em 85 casos de dissecação da aorta relacionados à gestação.⁴³

Embora sem evidência direta, uma alteração primária própria das pacientes com ST na composição da parede da aorta, cria certa vulnerabilidade e fraqueza da parede aumentando o risco para dilatação, dissecação e ruptura da aorta.^{50;51} Essa alteração primária na parede da aorta é sugerida pelos poucos casos descritos de dissecação da aorta sem a presença desses fatores de risco estabelecidos, aumentando a possibilidade de que uma vasculopatia própria da ST predisponha as pacientes à dissecação.^{8;37} Em outras palavras, ST por si só é um fator de risco para dissecação da aorta.⁵⁰ Sybert (1997) relata que 10% das pacientes com ST não apresentam fatores de risco para dissecação da aorta, Gravholt (2006) reportam que 25%, e Bondy (2008) considera que entre 10% a 25% das pacientes com ST não possuem fatores de risco para dissecação a não ser ter síndrome Turner.^{3;11;20;37;50} Pode ser que a ausência de fatores de risco seja por avaliação inadequada das pacientes ou por registros pobremente documentados.⁵⁰

Apresentação clínica e manejo inicial: muitas pacientes com ST podem ter sintomas no momento da dissecação da aorta.²³ A dissecação geralmente é um evento agudo associado com dor torácica⁴³, opressão no peito³⁷ dor no pescoço ou nas costas, e geralmente envolvem ruptura proximal com hemopericárdio e tamponamento cardíaco.⁴³ Dor torácica e dispnéia na apresentação inicial podem ser erroneamente interpretadas como uma outra condição não catastrófica tal como pneumonia ou gastroenterite.^{23;37} A dissecação da aorta na ST é comumente

fatal, e muitas vezes esse diagnóstico simplesmente não é considerado em meninas jovens com dor torácica, impedindo que o diagnóstico seja realizado em tempo hábil.⁴³

Raio-X de tórax e ecocardiograma usualmente são as modalidades utilizadas na investigação inicial, mas a tomografia computadorizada e a RM proporcionam imagens superiores ao ecocardiograma nessas mulheres com ST sem janela acústica adequada.^{23;37} A RM do coração e dos grandes vasos parece ser o melhor exame.³⁷

Histopatologia e patologia: na histopatologia da aorta envolvida na dissecação de pacientes com ST tem sido encontrada necrose cística da média em cerca da metade dos casos onde a patologia estava disponível, mas estudos moleculares da fibrilas de elastina, e o número e vitalidade de células musculares lisas ainda não foram documentados.⁴³ Isso sugere que embora geneticamente diferentes, a ST, a síndrome de Marfan e pacientes com VaAoBic não sindrômica apresentam, em comum, a necrose cística da média.⁵⁰

Gravholt e colaboradores (2006) descreveram necrose cística da média em alguns casos de dissecação da aorta, mas não há até o momento anormalidades bioquímicas ou genéticas conhecidas. Esse mesmo grupo encontrou na análise bioquímica das amostras da aorta dissecadas uma distribuição diferente entre os tipos de colágeno I e III, com uma tendência ao colágeno tipo I em 61,5%, e tipo III em 38,%; enquanto nos indivíduos saudáveis essa distribuição é 30% colágeno tipo I e 70% colágeno tipo III.³⁷

Ostberg e colaboradores (2005) recentemente documentaram espessamento das camadas íntima e média da aorta e dilatação difusa da vasculatura, incluindo a aorta, nas pacientes com ST. Esses achados patológicos são encontrados em outras aortopatias, como na síndrome de Marfan, e contrariam a visão atual que o aumento do estresse do fluxo sanguíneo na parede da aorta produziria “afinamento” na parede da aorta.⁵⁰

Outras observações sugerem que alterações no sinal de tradução do FGT - β levariam ao enfraquecimento da parede da aorta. Esses estudos reportam uma variedade de doenças da aorta com uma constelação de achados, incluindo

espessamente da parede da aorta, upregulation do TGF- β e proliferação de proteínas da matriz. Na ST sugere-se que o espessamento na parede da aorta seja uma alteração com upregulation da sinalização do TGF- β .⁵⁰

Dilatação e risco de dissecação: muito pouco se sabe a respeito dos pródromos da dissecação da aorta na ST. Por exemplo, é completamente desconhecido se dissecação da aorta é precedida por dilatação progressiva da raiz da aorta como acontece na síndrome de Marfan. Além do mais, nos casos mais recentemente relatados, o valor absoluto do diâmetro da aorta nas pacientes que sofreram dissecação da aorta é inferior a 4 cm, um valor que muitos cardiologistas não iriam considerar ser um risco iminente para dissecação.⁵⁰

A dilatação da AoAsc é um preditor de evento aórtico agudo. Valores do diâmetro da AoAsc de 5,5 cm para a população geral e de 5 cm para os pacientes com síndrome de Marfan são utilizados para guiar intervenção profilática de reparo ou estabilização do segmento aneurismático. No entanto, as mulheres têm um risco maior de dissecação ou ruptura da aorta e intervenções têm sido propostas já em valores menores como diâmetro da aorta ascendente menor de 4,5 cm.²⁰ Determinar o grau de dilatação da aorta em pacientes com ST pode ser difícil porque o diâmetro é positivamente correlacionado com a estatura, e então são esperados que os valores normais nas mulheres com ST com baixa estatura sejam mais baixos do que nas mulheres saudáveis de mesma idade.⁵

Matura e colaboradores (2007) realizaram o primeiro estudo prospectivo avaliando o diâmetro da aorta e a incidência de dissecação em 166 pacientes com ST, através da RM. Aproximadamente 10% das mulheres com ST apresentavam o diâmetro absoluto da AoAsc acima do percentil 95th, ou seja, acima de 3,4 cm. Nessa série, 3 pacientes que apresentaram dissecação da aorta o diâmetro da AoAsc estava entre 3,7 cm e 4,8 cm. Nessa mesma série, 24% das mulheres apresentavam índice do tamanho da aorta acima do percentil 95th de 2 cm/m² para mulheres saudáveis. Esse grupo incluiu todas as pacientes com diâmetro absoluto da AoAsc acima de 3,4 cm. A AoAsc/AoDesc não foi muito útil. Cerca de 50% das mulheres com ST apresentaram a relação superior a 1,5, mas essa classificação não incluiu muitas pacientes com diâmetro absoluto da aorta

ascendente superior a 3,4 cm ou o índice do tamanho da aorta superior a 2,5 cm/m² e, não enquadrou uma paciente com dissecção da aorta.²⁰

Em resumo, nesse estudo, 25% das mulheres com diâmetro absoluto da AoAsc maior de 3,5 cm e 33% das mulheres com índice do tamanho da aorta superior a 2,5 cm/m² apresentaram dissecção da aorta em 3 anos de acompanhamento. Apenas 3% das pacientes com a AoAsc/AoDesc superior a 1,5 apresentaram dissecção e parece que essa relação não é muito útil como preditor de complicações aórticas.³

Lopez e colaboradores reportaram dissecção da aorta em 2 de 285 pacientes com ST. A idade das pacientes era 24 e 44 anos e os diâmetros absolutos da raiz da aorta eram 3,8 cm e 2,9 cm, respectivamente, graus de dilatação que não são usualmente considerados alto risco para dissecção.⁴⁴

Então, para fins de rastreamento, o percentil 95th do índice do tamanho da aorta é o limite superior 2 cm/m², determinado pela RM, tomografia computadorizada ou pelo ecocardiograma, é um ponto de referência razoável. Esse valor leva em conta a considerável variação no tamanho dessas pacientes e identifica cerca de 30% das mulheres com ST que requerem monitorização freqüente. Pacientes com dilatação da aorta leve necessitam de avaliação serial em 6 a 12 meses dependendo do tamanho da aorta e da velocidade de crescimento. O uso da tomografia computadorizada ou da ressonância é preferível, mas ecocardiograma transtorácico pode ser utilizado se a qualidade da imagem é adequada. É crítico que medidas acuradas da aorta sejam realizadas e comparadas com estudos prévios no mesmo sítio. Se mulheres com ST apresentem índice do tamanho da aorta \geq a 2,5 cm/m², elas devem ser avaliadas para intervenção profilática. Se a válvula aórtica é anormal, ou se anomalias vasculares estão presentes tais como a CoAAo ou AAT, e ou a paciente apresenta hipertensão arterial, ela tem alto risco para complicações aórticas. Se cirurgia da válvula aórtica é iminente na ST em pacientes com dilatação da aorta, deve-se considerar a necessidade de reparo na aorta proximal no momento de reparo da válvula aórtica. O uso da AoAsc/AoDesc não é um método de rastreamento recomendado.³

Tratamento: não há consenso a respeito de quais modalidades de exames e a frequência de visita a serem realizadas com o objetivo de detectar e prevenir dissecação da aorta na ST.³⁷ A ST não está incluída como uma condição de risco para dissecação em muitas revisões e livros médicos, e por isso esse evento não é muitas vezes considerado nessas pacientes.⁴³

Métodos terapêuticos para diminuir o risco de dissecação da aorta, como as direcionadas para a prevenção de endocardite bacteriana, controle da pressão arterial, uso de beta-bloqueadores ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, e até mesmo a reconstrução cirúrgica, necessitam ser consideradas na ST. Pacientes com ST e seus familiares, assim como os médicos que as assistem, devem saber a importância do significado de dor torácica inexplicada, dispnéia, ou hipotensão como manifestação potencial de dissecação ou ruptura da aorta³⁶, pois dissecação da aorta na ST geralmente é fatal.⁴³

Para as pacientes com ST deve ser oferecido um protocolo de acompanhamento similar ao oferecido aos pacientes com síndrome de Marfan. Estudos prospectivos são necessários para estabelecer o exato risco de dissecação da aorta, qual modalidade de imagem a ser utilizada e, se possível, introduzir procedimentos e ou medicamentos para diminuir o risco, tanto na gestação como durante a vida dessas pacientes.³⁷

ANOMALIAS NOS VASOS DO ARCO AÓRTICO E OUTRAS ANOMALIAS ARTERIAIS

Artéria subclávia direita aberrante (ASCDA) ou Artéria subclávia direita com origem anômala: encontrada em 8%¹¹ a 10%^{5;20} das pacientes com ST, e em 0,4% a 2% na população geral. Na ST ela pode estar associada com outras anomalias. O encontro de artéria subclávia direita aberrante tem um significado clínico importantíssimo porque pode mascarar a presença de CoAAo se apenas a extremidade superior direita for escolhida para as medidas da diferença da pressão arterial entre a extremidade superior e inferior.¹¹ Tissières e colaboradores (2003) relataram o caso de uma paciente com ST mosaico com múltiplas anomalias cardiovasculares: anomalia da artéria subclávia direita a qual

se originava distalmente do sítio de CoAAo e corria atrás do esôfago e da traquéia para o braço direito, persistência da veia cava superior esquerda e VaAoBic com estenose severa. A ASCDA contribuiu para o achado não característico de pulso fraco no braço direito, prejudicando a detecção da diferença na pressão arterial entre a artéria braquial direita e o membro inferior direito.⁵²

Aneurisma da artéria subclávia: Lacombe e colaboradores (2004) relataram o caso de uma paciente com ST de 16 anos com aneurisma da artéria subclávia esquerda. A paciente foi operada com ressecção do aneurisma, sutura do arco aórtico e reimplantação da artéria subclávia na artéria carótida comum esquerda. Em 3 anos de acompanhamento a evolução foi favorável.⁵³

Origem comum entre a artéria carótida comum esquerda e a artéria inominata (também conhecido como “arco bovino”): No estudo de Ho e colaboradores (2004) sua incidência foi similar entre pacientes com ST e mulheres saudáveis.¹¹

Origem anômala das artérias vertebral esquerda: No estudo de Ho e colaboradores (2004) sua incidência foi similar entre pacientes com ST e mulheres saudáveis.¹¹

Artéria coronária colateral proeminente: Luckraz e colaboradores (2006) descreveram pela primeira vez na literatura o encontro da variação anatômica da artéria coronária colateral proeminente na ST. A angiografia coronariana oblíqua anterior direita mostrou a artéria coronariana esquerda com um vaso colateral coronariano anormal originário da aorta descendente. O ramo passava atrás do ramo circunflexo da artéria coronariana esquerda e dividia o suprimento da parede ventricular esquerda pósterolateral.⁵⁴

ANOMALIAS VENOSAS

Raramente reportada em estudos prévios é o aumento da prevalência de anomalias das principais veias torácicas nas pacientes com ST.¹¹

Conforme Ho e colaboradores (2004) a maior incidência de malformações venosas recentemente descrita é atribuída a melhor habilidade da RMA tridimensional em detectar malformações na anatomia venosa, especialmente

entre elas o retorno venoso pulmonar anômalo parcial (RVPAP), que pode não ser diagnosticado por outros métodos de imagem.¹¹

Malformação das veias pulmonares: Volkl e colaboradores (2005) analisaram através do ecocardiograma 117 meninas com ST e encontraram uma prevalência de 4,9% de anomalias nas veias pulmonares.³⁴ Na ST, as veias pulmonares aberrantes são encontradas mais freqüentemente no lado esquerdo (65%) do que no lado direito (35%), contrariamente do que ocorre na população geral onde 85% das veias pulmonares aberrantes estão localizadas no lado direito, e apenas 14% no lado esquerdo. Veia pulmonar esquerda aberrante ocorre mais freqüentemente entre as pacientes com ST do que na população em geral.⁵⁵

Dilatação veia pulmonar: variz da veia pulmonar é uma dilatação localizada da veia pulmonar, considerada uma alteração rara e benigna. Geralmente manifesta-se por uma massa no parênquima pulmonar ou no mediastino ao raio X de tórax, ou pode mimetizar outras anomalias vasculares ou câncer de pulmão. Aneurisma arterial, RVPAP e malformação arterio-venosa pulmonar podem apresentar-se com achados radiológicos semelhantes. Destas, apenas a malformação arterio-venosa pulmonar pode ser responsável por shunt direita-esquerda, que pode ser detectado por ecocardiograma contrastado ou por gradiente arterial-alveolar de oxigênio.⁵⁶

Variz pulmonar isolada e congênita pode resultar de alterações no desenvolvimento com dilatação de um canal de drenagem venosa embriológica persistente e pode estar associada com outras várias malformações congênitas. Quando isolada geralmente é assintomática. A tomografia computadorizada multi-slice, a RM e o ecocardiograma transesofágico podem muitas vezes abreviar a necessidade de angiografia pulmonar, que mostra a opacificação característica da veia dilatada pulmonar.⁵⁶

Varizes das veias pulmonares podem progredir ao longo do tempo, especialmente em pacientes com insuficiência mitral, e em alguns casos, pode ser necessário substituição da válvula. Complicações potencialmente severas porém raras incluem ruptura para a árvore brônquica ou para o espaço pleural e embolia

sistêmica secundária à trombose venosa dentro da variz. Nos casos não complicados, cirurgia geralmente não é necessária.⁵⁶

Maillard e colaboradores (2007) relataram um caso de variz na veia pulmonar mimetizando RVPAP em uma paciente com 36 anos com diagnóstico de ST. Essa anomalia tem sido excepcionalmente descrita na ST, associada com RVPAP ou CoAAo ou como consequência de obstrução da veia pulmonar proximal.⁵⁶

Veia cava superior esquerda persistente (VCSEP)

Origem embriológica: normalmente as veias cardinais constituem o principal sistema de drenagem venosa do embrião. As veias cardinais anteriores drenam as partes cranial do embrião. Na oitava semana de gestação a veia braquiocefálica esquerda se desenvolve e passa a unir as porções anteriores das duas veias cardinais anteriores (direita e esquerda).^{57,58}

Na evolução normal do embrião, a porção caudal da veia cardinal anterior direita torna-se a veia cava superior direita normal, e a veia cardinal anterior esquerda caudal à veia braquiocefálica esquerda se degenera. Então a veia cava superior esquerda sofre obliteração e apenas a sua terminação cardíaca persiste dando origem ao seio coronariano. Se essa veia não se degenerar, ocorrerá o desenvolvimento da VCSEP, que drenará para o átrio direito através do seio coronariano; e nesses casos geralmente a veia cava superior direita está presente.⁵⁷ Mas a VCSEP também pode drenar para o átrio esquerdo e, nesses casos, geralmente o seio coronariano está ausente.⁵⁸ Assim, na maioria dos casos, o paciente fica com duas veias cavas superiores.^{57,58}

Raramente, em pacientes com PVCSE, a veia cardinal anterior direita se degenera, resultando na ausência da veia cava superior direita normal, sendo o sangue do lado direito drenado através da veia braquiocefálica para a VCSEP.⁵⁷

Definição: a PVCSE congênita é a variante mais comum de retorno venoso sistêmico ao coração. Essa anomalia pode ocorrer por persistência anormal da veia cardinal anterior esquerda⁵⁷, secundária à falha embriológica na regressão dessa veia.⁵⁸

Prevalência: esta anomalia tem sido identificada muito raramente na população geral, e diagnosticada de forma incidental durante investigação torácica por tomografia computadorizada, RM, cateterismo cardíaco ou mesmo achado de necropsia.^{57;58} A prevalência de VCSEP na população geral varia entre 0,3 a 0,5% em pacientes sem alterações cardíacas congênitas à 1,5% a 10% naqueles com cardiopatias congênitas.^{57;58;59}

Na maioria dos casos a veia cava superior direita está presente, sendo raro o achado isolado de VCSEP sem a veia cava superior direita. Porém, a real incidência da VCSEP isolada pode ser subestimada, devido à não identificação desta anomalia em pacientes assintomáticos e sem alterações cardíacas associadas.⁵⁷

A VCSEP está presente em 5% das pacientes com ST quando utilizado outros métodos de imagem para o diagnóstico¹ mas é detectada pela RMA em cerca de 13% dessas pacientes.^{3;11;20} Em estudo de fetos com ST, a VCSEP foi encontrada em cerca de 13%.³ A VCSEP é 10 vezes mais comum na ST do que na população geral sem malformação cardíaca congênita.³⁵

Associação com outras alterações: na identificação de VCSEP deverá sempre excluída a associação com outras malformações cardiovasculares, pois apesar de freqüentemente ser uma anomalia isolada, muitas vezes está associada com defeitos do septo interatrial ou defeitos de drenagem venosa. Quando isolada é habitualmente assintomática e hemodinamicamente insignificante. No entanto, podem surgir conseqüências clínicas como arritmias por estiramento do nódulo AV e feixe de His e oclusão parcial da válvula mitral por obstrução ao fluxo sanguíneo no ventrículo esquerdo.⁵⁸

No estudo de Ho e colaboradores (2004) em pacientes com ST o encontro de VCSEP foi significativamente associado ao achado de anomalias na aorta, entre elas o AAT da aorta. Diferente do AAT e da CoAAo em que se suspeita uma origem embriológica comum; o AAT e a persistência da veia cava superior esquerda não parecem ter conexão patogenética.¹¹

Kutay e colaboradores (2005) descreveram o primeiro caso de ausência de veia cava superior direita associada à presença de VCSEP em uma paciente com

ST. Embora PVCSE drenando para o átrio direito via seio coronário seja uma variação relativamente comum do sistema de retorno venoso, sua associação com ausência de veia cava superior direita é muito raro.⁵⁹

Manifestações clínicas: a drenagem da veia cava superior esquerda para o coração geralmente se faz através do seio coronariano para o átrio direito, porém pode ocorrer a drenagem da veia cava superior esquerda diretamente para o átrio esquerdo, produzindo comunicação direita-esquerda e, conseqüentemente, cianose.⁵⁷

Geralmente a presença de VCSEP não é problemática na ST, mas pode tornar-se quando encontrada inesperadamente durante procedimento cirúrgico ou cateterização venosa central e cardíaca direita.³ O diagnóstico de VCSEP é importante e deve ser considerado nas pacientes com ST caso elas necessitem de marcapasso transvenoso, cateterização cardíaca direita, biópsia endomiocárdio, ou qualquer procedimento realizado através da veia jugular ou subclávia esquerda. O posicionamento de marcapassos permanentes no ventrículo direito guiados através da VCSEP e do seio coronário é muito difícil com os métodos convencionais, e falência em atingir a posição satisfatória no ventrículo direito tem sido reportada nessas pacientes.⁶⁰

Golzio e colaboradores (2006) sugerem que quando VCSEP for inadvertidamente descoberta durante uma implantação rotineira de marcapasso, um marcapasso com modo de estimulação VDD (marcapasso que só sente o átrio não o estimulando e em seguida um intervalo átrio-ventricular sente ou estimula o ventrículo) pode ser implantado para reduzir as dificuldades da inserção de um segundo eletrodo, quando a freqüência atrial é adequada.⁶⁰ Esse marcapasso com modo de estimulação VDD é diferente do marcapasso mais comumente utilizado (marcapasso ventricular DDD) que sente e estimula o átrio e o ventrículo. O marcapasso VDD só sente o átrio e não o estimula, o cateter é semelhante ao ventricular mas na metade do seu comprimento existem dois anéis que ficam encostados no átrio somente sentindo-o, sem estimulá-lo. Caso o átrio não seja sentido ele funciona como um VVI comum (marcapasso ventricular com resposta de freqüência) ciclando na sua freqüência programada).⁶¹

Diagnóstico: a radiografia simples do tórax na presença de VCSEP pode ser normal ou apresentar os seguintes achados: contorno anormal do mediastino superior à esquerda, decorrente do alargamento da sombra da aorta; proeminência paramediastinal abaixo do arco aórtico; uma faixa estreita de menor densidade ao longo da borda cardíaca superior esquerda; e uma sombra em crescente que se estende da borda superior esquerda do arco aórtico até o terço médio da clavícula.⁵⁷

Ao ecocardiograma, a VCSEP pode ser suspeitada na presença de dilatação do seio coronário. A opacificação do seio coronário após a injeção de soro aerado em veia periférica do braço esquerdo confirma o diagnóstico e permite excluir outras anomalias.⁵⁸ O papel do ecocardiograma na avaliação e no diagnóstico dessa anomalia congênita é importante, e usualmente essa alteração era diagnosticada pelo cateterismo cardíaco antes da RMA.⁵⁹

A tomografia computadorizada tem sido de grande utilidade no diagnóstico dessa anomalia. Com o uso do meio de contraste, podem ser identificadas facilmente as seguintes alterações: no mediastino superior esquerdo a VCSEP localiza-se adjacente à artéria carótida e anterior à artéria subclávia, prossegue na direção caudal, mantendo-se lateralmente ao arco aórtico e ao tronco da artéria pulmonar. Passa anteriormente ao hilo esquerdo e finalmente desaparece na silhueta cardíaca.⁵⁷ A RMA, assim como a tomografia computadorizada, é outro método de imagem excelente para o diagnóstico de VCSEP.³

Retorno venoso pulmonar anômalo parcial

Definição: uma ou mais veias pulmonares, com maior frequência as veias do pulmão direito, retornam anormalmente para a veia cava superior ou inferior, para o átrio direito, para o seio coronariano, para a veia porta ou veia hepática, ao invés de retornarem para o átrio esquerdo.^{62;63} RVPAP se refere às condições onde parte ou toda a drenagem das veias pulmonares de um dos pulmões drena para outro sítio que não o átrio esquerdo.^{55;64} O RVPAP representa uma malformação vascular congênita correspondendo a uma anastomose embriológica entre o plexo venoso pulmonar e sistêmico.⁵⁶

Prevalência: o RVPAP está presente em menos de 1% da população geral⁸, e em autópsias é encontrada em 0,4% a 0,7%.⁵⁶ Defeitos no sistema cardiovascular direito têm sido esporadicamente reportados na ST.⁵⁵ O RVPAP é muito raro na população geral mas não tão raro na ST^{55;64}, e tem sido considerado uma das malformações vasculares mais comuns na ST e não devendo ser portanto subestimado.^{55;56} A associação entre a ST e RVPAP sugere que essa combinação provavelmente não seja uma pura coincidência, mas deve ser uma característica específica da ST.⁶⁵

Há poucos casos descritos na literatura de RVPAP em pacientes com ST. Parece que uns dos primeiros relatos de RVPAP foram feitos por Noonan em 1968 e por Uhrenholt e colaboradores em 1975. Mais tarde, em 1980, Price e Willey, analisando 135 pacientes pelo ecocardiograma encontraram duas pacientes com essa anomalia.²⁶

Encontra-se RVPAP em menos de 3% das pacientes com ST quando avaliadas pelo ecocardiograma^{25;26} mas em 13% quando utilizada a RM angiográfica como exame de imagem.^{3;11;20;8} Em estudo de fetos com ST o RVPAP foi encontrado em aproximadamente 13% dos casos, mesma prevalência encontrada em adultos.³

O número de pacientes com ST com RVPAP é certamente pequeno devido às dificuldades no diagnóstico, e o número real provavelmente é maior.⁵⁵ Mazzanti e colaboradores (1998) avaliaram, através do ecocardiograma, 594 meninas com ST e relataram que o RVPAP era a MCVC com maior risco relativo de ocorrer nessa síndrome, em relação à população geral.²⁵ Prandstraller e colaboradores (1999) avaliaram 136 pacientes com ST pelo ecocardiograma e encontraram uma prevalência de 2,9% de RVPAP nessa população. Nessa avaliação, o RVPAP foi a anomalia com maior incidência entre as malformações cardiovasculares, sendo 322 vezes mais comum do que a população geral.²⁶ Volkl e colaboradores (2005) atribuíram um risco relativo de 1293 para RVPAP nas meninas com ST avaliadas pelo ecocardiograma, quando comparadas com a população geral da Bavária.³⁴ Lanzarini e colaboradores (2007) avaliaram 78 pacientes com ST através do ecocardiograma transtorácico e encontraram RVPAP em 2 pacientes (2,5%).³²

Envolvimento do lado esquerdo na síndrome de Turner: na ST o RVPAP é tipicamente localizado no lado esquerdo e envolve a veia pulmonar superior esquerda, o que difere dos pacientes não sindrômicos onde esse defeito está localizado preferencialmente e tipicamente no lado direito^{8,11;55}, fazendo o diagnóstico pelo ecocardiograma ainda mais desafiador.⁸

Etiologia: há apenas especulações sobre a possível causa desse defeito cardíaco específico nas pacientes com ST. A obstrução do fluxo no sistema linfático e a dilatação dos vasos linfáticos podem causar um aumento na distância entre o desenvolvimento das veias pulmonares e do átrio esquerdo. A relação anatômica normal entre as vesículas pulmonares e o átrio esquerdo pode então se tornar alterada e resultar em uma fusão incompleta do ducto coletor comum das veias pulmonares com a parede do átrio esquerdo levando ao RVPAP.⁵⁵

Relação com cariótipo: não há dados adequados da literatura para se tirar conclusões entre o fenótipo e o cariótipo. Mas assim como para as outras malformações cardiovasculares, a tendência é ocorrer mais no cariótipo 45,X, mas pacientes com outros cariótipo também podem ser atingidas.⁵⁵

Manifestações clínicas: dependem do número e do sítio de conexões das veias pulmonares, e da presença de outras MCVC.⁵⁶ Essa alteração produz shunt esquerda-direita de sangue oxigenado.⁶² A significância clínica do RVPAP depende do volume de sangue desviado para o coração direito^{5;8}, e geralmente as manifestações são secundárias à sobrecarga de volume ao ventrículo direito e à hipertensão pulmonar.⁵⁶ O defeito pode se manifestar sutilmente, apenas por intolerância ao exercício físico, ou por sinais de sobrecarga cardíaca direita ao ecocardiograma ou eletrocardiograma.⁵

O RVPAP parece ser silencioso na infância^{3;55} e a maioria das crianças são assintomáticas⁶² pois os sintomas clínicos de sobrecarga de volume ventricular direito estão ausentes na população pediátrica. O RVPAP parece ser clinicamente significativo em cerca de 50% dos casos e torna-se sintomático na adolescência ou vida adulta.^{3;55} Nas pacientes diagnosticadas com ST durante a infância e adolescência, o RVPAP deve ser excluído mesmo na ausência de sobrecarga ventricular direita.⁵⁵ A sobrecarga de volume e a hipertrofia do ventrículo direito

pode já aparecer em adolescentes. Na segunda e na terceira década de vida as pacientes com essa malformação podem desenvolver hipertensão pulmonar.⁵⁵ Dispneia e palpitação podem ocorrer em pacientes com mais idade.⁶²

O único sinal na população pediátrica e em adolescentes pode ser a dilatação do ventrículo direito ao raio X de tórax, ao eletrocardiograma ou ao ecocardiograma.⁵⁵ O shunt da esquerda-direita geralmente não é grande, mas se for intenso a manifestação pode ter conseqüências mais dramáticas como insuficiência cardíaca.¹¹ Se o ecocardiograma detectar aumento do ventrículo direito ou RVPAP, as pacientes devem ser submetidas à exame cardíaco detalhado.⁵⁵

Tipos: há vários tipos de RVPAP, entre eles a drenagem da veia pulmonar esquerda para veia anônima e a drenagem da veia pulmonar direita para veia cava superior direita.⁵⁵ Parece que a ST está associada às formas não usuais de RVPAP.²⁶ Ho e colaboradores (2004) encontraram com mais freqüência o RVPAP do lobo superior esquerdo para a veia braquiocefálica esquerda e nenhuma das pacientes apresentou características clínicas que determinassem um shunt significativo da esquerda para direita.¹¹

Síndrome da cimitarra: o retorno das veias pulmonares para a veia cava inferior é chamado de síndrome da cimitarra. Essa síndrome, considerada rara, é acompanhada de hipoplasia pulmonar direita, anormalidade na árvore brônquica, dextrocardia, suprimento arterial sistêmico para o pulmão direito originário da aorta ou artérias braquiais. Na população geral adulta é encontrada em 0,4 a 0,7% das autópsias e é responsável por 3% dos casos de drenagem anômala das veias pulmonares. Outras anomalias cardíacas são encontradas em 1/3 dos casos, como CoAAo, defeito do septo ventricular ou atrial, ducto arterial patente e Tetralogia de Fallot. Outras malformações associadas são: eventração do hemidiafragma direito, anormalidades vertebrais, hipospádia em homens, ureter duplo e duplicação ureteral. A sintomatologia é pobre na maioria das pacientes, mas pode ocorrer desde leve dispneia, fadiga, baixo desenvolvimento pândero-estatural, pneumonias de repetição e até insuficiência cardíaca congestiva.⁶³

Najm e colaboradores (1996) descreveram a experiência e resultados do tratamento da síndrome da cimitarra em 22 pacientes entre os anos de 1975 e 1995, dos quais 1 paciente tinha o diagnóstico de ST.⁶⁶

Associações com outras anomalias: a MCVV mais comumente associada ao RVPAP na população geral é o defeito do septo atrial.⁵⁶ RVPAP é encontrado em 10% a 15% dos pacientes com defeitos do septo atrial (tipo septo secundum) e aproximadamente em 100% dos pacientes com defeitos envolvendo o seio venoso.⁶² Essa anomalia na ST é tipicamente um achado isolado e não está associada com defeitos intracardíacos tais como defeito do septo atrial do seio venoso, como visto nas pacientes que não apresentam ST.¹¹

Diagnóstico: Ecocardiograma e angiografia convencional são métodos de imagem freqüentemente usados para o diagnóstico de RVPAP. O diagnóstico pelo ecocardiograma transtorácico do RVPAP é mais fácil durante o período neonatal e no início da infância. No entanto, o diagnóstico definitivo de RVPAP na ST pode ser mais difícil pelo ecocardiograma devido à limitada janela acústica, especialmente em crianças com mais idade e nas pacientes adultas. Outros métodos de imagem podem ser necessários, pois a avaliação do ecocardiograma, mesmo que com mapeamento de fluxo à cores, freqüentemente não diagnostica o RVPAP.⁵⁵

O método de imagem padrão ouro para o diagnóstico de RVPAP no período neonatal é a cateterização cardíaca.⁵⁵ Embora angiografia seja considerada a modalidade de imagem padrão para o diagnóstico de veias pulmonares anômalas, ela é invasiva, e a visualização das veias pode ser difícil pela diluição do material de contraste injetado. A tomografia computadorizada, também pode ser utilizada para a delimitação da anatomia do retorno venoso pulmonar anômalo, mas requer o uso de radiação ionizada e contraste iodado.⁶²

A RM tem sido bastante utilizada para o diagnóstico de RVPAP porque ela permite um grande campo de visão e excelente delimitação anatômica, sem injeção de material de contraste iodado ou radiação ionizante. A RM tem maior sensibilidade (95%) para detectar anomalia venosa pulmonar, incluindo o RVPAP, do que o ecocardiograma (38%) e a angiografia (69%). Em adição, a RM pode

descrever defeitos do septo atrial que são freqüentemente associados com RVPAP.⁶²

A RMA permite a determinação multiplanar não invasiva de todo o tamanho do RVPAP, o seu curso, e localização. É capaz de demonstrar mais claramente as características do RVPAP do que as outras técnicas. De acordo com os últimos relatos, as imagens da RMA são capazes de definir o diagnóstico de veias pulmonares anômalas em pacientes onde os achados no ecocardiograma transesofágico e no cateterismo cardíaco não foram conclusivos.⁶²

O eletrocardiograma pode ser anormal mesmo em pacientes com mínimo grau de retorno venoso pulmonar anômalo parcial³, e geralmente a alteração presente é o desvio do eixo para a direita.^{3;8}

Tratamento: diagnóstico precoce e, quando necessário, tratamento cirúrgico é recomendado. Cirurgia precoce em adolescentes é recomendada devido às poucas complicações cirúrgicas e no pós-operatório em relação à correção na vida adulta, quando hipertensão pulmonar ou alteração nos vasos pulmonares estão presentes.⁵⁵

MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES E FAIXA ETÁRIA

Vida fetal

A doença cardiovascular congênita está presente em até 75% dos fetos com ST.^{2;4; 8;23} Cerca de 99% dos fetos concebidos com ST são abortados. A ST é responsável pela grande maioria dos abortos espontâneos que ocorrem principalmente no primeiro e no segundo trimestre da gestação.^{4;8} A ST é responsável por 10% a 20% de todos os abortos espontâneos que ocorrem ao redor da quinta semana de gestação e por 15% de todos os abortos no primeiro trimestre.^{3;26} E a principal causa desse excesso de mortalidade são as malformações cardiovasculares extremamente graves, que causam insuficiência circulatória e são incompatíveis com a vida.^{3;26}

Os fetos 45,X detectados pela presença de higroma cístico à ecografia obstétrica, já aparente a partir da 10-12 semana de gestação, podem apresentar defeitos cardiovasculares severos, incluindo hipoplasia do coração esquerdo e

hipoplasia, interrupção ou coarctação da aorta.^{2;3;7;8;67} A hipoplasia do ventrículo esquerdo está presente em até 13% dos fetos mas apenas em 1 a 2 % das pacientes recém-nascidas com ST.¹⁵ Gembruch e colaboradores (1997) descreveram hipoplasia do arco aórtico e hipoplasia do ventrículo esquerdo como as anomalias cardíacas mais comuns associadas com ST na série pré-natal de cinco casos.¹⁷

Vida pós-natal

Estima-se que apenas 1% dos fetos com ST sobreviva até o nascimento. De uma forma geral a MCVC está presente em 30% das pacientes com ST nascidas vivas.² Porém os dados em relação à frequência variam na literatura, e pode ser encontrada uma prevalência de 17 a 50%, chegando a 54% em algumas outras séries^{1;6;11;20;21;23;24;26;43}. A variação na probabilidade de MCVC provavelmente reflete problemas nos critérios de seleção das pacientes dos estudos (pacientes selecionadas ou não de acordo com a presença ou ausência de doença cardíaca prévia), ao tamanho das amostras de pacientes (maioria amostra pequena), às variações nos métodos de imagem utilizados para o rastreamento das malformações cardiovasculares e ao tipo de lesões que eles podem caracterizar^{1;11;29}. Isso também dificulta a comparação entre os vários estudos existentes. Na vida pós-natal são as anomalias aórticas a principal fonte de morbidade e mortalidade entre essas pacientes.¹

Quando vários métodos de exame de imagem são utilizados em associação, como o ecocardiograma e RM, podem-se encontrar MCVC em até 75% a 76% das pacientes.^{27;38} Aproximadamente 17,4% das pacientes com ST possuem múltiplas anomalias cardiovasculares congênitas.¹ MCVC é encontrada em apenas 2% da população geral, atribuindo à ST um risco relativo de 11,4 para essa patologia.²

Recém-nascidas: Cerca de 10% das pacientes recém-nascidas com ST apresentam defeitos cardiovasculares muito graves e acabam morrendo ainda no período neonatal, principalmente por atresia aórtica e síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, situações na qual a sobrevida geralmente é curta.^{3;4;26;43} Algumas vezes a VaAoBic, a estenose da válvula aórtica e a CoAAo podem se apresentar de forma severa.⁴ Algumas dessas anormalidades cardíacas são

precocemente ameaçadoras da vida, com alto risco de intervenção cirúrgica, e contribuem por parte do aumento da mortalidade.⁶⁷

Após período neonatal: As anormalidades cardíacas têm sido estudadas menos freqüentemente nas pacientes adultas com ST do que no grupo etário pediátrico.²³ Algumas das malformações cardiovasculares na ST apresentam-se menos agudamente, aumentando a morbimortalidade em fases mais tardias da vida; enquanto outras permanecem subclínicas durante toda a vida.⁶⁷ Aproximadamente 50% das meninas com ST apresentam defeitos cardiovasculares silenciosos, como a VaAoBic, dilatação da AoAsc, RVPAP, entre outros. Esses defeitos podem se tornar aparente tardiamente na vida das pacientes, porém com conseqüências catastróficas como a dissecação aórtica.¹⁰

RELAÇÃO DAS MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES COM CARIÓTIPO

Correlação entre diferentes cariótipos e características fenotípicas na ST tem sido demonstrado, mas conhecimento à respeito das correlações entre o genótipo e o fenótipo é pobre, especialmente nas pacientes com cariótipo mosaico. Parece ser mais o grau do que o tipo de dano genético que faz diferença nessa correlação.⁶⁸

Muitas alterações dismórficas, endócrinas e cardiovasculares são mais severas nas pacientes com monossomia X do que nas pacientes com cariótipo mosaico ou com alterações estruturais³⁹, e as malformações cardiovasculares são mais comuns na monossomia pura do cromossomo X.²⁴

Provavelmente fatores ligados ao cromossomo X estão envolvidos na determinação dos defeitos cardiovasculares na ST.²⁵ Os achados são mais consistentes com o envolvimento do braço curto do cromossomo X (Xp), pois a maioria dos genes pseudoautossômicos estão localizados nessa região.⁴ O Xp parece estar envolvido na determinação do tamanho da aorta e da formação de VaAoBic.^{4;20} Porém mais observações são necessárias para confirmar essa interpretação.²⁰

Cariótipo 45,X: Parece que o cariótipo 45,X está associado com maior frequência^{2;21;25;26;39;67} e formas mais severas^{1;2;3;7;25;26;67} de malformações cardiovasculares, além de maior incidência de múltiplas anomalias.²⁶ A monossomia pura do X está especialmente associada com AAT, CoAAo, VCSEP¹¹, RVPAP^{2;7;25;26;67}, VaAoBic²⁶ e também parece ser o cariótipo com maior frequência de anomalias aórticas.³⁹

Alterações estruturais do segundo cromossomo: As anomalias estruturais do X estão mais associadas com VaAoBic^{2;25} e doença da válvula aórtica²⁵. Na verdade a VaAoBic está especificamente associada com monossomia do braço curto do X. Um estudo já reportou aumento significativo de VaAoBic nos grupos com perda apenas do braço curto do cromossomo X (Xp). Mesmo ainda necessitando de confirmação, a prevalência de VaAoBic nesse grupo é pelo menos 10 vezes maior do que na população 46,XX.⁴

Se o gene do tamanho da aorta estiver presente no Xp, o índice do tamanho da aorta deve ser maior na deleção do braço curto (46,XdelXp) ou na presença de isocromossomo do braço longo (46,XiXq) do que nos cariótipos 46,XX e deleção do braço longo do cromossomo X (46,XdelXq).²⁰

Isocromossomo e deleções: Parece que as MCVC são menos freqüentes no cariótipo com isocromossomo, incluindo o isocromossomo braço longo do X, em relação às pacientes com monossomia pura do X.^{7;67} As MCVC são mais freqüentes nas pacientes com cariótipos com deleção do braço curto do X ou isocromossomo do braço longo do X.^{4; 20}

Cromossomo X em anel: O cromossomo X em anel parece estar especialmente associado com VaAoBic.²⁶ Aproximadamente 6% a 15% das pacientes com ST apresentam cariótipo mosaico com cromossomo em anel. O cromossomo em anel pode ter origem de cromossomo X ou Y.⁶⁹

Mosaico: Sybert e Gotzche reportaram aumento do risco para malformações cardiovasculares associados ao cariótipo 45,X/46,XX.³⁷

RELAÇÃO DAS MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES COM FENÓTIPO

Até o momento não existe relação clara entre o cariótipo e o fenótipo com a prevalência das MCVC na ST⁶, mas as pacientes com sinais dismórficos mais severos apresentam um risco significativamente maior para essas malformações.²⁵

Higroma cístico e pescoço alado: Na ST há correlação estatística significativa da presença linfedema fetal com VaAoBic e CoAAo, sugerindo que a haploinsuficiência para um gene ligado ao X (provavelmente um gene pseudo-autossômico) seja responsável por ambos os defeitos.¹⁰ O higroma cístico nugal é uma coleção de linfa secundária à malformação dos vasos linfáticos jugulares com final-cego que ocorre na vida fetal, e pode ser aparente à ecografia obstétrica a partir da décima à décima segunda semana gestacional. A presença de septações no higroma cístico sugere o diagnóstico de ST à outras síndromes como a síndrome de Down. Nos fetos que sobrevivem, os vasos linfáticos se desenvolvem e amadurecem, e o higroma se resolve durante a última metade da gestação, causando as pregas de pele redundantes no pescoço⁴ formando o pescoço alado que é, portanto, o resíduo pós-natal do linfedema fetal.^{4;8;11}

MCVC está fortemente relacionada com a presença de pescoço alado^{4;8}, presente em cerca de 50% das pacientes com pescoço alado. A frequência de MCVC entre as pacientes sem pescoço alado é menor.⁴ Entre as malformações cardiovasculares associadas com o pescoço alado estão a VaAoBic e CoAAo^{3;4;8} (principalmente no cariótipo 45,X) além de AAT, RVPAP e PVCSE.^{4;11} VaAoBic e CoAAo são 4 vezes mais comum nas pacientes com pescoço alado; isto é, 37% das pacientes com pescoço alado apresentam VaAoBic comparada com 12% das pacientes sem pescoço alado.⁸

Tórax em escudo ou barril: muitas pacientes com ST apresentam o tórax em forma de barril, escudo ou piriforme. Como uma forma de explicar algumas das anomalias vasculares encontradas na síndrome, Ho e colaboradores (2004) investigaram a possibilidade da desproporção da caixa torácica ser a responsável pelo desenvolvimento anormal dos grandes vasos. Ao contrário das expectativas, só houve associação significativa do diâmetro antero-posterior do tórax com a presença de AAT da aorta. Ou seja, o diâmetro antero-posterior do tórax está

aumentado em mulheres com anomalia vascular torácica, especificamente naquelas com AAT da aorta. Parece que o aumento da dimensão antero-posterior pode refletir a presença de linfocele intratorácica durante o desenvolvimento fetal, representando outra ligação possível entre linfedema e defeito cardiovascular congênito.¹¹

ORIGEM DAS MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES

A causa exata das MCVV incluindo os defeitos aórticos na ST permanece obscura.^{3;10;20;43} Nenhum mecanismo fisiopatológico é conhecido; no entanto são propostas relações com defeitos genéticos ligados ao cromossomo X, como a deleção do locus linfogênico no Xp e outras anomalias genéticas. Outros pesquisadores teorizam a desregulação no desenvolvimento embriológico do sistema linfático como sendo a razão para os múltiplos defeitos congênitos, entre eles os cardiovasculares.⁶⁷ E os estudos confirmam associação entre pescoço alado com VaAoBic e CoAAo.⁴³

Alteração linfática: as hipóteses sugerem relação entre a hipoplasia ou obstrução linfática, que ocorre em uma grande proporção de fetos, com as MCVV encontradas na ST. Nessa teoria o linfedema prejudicaria o retorno venoso e ou comprimiria o desenvolvimento dos fluxos sanguíneos de saída. Essas alterações, por diminuir o fluxo sanguíneo, levariam aos defeitos característicos no lado esquerdo do coração como: coração esquerdo hipoplásico, VaAoBic e CoAAo. E por aumentarem a pressão retrógrada a partir do fluxo obstruído seriam responsáveis pelos defeitos encontrados no lado direito: VCSEP, RVPAP e dilatação do átrio direito.³

Clark (1984)¹¹ inicialmente sugeriu que a obstrução do saco linfático jugular na vida fetal levaria a dilatação do ducto torácico, a compressão da AoAsc e a redução no fluxo sanguíneo intracardíaco.⁴³ A compressão na raiz da aorta por diminuir o fluxo sanguíneo entre o arco transversal e o istmo da aorta, contribuiria para a hipoplasia do arco aórtico e CoAAo.¹¹ A teoria de Clark foi suportada pelo estudo de 120 bebês com pescoço alado dos quais 66% tinham defeitos relacionados aos fluxos, de acordo com registros de Iowa Birth Defects Register.

E também pelo estudo de embriões 45,X avaliados por higroma cístico nos quais a maioria apresentava defeitos no lado esquerdo.⁷⁰

Essa teoria é especulativa mas parece ser uma causa plausível.⁸ No entanto, não há evidência direta de compressão no arco aórtico pelo linfedema na ST^{3;11}, e os estudos sugerem que os defeitos iniciam-se anatomicamente antes da aorta, que são os casos de ST com coração esquerdo hipoplásico.¹¹ Além do mais, essa teoria que relaciona o linfedema com as MCVC não justifica as pacientes com pescoço alado sem defeitos cardiovasculares congênitos assim como aquelas sem pescoço alado e com anomalias cardiovasculares.³

Alteração nos fluxos: Shinebourne e colaboradores (1974) sugeriram que a CoAAo resultasse de fluxos alterados por um bloqueio no lado esquerdo da circulação fetal, que levaria ao aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e no ducto arterioso. Fluxo anormal do ducto arterioso para a porção do istmo do arco aórtico seria capaz de produzir hipoplasia, tortuosidade, e ou CoAAo na região justaductal. A redução do fluxo sanguíneo no coração esquerdo sugerida por essa teoria pode explicar a hipoplasia do coração esquerdo.⁷¹

Ho e colaboradores (2004) afirmam que o processo patogênico que leva a MCVC na ST envolve os principais fluxos de entrada e de saída do coração, e ocorre mais nos fetos com linfedema. Uma explicação para a associação significativa entre os defeitos cardiovasculares direito e esquerdo pode ser a obstrução ao fluxo causada por compressão linfática no desenvolvimento do ventrículo esquerdo e raiz da aorta. Isso resultaria em pressão retrógrada ou congestão nas estruturas inflúxo fetal, resultando em anomalias persistentes das principais estruturas venosas torácicas.¹¹

Defeitos na crista neural: Miyabara e colaboradores sugeriram que os defeitos cardiovasculares na ST seriam resultado de um defeito primário na crista neural que impactaria a porção da aorta derivada do quarto arco braquial, similar à síndrome de DiGeorge. No entanto, os principais defeitos cardíacos na síndrome de DiGeorge são a Tetralogia de Fallot e o tronco arterioso (falha na divisão entre artéria pulmonar, a aorta e o coração), além de outras alterações não encontradas na ST.³

Coração pequeno: um estudo recente relatou redução generalizada no tamanho do coração dos fetos com ST e sugeriu que esse prejuízo no crescimento do miocárdio fosse a característica primária da doença cardiovascular congênita nessa síndrome. No entanto, esse estudo não levou em consideração o retardo de crescimento generalizado que acontece nos fetos com ST. O tamanho do coração era, na verdade, proporcional ao tamanho dos braços e das pernas, sugerindo que o pequeno tamanho do coração reflete simplesmente o pequeno tamanho fetal dessas pacientes (em alguma extensão mascarada pelo excesso de peso secundário ao edema maciço). Além do mais, em meninas nascidas vivas com ST sem defeitos anatômicos congênitos o tamanho cardíaco é normal, isto é, proporcional ao tamanho corporal.³

Expressão de genes na monossomia do cromossomo X: sabe-se que as anormalidades na aorta são mais freqüentes nos homens do que nas mulheres 46,XX, isso porque eles são monossômicos para um cromossomo X e estão 100% expostos ao alelo defeituoso, em contraste com as mulheres que possuem dois cromossomos X onde um é randomicamente inativado, e portanto, estão expostas apenas a 50%. Sugere-se que genes ligados ao cromossomo X diminuem, de alguma maneira, a suscetibilidade aos defeitos aórticos. Assim como nos homens, as mulheres com apenas um cromossomo X estão em risco para desordens recessivas ligadas ao X. Muitas síndromes que incluem defeitos cardíacos congênitos são atribuídas à genes ligados ao X.³

Em pacientes com ST também há aumento da freqüência de anomalias na aorta.²⁰ Essas observações sugerem que um fator genético presente no cromossomo X pode estar envolvido no aumento da incidência de CoAAo entre os homens e entre as mulheres com ST.

Com esse pensamento, investigadores recentemente examinaram o polimorfismo relacionado ao gene do receptor de angiotensina tipo 2 (AT2R), que codifica o receptor de angiotensina tipo 2 e está localizado no cromossomo X.^{20;72} Esse receptor é abundantemente expresso nos tecidos fetais, especialmente nos tecidos mesenquimais, e portanto, nos vasos sanguíneos. O AT2R inibe o crescimento das células musculares lisas e das células endoteliais, e está

associado ao desenvolvimento dos órgãos fetais, especialmente o coração e os rins.⁷² Ele tem sido implicado na aortopatia da síndrome de Marfan, e é um candidato potencial para os defeitos aórticos no geral. No entanto não foi encontrada associação entre polimorfismo do gene AT2R com CoAAo em pacientes masculinos não síndrômicos e nas pacientes com ST.²⁰

O fato de a VaAoBic estar presente em aproximadamente 25% das pacientes com ST mas apenas em 1 para cada 100 homens contraria essa teoria, ou seja, a teoria da expressão de genes na monossomia do cromossomo X ser a causa das malformações cardiovasculares encontradas na ST.²⁰

TGF- β : o *arterial transforming growth factor β* (TGF- β) e seu receptor estão amplamente relacionados com o desenvolvimento embriológico e com a homeostase tecidual.²⁰ Mutações nos receptores tipo 1 e 2 do TGF- β predispõe à doença vascular agressiva e difusa⁷³, incluindo malformação valvular e vascular.³ A presença de dilatação precoce e progressiva da raiz da aorta é a característica chave da aortopatia relacionada com TGF- β .⁴³ O mecanismo fisiopatológico da aortopatia na síndrome de Loeys-Dietz tipo I, na síndrome de Ehlers-Danlos e na síndrome de Marfan envolvem o TGF- β .^{20;73} As observações sugerem que a sinalização do TGF- β também pode estar implicada nos diversos fenótipos da ST.²⁰ Essa descoberta aumenta a possibilidade que antagonistas do TGF- β , como losartan e outras medicações, possam prevenir ou reverter a patologia aórtica nessas síndromes.⁴³

Vasculopatia generalizada: entre as possibilidades contribuintes para as complicações da aorta está a dilatação generalizada das principais artérias em mulheres com ST, incluindo a aorta, as artérias braquiais e as artérias carótidas, o que sugere uma vasculopatia generalizada.^{11;20} Os diâmetros internos da AoAsc são em média 10% maiores e, os das artérias braquiais e carótidas, 17% maiores nas pacientes com ST em relação aos encontrados nas mulheres controle de mesma idade.⁴³ Também nessas pacientes é encontrado redução do compliance aórtico.¹¹

A extensão dessa vasculopatia dilatada generalizada é desconhecida. A deficiência de estrogênio contribui para o grande espessamento das camadas

íntima-medial e para a alteração na dinâmica da parede arterial mas não para o aumento do calibre dos vasos.⁸

Aortopatia Marfan-like: nos poucos casos em que a análise patológica da parede da aorta das pacientes com ST estava disponível, necrose cística da média foi encontrada de maneira similar à presente na síndrome de Marfan.²⁰ Mesmo na falta de evidências para fisiopatologia similar entre a síndrome de Marfan e a ST durante muitos anos, essa visão é bem pertinente.⁴³

As pacientes com ST parecem apresentar uma patologia mesenquimal específica: necrose cística da média, mesmo na ausência de fatores de risco tais como CoAAo, VaAoBic, estenose severa da válvula aórtica e pressão arterial elevada. Elas podem sofrer um evento letal dramático antes da terceira década, idade tão jovem quanto às observadas na síndrome de Ehlers-Danlos e na síndrome de Marfan.³⁹ A elevada frequência de aortopatia na gestação nas pacientes com ST também se assemelha a doença do tecido conjuntivo encontrada na síndrome de Marfan.⁴³ Essas observações sobre a aparente friabilidade da parede da aorta e rápida hemorragia advertem sobre os riscos cirúrgicos na ST, especialmente no reparo da CoAAo.²³

Haploinsuficiência de genes no cromossomo X: atualmente parece ser a haploinsuficiência para um gene ou genes pseudoautossômicos ligado ao cromossomo X, que não o gene SHOX, o mecanismo responsável pelos defeitos no desenvolvimento vascular e linfático, que levaria às malformações no sistema cardiovascular das pacientes com ST.^{3;8;10;43} É possível que a expressão bialélica de um ou mais genes pseudoautossômicos localizados tanto no cromossomo X como no Y seja essencial para o desenvolvimento cardiovascular normal em ambos os sexos.⁴

Há pelo menos 20 genes ou genes putativos que são expressos em ambos os cromossomos e que não sofrem inativação do X.⁴ Sabe-se que o Xp do cromossomo X possui a grande maioria desses genes pseudoautossômicos, e as observações sugerem associação da monossomia do Xp com VaAoBic e as outras MCVC.^{4;43} São necessários mais estudos para confirmar as suposições

atuais de que pacientes com deleções no braço longo do X (Xq) não estão em risco para as complicações aórticas.³

Parece que a haploinsuficiência para um gene do cromossomo X causa linfedema fetal central e defeito aórtico e cardíaco independentemente um do outro.³ Isso explicaria a associação entre pescoço alado e VaAoBic nas pacientes nessas pacientes.⁴

Até o momento parece ser o efeito da haploinsuficiência para o gene pseudoautosômico FOXC2, que codifica o *forkhead winged-helix transcription factor*, o responsável pelo linfedema e pelos defeitos cardiovasculares na síndrome de distiquiase-linfedema, mas ainda não foi estudado na ST.⁴³

EXAMES DE IMAGEM

Atualmente os métodos de exames de imagem disponíveis para a avaliação e monitorização cardiovascular das pacientes com ST incluem o ecocardiograma transtorácico e transesofágico, a tomografia computadorizada, a RM e o cateterismo cardíaco. Não existe consenso definitivo que estabeleça o melhor e mais adequado intervalo de tempo de repetição dos exames; ou qual a modalidade de exame de imagem demonstra maior sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, assim como custo-efetividade.²⁴

No momento do diagnóstico da ST, todas as pacientes, independente da idade, devem ter uma avaliação cardiológica basal, incluindo um ecocardiograma, tomografia computadorizada ou RM.¹¹

ANGIOGRAFIA

A angiografia convencional tem riscos associados que não permitem sua realização como método de rastreamento em pacientes assintomáticas com ST.¹¹ A cateterização cardíaca pode ser difícil, é invasiva, e envolve a exposição à radiação e pode ser problemática. Vasos anômalos podem ser indetectáveis devido a sua necessidade de injeção local e seletiva. Defeitos do seio venoso associados com retorno venoso anômalo podem não ser diagnosticados pela dificuldade em atravessar tais defeitos.⁷⁴ A angiografia convencional apresenta

como desvantagem a imagem ser bidimensional, o uso de contraste iodado, passível de causar nefrotoxicidade e anafilaxia, e exposição à radiação ionizante.

ECOCARDIOGRAMA

Ecocardiograma transtorácico

O ecocardiograma transtorácico bidimensional é a primeira modalidade de imagem não invasiva para avaliação quantitativa e qualitativa da função e anatomia cardíaca.⁷⁵ Também pode avaliar outros grandes vasos como a artéria pulmonar, as artérias carótidas e os vasos subclávios.⁷⁶

O ecocardiograma tem sido recomendado na avaliação inicial das pacientes com ST para a detecção de anomalias cardiovasculares assintomáticas que podem ter potencial significativo para morbidade e mortalidade ao longo do tempo.¹ A introdução do ecocardiograma com a aplicação de técnicas de Doppler não-invasivo tornou a identificação de MCVC possível, incluindo a identificação de lesões cardíacas mínimas que poderiam, de outra maneira, permanecer assintomáticas por muitos anos.⁴³

Ainda não foi estabelecida a necessidade e a freqüência da repetição do ecocardiograma nas pacientes com ST sem anormalidade estrutural cardíaca e, portanto, a indicação deve ser individualizada para cada paciente.

O ecocardiograma pode identificar a presença de VaAoBic, classificá-las em direito-esquerda ou anterior-posterior, e ainda pode identificar válvulas anormais pelas características como “doming”, espessamento, folhetos redundantes, fechamento excêntrico, ou pela insuficiência aórtica significativa.⁴

O diagnóstico de VaAoBic é predominantemente determinado pelo ecocardiograma, que é um método sensível. Nas pacientes com ST os ecocardiografistas devem insistir na visualização clara da válvula aórtica e da raiz da aorta, e, se não for possível com ecocardiograma, a RM é o próximo passo.⁴ O ecocardiograma transtorácico parece ser mais sensível do que a RM na detecção de patologias valvulares, mas é menos eficiente para a avaliação da aorta.³⁹

A visualização e a definição da válvula aórtica pelo ecocardiograma transtorácico pode ser impossível em 10% a 40% das pacientes com ST, com

dificuldade particular se a válvula aórtica for bicúspide. Nesses casos a RM pode ser usada como um método diagnóstico complementar.⁴

O ecocardiograma transtorácico permite visões da aorta ascendente proximal, do arco aórtico e de porções da aorta descendente.⁷⁶ Permite que as medidas na aorta sejam realizadas no ânulos da aorta, no seio de Valsalva, na junção sinotubular e na AoAsc 1cm acima da junção sinotubular.⁴ Ao ecocardiograma, em adultos saudáveis, a raiz da aorta ao nível do seio de Valsalva geralmente tem o maior diâmetro (menor ou igual a 37 mm), enquanto o diâmetro da aorta ascendente ao nível da junção sinotubular e acima é discretamente menor (menor 35 mm). Tem sido reportado valores para raiz da aorta ajustados para idade e superfície corporal.⁷⁶

A aorta descendente torácica pode ser vista ao ecocardiograma transtorácico e com o uso do Doppler. Pode ser detectado fluxo acelerado característico de coarctação. Quando suspeita-se de CoAAo, outras modalidades alternativas como RM podem ser utilizadas para confirmar o diagnóstico e graduar a severidade. Embora a aorta torácica descendente seja profunda, o seu tamanho pode geralmente ser medido. No entanto, entre os ecocardiogramas, o ecocardiograma transesofágico é o método de escolha para detecção de patologias da aorta, especialmente em situações de emergência como dissecação da aorta.⁷⁶

O ecocardiograma é o exame básico para o diagnóstico de dilatação da aorta.⁷ Lanzarini e colaboradores (2007) acreditam que o ecocardiograma transtorácico bidimensional proporciona alto nível de exequibilidade e repetição das medidas sendo considerado um método clinicamente útil para explorar a aorta torácica proximal em pacientes com ST. Com esse método de imagem é possível detectar, explorar a aorta de uma maneira ampla, barata, bem aceita como método não invasivo com bom custo-benefício comparado à outros métodos³², isto é, à ressonância ou à tomografia.

Dois estudos utilizando o ecocardiograma reportaram morfologia e função normal do ventrículo esquerdo em meninas com ST tratadas com GH, durante e após a suspensão da terapia, e também vários anos após o uso.^{28;36}

Entre as vantagens do ecocardiograma transtorácico estão o baixo custo e a ampla disponibilidade. O não envolvimento com radiação é uma vantagem importante do ecocardiograma transtorácico, que oferece benefícios quando realizado em conjunto com a RM.⁴³ Mas seu uso é limitado nas pacientes com ST por dois fatores: anormalidades na parede torácica que alteram a janela acústica muitas vezes prejudicam a imagem, particularmente nas pacientes com mais idade e com tórax em barril (associada ao linfedema fetal)^{27;43}; e a apropriada correção ainda não bem definida para o déficit de estatura em média de 20 cm menor do que população feminina não sindrômica.²⁷ Também tem as limitações de ser operador dependente.²⁴

Ecocardiograma transesofágico

A detecção de doença cardíaca congênita pelo ecocardiograma transesofágico varia de 40% a 85%.⁷⁴ O ecocardiograma transesofágico é um dos métodos de imagem de escolha para avaliação compreensiva da aorta, pois captura melhor as imagens da AoAsc e do arco aórtico, embora uma pequena porção da AoAsc e do arco aórtico não possam ser visualizadas devido à interposição dos brônquios e traquéia.⁷⁶

O ecocardiograma transesofágico é um teste inicial apropriado para a avaliação da suspeita de dissecação da aorta.⁷⁶ A escolha entre ele, a RM ou tomografia computadorizada para imagem inicial da dissecação da aorta é determinada por considerações clínicas e disponibilidade. Para avaliação da dissecação da aorta torácica, o ecocardiograma transtorácico tem utilidade limitada pois essa técnica não visualiza adequadamente a porção distal da AoAsc, o arco transversal e a aorta torácica descendente na grande maioria dos pacientes. O papel do ecocardiograma transtorácico na suspeita de dissecação da aorta é primariamente para o diagnóstico de complicações cardíacas da dissecação, incluindo insuficiência aórtica, derrame ou tamponamento cardíaco e avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo.⁷⁶

Gospal e colaboradores (2001) sugeriram a utilização do ecocardiograma transesofágico como uma técnica útil na caracterização e no monitoramento das

anomalias cardiovasculares em pacientes com ST. Eles descreveram um caso onde uma paciente com ST assintomática apresentava VaAoBic, severa dilatação da aorta, CoAAo e dissecção tipo A que foram claramente delineados pelo ecocardiograma transesofágico.⁷⁷ Ecocardiograma transesofágico poderia ser uma opção no diagnóstico de malformações cardiovasculares, mas é muito invasivo para uma avaliação de rastreamento.^{4;39}

Pacientes adultos com doença cardíaca congênita, particularmente as anomalias vasculares, representam um diagnóstico desafiador porque a janela ecocardiográfica é limitada e a visualização das estruturas vasculares fora do mediastino por ambos ecocardiograma transtorácico e transesofágico são deficientes.⁷⁴

Posição dos consensos

O Consenso de 2003 do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana de Cardiologia recomenda o ecocardiograma para avaliação de suspeita de aneurisma da aorta. O ecocardiograma transtorácico é a escolha de primeira linha para essa indicação, e o ecocardiograma transesofágico usado apenas quando o transtorácico é incompleto ou informação adicional é necessária. Eles também recomendam ecocardiograma para avaliação da dilatação da raiz da aorta na síndrome de Marfan ou em outras síndromes com alterações no tecido conjuntivo.

Em 2006 o Colégio Americano de Cardiologia e a Associação Americana de Cardiologia recomendam também ecocardiograma transtorácico como método de imagem inicial para avaliação de valvulopatia em pacientes com VaAoBic para medir os diâmetros da raiz da aorta e AoAsc. RM ou tomografia computadorizada são recomendadas se a raiz da aorta ou a AoAsc não puderem ser adequadamente medidas pelo ecocardiograma. É recomendada avaliação anual por ecocardiograma, RM ou tomografia computadorizada para pacientes com VaAoBic e dilatação da raiz da aorta ou AoAsc (diâmetro maior do que 4 cm, com consideração de limiares menores em pacientes com estatura menor). Dados comparando ecocardiograma com tomografia computadorizada na avaliação da

dilatação da aorta torácica e aneurisma da aorta torácica são limitados, mas os diâmetros aórticos dos dois métodos parecem ter boa correlação.⁷⁶

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

O uso de RM para imagem cardiovascular é recomendado pela Associação Americana de Cardiologia⁷⁸, com alta acurácia e reprodutibilidade dos exames muitas vezes superiores ao ecocardiograma.⁷⁹ A RM tem se tornado uma ferramenta importante para o delineamento da anatomia cardíaca e para a quantificação da função fisiológica. Tem múltiplas capacidades para a avaliação de doenças cardíacas congênitas incluindo a avaliação de shunts.^{62;74} Recentes avanços na RM cardiovascular permitem imagens rápidas com alta resolução das anormalidades vasculares.⁷⁴ A RM é menos operador e sujeito-dependente.²⁴

A RM tem demonstrado que a maioria das mulheres com ST apresenta anormalidades na anatomia cardiovascular, sendo um método altamente sensível, extensivo e não invasivo. Ela é de extremo valor na avaliação do sistema cardiovascular. O monitoramento rotineiro com essa modalidade de exame de imagem é agora recomendado nessa síndrome²⁰, embora o seu uso ainda não tenha sido padronizado.⁶

A RM pode identificar anormalidades na raiz da aorta, graus de dilatação da aorta e CoAAo não aparentes ao ecocardiograma.^{24;27} RM tem grande importância no diagnóstico do sítio da CoAAo, o qual nem sempre é visível ao ecocardiograma devido ao formato da parede torácica das mulheres com ST.²⁷

A RM é um método acurado para detectar as propriedades biofísicas da parede da aorta e de outras artérias.³⁸ A determinação da distensibilidade da aorta pela RM parece estar diminuída em uma variedade de doenças cardiovasculares. A RM é capaz de detectar disfunção da parede da aorta e quantificar os efeitos relacionados à intervenções na função da parede.³⁶

A RM sem contraste tem habilidade limitada em detectar vasos pequenos (menores de 2 mm) e aqueles com fluxo lento ou acentuada tortuosidade.⁷⁴ A RMA permite exame tridimensional dos vasos em alta resolução espacial.¹¹ Não depende da janela acústica ou da direção dos ramos dos vasos. O grande campo

de visão e a rápida aquisição das imagens vasculares com necessidade de uma única apnéia após injeção de contraste intravenoso em veia periférica permitem completa delimitação da anatomia incluindo todo o curso de vasos anômalos.⁷⁴

A RMA é um método seguro, robusto, rápido, não invasivo para detectar anomalias em pacientes com doença cardiovascular. Ela fornece informação complementar ao ecocardiograma e cateterismo sobre a anatomia e fisiologia vascular, mas tem muitas vantagens sobre as outras modalidades de imagem.⁷⁴

A RMA tem demonstrado anomalias distintas dos principais vasos em aproximadamente metade das pacientes com ST e uma maior prevalência e a diversidade dos defeitos cardiovasculares congênitos do que os previamente reconhecidos.^{1;5} Ela é capaz de produzir imagens multiplanares não-invasivas de toda a aorta torácica.^{3;24} A RMA é excelente para detecção de anomalias venosas adicionando seu valor no diagnóstico da aorta e da válvula aórtica e fazendo dela a ferramenta de rastreamento de escolha para detecção das MCVV na ST.³ A RMA também revela que anomalias venosas são comuns na ST, como o RVPAP e a PVCSE.⁵

O ecocardiograma e a angiografia são tradicionalmente as primeiras modalidades de imagem utilizadas para a avaliação dos shunts cardíacos. O ecocardiograma é um método sensível e não invasivo mas limitado pela janela acústica. Embora a angiografia seja freqüentemente considerada o método padrão para o diagnóstico definitivo de shunts cardíacos, é um exame invasivo e que necessita o uso de contraste iodado. A tomografia computadorizada pode demonstrar doença cardíaca estrutural tais como defeito do septo e anomalia venosa pulmonar e na anatomia arterial, no entanto, avaliação funcional dos shunts pela tomografia computadorizada não tem sido descrita.⁶²

A RM não tem sido avocada como a primeira escolha para avaliação da aorta nas pacientes com ST em vista de sua limitada disponibilidade²⁷, pelo seu alto custo em relação ao ecocardiograma¹, e pelo fato que um número significativo de pacientes com ST (10,2%) não toleram o exame por claustrofobia.²⁷ Não é comum pessoas experientes em RM cardíaca e talvez o encaminhamento para um serviço terceirizado seja a melhor opção.⁴ Deve ser enfatizado que os dados

obtidos através do exame da RM são difíceis de interpretar pela padrões normais das medidas da raiz da aorta e do diâmetro da AoAsc. É necessário definir o plano de secção, a espessura da secção, a fase do ciclo cardíaco e o sítio anatômico exato das medidas da aorta.¹ Contrariamente à angiografia não expõe os pacientes aos riscos da radiação, da colocação de cateter, da anafilaxia por contraste e da nefrotoxicidade.¹¹

A RM cardíaca é o padrão ouro para a determinação da massa ventricular, da função e dos volumes ventriculares do miocárdio. Esse exame foi utilizado por Jochem van den Berg e colaboradores (2008) para avaliar o tamanho e a função biventricular cardíaca após pelo menos 6 meses da descontinuação do tratamento com GH nas pacientes com ST, comparadas com controle. Os principais achados do trabalho são a ausência de hipertrofia miocárdica e disfunção ventricular em pacientes com ST comparadas com meninas referência saudáveis. Esse estudo suporta e expande conclusões de estudos prévios, todos realizados durante tratamento à curto prazo com GH, sobre a segurança em relação ao coração, do tratamento com GH na ST. Além do mais, risco futuro de desenvolvimento de insuficiência cardíaca secundária à efeitos colaterais do GH pode ser considerado mínimo. No entanto, os achados de menor tamanho ventricular e aumento da frequência cardíaca são notáveis nas pacientes com ST. Em contraste com os trabalhos anteriores, esses autores encontraram menor volume biventricular e volume stroke nas pacientes com ST.⁸⁰

Uma detalhada análise do estudo de Sas e colaboradores (1999) também encontraram dimensão do ventrículo esquerdo das pacientes com ST comparável ao grupo controle no início do tratamento com GH, porém os valores diminuíram significativamente após 7 anos de tratamento. Um recente trabalho usando ecocardiograma em pacientes com ST não mostrou evidência para crescimento desproporcional do coração entre as pacientes tratadas e as não tratadas com GH, descartando a possibilidade de desproporção do crescimento somático nessas pacientes. Pode ser que os volumes ventriculares nas pacientes com ST medidos durante o tratamento com GH tenham a aparência normal, comparados com controles. No entanto, após a descontinuação da terapia com GH, diferenças

podem se tornar mais aparentes, assumindo que a descontinuação do tratamento leve a involução do tamanho ventricular.⁸¹

Matura e colaboradores (2007) não encontrou diferença entre as dimensões cardíacas corrigidas pela ASC entre as pacientes com ST tratadas com GH e as não tratadas. Seus achados indicam que o tratamento com GH não afeta o tamanho ventricular relacionado ao tamanho corporal. O trabalho dos autores Jochem van den Berg e colaboradores (2008) compara pacientes com ST com controles. As diferenças encontradas podem refletir a hipoplasia cardíaca na ST mais do que o efeito do GH. A falta de diferença entre as doses de GH administradas nesse trabalho suporta essa idéia. O enchimento diastólico é dependente da frequência cardíaca, e a correção para frequência cardíaca resultou em características de enchimento diastólico biventricular comparáveis entre as pacientes e controles. Radetti e colaboradores previamente sugeriram que o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo nas pacientes com ST fosse uma adaptação à elevada frequência cardíaca dessas pacientes, mais do que uma precoce representação de disfunção ventricular esquerda precoce. No entanto, a função ventricular nas pacientes com ST pode se tornar comprometida por outros fatores que o tratamento com GH. O estudo de Jochem van den Berg e colaboradores (2008) conclui que meninas com ST formalmente tratadas com gh, mesmo em altas doses, mostram função biventricular normal.⁸⁰

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)

Embora a tomografia computadorizada possa ser equivalente à RM, ela carrega uma significativa radiação nessas pacientes relativamente jovens e é menos apropriado para exames seqüenciais de follow-up. Evitar radiação é uma vantagem importante da ecocardiografia transtorácica e oferece benefícios quando realizada em conjunto com a RM.²⁴

A angiogramia multislice tem modificado a avaliação da doença cardíaca congênita tanto nos pacientes pediátricos como em adultos. É um complemento ao estudo do ecocardiograma e substitui a angiografia (que necessita de muita radiação e tempo) com risco de morbidade.⁸² As imagens

tridimensional são úteis nos diagnósticos complexos das doenças cardíacas congênitas, na preparação e no pós-operatório das cirurgias.⁸³

Seus riscos devem ser levados em conta. A dose da radiação é a principal preocupação, especialmente no subgrupo de pacientes que necessitarão de reavaliação e nas mulheres jovens.⁸⁴

Doenças da aorta estão associadas com alta mortalidade e morbidade e requerem um diagnóstico eficiente e acurado, especialmente em situações agudas. A tomografia computadorizada multislice (MSTC) como opção de angiografia tomográfica computadorizada de alta resolução (CTA) tem emergido como standard no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença da aorta adquirida. A dissecação da aorta é a emergência mais comum das doenças da aorta, mas permanece não reconhecida em 38% dos casos. A sensibilidade e especificidade da MSTC no reconhecimento de dissecação da aorta é superior a 99%. A sensibilidade da MSTC na identificação de doenças inflamatórias é 83%, com especificidade de quase 100%, e sua acurácia diagnóstica é 94%.⁽⁸⁵⁾ A interrupção do arco aórtico (definida com descontinuidade completa anatômica e do lúmen entre a aorta ascendente e descendente) é uma doença que necessita de correção cirúrgica urgente no período neonatal. O ecocardiograma continua sendo a ferramenta primária para o diagnóstico não invasivo rápido e acurado, mas geralmente não traz informação suficiente para o planejamento cirúrgico, principalmente pela limitação da janela acústica e inexperiência. Nesse contexto, a MSTC é uma técnica complementar apropriada pois é rápida, acurada e objetiva.⁸⁶ A tomografia computadorizada é no presente momento a principal técnica de imagem da aorta abdominal. A angiotomografia é especialmente interessante na exploração de toda a aorta, em politraumatizados, e no planejamento e acompanhamento de tratamento endovasculares.⁸⁷

HIPERTENSÃO ARTERIAL

A doença cardiovascular não estrutural mais comum na ST é a hipertensão arterial³⁸, encontrada mais comumente do que na população geral.^{3,9} Apenas um minoria das pacientes hipertensas apresenta CoAAo ou doença renal de base. A

exata etiologia da hipertensão arterial permanece desconhecida.³⁰ Hipertensão arterial na ausência de malformações cardiovasculares estruturais não parece estar relacionada com doença cardiovascular aterosclerótica ou doença renal.^{3;6} A hipertensão arterial pode contribuir para o excesso de mortalidade visto nessas pacientes³⁰, e pode ser o fator de risco passível de tratamento mais importante na ST.⁸

Há muitas causas potenciais para hipertensão arterial nas pacientes com ST: endotelial, neuro-hormonal e CoAAo. É reconhecido que as propriedades elásticas da parede da aorta na CoAAo são anormais; e que alterações na complacência da parede vascular podem por si só levar à hipertensão arterial. É possível que mudanças na complacência da parede vascular possam acompanhar as aberrações anatômicas na aorta e de seus vasos, levando ao achado de hipertensão arterial mesmo na ausência de CoAAo.¹¹ No estudo de Ostberg e colaboradores (2004) não se observou relação entre hipertensão arterial, uso de medicamentos anti-hipertensivos e atividade da renina plasmática com o achado de malformações cardiovasculares nas pacientes com ST avaliadas por ecocardiograma e RM.

ELETROFISIOLOGIA E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Em adição aos defeitos congênitos, estudos recentes têm demonstrado anormalidades no eletrocardiograma e evidência de disfunção autonômica e diastólica em mulheres com ST, sugerindo um envolvimento mais extenso do sistema cardiovascular do que previamente conhecido.⁸⁸

Na ST o eletrocardiograma é um exame importante na avaliação do rastreamento cardiológico^{3;5;8;89} e anormalidades encontradas pode ser uma associação não específica da doença cardiovascular congênita.³ Ocorre alta prevalência de anormalidades na condução e na repolarização ao eletrocardiograma de repouso^{3;5;8} e é tão comum nas meninas quanto nas pacientes adultas.⁵ O bloqueio fascicular posterior esquerdo, desvio do eixo para direita, hipertrofia do ventrículo direito, complexo RSR', anormalidades na onda T, condução átrio-ventricular acelerada, prolongamento do intervalo QT corrigido pela

freqüência cardíaca (QTc) e intervalo PR curto são significativamente mais comuns na ST do que nas mulheres controles de mesma idade.^{3;5;8;89;90} Todos esses achados não estão associados a baixa estatura, hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca ou fatores metabólicos. Sugere-se que essas alterações sejam características intrínsecas da ST.⁹⁰

Desvio do eixo para direita, ou bloqueio fascicular posterior esquerdo, não é um achado usual na população saudável. Em adultos, essa alteração tipicamente significa doença pulmonar crônica, hipertrofia ventricular direita e doença coronariana. É possível que os achados RSR', desvio do eixo para direita e hipertrofia de ventrículo direito em meninas e mulheres com ST indiquem defeito cardiovascular congênito que pode escapar da detecção em estudos de rotina não invasivos.⁹⁰ Desvio do eixo para direita pode estar associado com drenagem venosa pulmonar anômala parcial ou persistência da veia cava superior esquerda, mas os outros achados parecem ser independentes dos defeitos anatômicos.^{3;8}

A condução átrio-ventricular prolongada (intervalo PR curto) e o intervalo QT-c prolongado encontrados em meninas e mulheres com ST podem ser causados por propriedades elétricas intrínseca do coração ou por alteração no sistema nervoso autônomo. É possível que a haploinsuficiência de genes ainda desconhecidos ligados ao cromossomo X seja o mecanismo responsável por esse achado eletrofisiológico que afeta aproximadamente 1/3 das meninas com ST. O linfedema fetal pode ter impacto no miocárdio embriológico e no sistema de condução. Uma alternativa é um defeito autonômico (aumento do tônus catecolinérgico ou diminuição da atividade parassimpática) possa contribuir para a taquicardia relativa, encurtamento do intervalo PR e pelo prolongamento do intervalo QT-c encontrados na ST.⁹⁰

O intervalo QT pode ser medido manualmente nas derivações II e V2 como a distância entre o início do complexo QRS até o final da onda T. O intervalo QT corrigido para freqüência cardíaca pode ser calculado utilizando a fórmula de Bazett: $QT-c = QT/\sqrt{(\text{intervalo RR pr\u00e9vio})}$. A média do intervalo QT-c pode ser feito pela leitura de 3 batimentos consecutivos nas derivações II e V2.⁸⁹ O intervalo QTc maior que 440 milissegundos (0,44s)^{5;90} pode ser considerado prolongado e

estudos epidemiológicos mostram aumento da mortalidade por taquicardia ventricular (torsades de pointes) e morte súbita.^{89;90}

Há associação entre o comprimento do intervalo QT-c e mortalidade em adultos, e essa correlação pode ser atribuída à hipertensão arterial e à doença coronariana. Síndromes genéticas acompanhadas de QT-c prolongado congênito são causadas por mutações ou deleções de genes que codificam componentes de canais de íons.⁹⁰ Cerca de 300 mutações em 7 genes já foram descritas e são encontradas em 60% dos pacientes com intervalo QT prolongado congênito. É uma patologia potencialmente ameaçadora da vida, encontrada numa frequência de 1 para cada 5000 a 10000 na população geral. A taxa de mortalidade é de 70% num período de 10 anos se não tratada, responsável por 3000 a 4000 mortes súbitas entre crianças e adultos jovens nos Estados Unidos. Cerca de 50% das crianças com essa alteração apresentam história de síncope de origem cardíaca e extrassístoles ventriculares, e aproximadamente 1/3 dos pacientes adultos mostram anormalidades tais como torsades points, alternância onda T ou bradicardia em um período de 24 horas.⁸⁹

Na ST a tendência para o prolongamento do intervalo QT-c e taquicardia de repouso começa na vida intra-útero, sugerindo um defeito intrínseco na regulação autonômica do sistema cardiovascular na ST.³ O aumento da frequência de intervalo QT prolongado entre as pacientes com ST aumenta o risco para arritmia ventricular e morte súbita entre essas pacientes. Estudos mostram que a maioria da pacientes com intervalo QT prolongado apresentam o cariótipo 45,X⁸⁹ e que essa alteração não é secundária à frequência cardíaca tipicamente aumentada na ST.³

No entanto, o intervalo QT-c prolongado na ST não parece ser um fator de risco para arritmia como é nos casos congênitos. Diferente dos casos congênitos, nos quais ocorre severo prolongamento do intervalo QT-c durante o exercício e na fase de recuperação, na ST há diminuição do prolongamento ao normal com manutenção durante o período de recuperação. Isso talvez justifique a ausência de síncope secundário à eventos cardíacos nessa síndrome. Não há incidência aumentada de arritmias ventriculares nas pacientes com ST e, portanto, o impacto

clínico no manejo das pacientes pode não ser o mesmo das outras formas de prolongamento do intervalo QT-c congênito. A monitorização dos batimentos cardíacos durante 24 horas mostrou que o intervalo QT mantinha-se dentro dos limites considerados normais em 90% dos batimentos entre as pacientes com ST sem intervalo QT prolongado. Já entre as pacientes com intervalo QT-c prolongado durante o repouso, cerca de 40% dos intervalos QT durante as 24 horas parecem manter-se dentro dos intervalos normais. A maioria das normalizações do intervalo QT ocorre durante a atividade física com aumento da frequência cardíaca. Isso talvez seja o mecanismo responsável pela diminuição de taquicardia ventricular. Então para acessar o risco do intervalo QT prolongado nas pacientes com ST, teste do exercício e monitorização de 24 horas podem ser úteis na decisão do impacto dessa alteração nas atividades diárias das pacientes. Recomenda-se, embora ainda sem consenso, que esses dois exames sejam repetidos anualmente, especialmente na puberdade, onde o intervalo QT-c pode prolongar-se mais.⁸⁹

Nas formas congênitas de prolongamento do intervalo QT-c, o tratamento com beta-bloqueadores e, em casos selecionados, a implantação de cardioversores são considerados terapêuticas adequadas para prevenção de síncope ou morte súbita cardíaca secundária à arritmia ventricular. Muitas medicações prolongam o intervalo QT-c e, portanto, são contra-indicadas em pacientes com síndrome congênita do intervalo QT-c prolongado. As pacientes com ST com intervalo QT-c prolongado devem evitar medicamentos que sabidamente possam prolongar esse intervalo⁸⁹, como alguns antibióticos e psicotrópicos comumente utilizados em crianças.⁵

Aumento da frequência cardíaca tem sido repetidamente encontrado nas pacientes com ST tanto pré-natal como na vida pós-natal. Estudos recentes descreveram desregulação do sistema nervoso simpático, levando à taquicardia, pressão arterial elevada, aumento dos níveis de norepinefrinas no repouso e uma resposta catecolinérgica cega ao exercício.^{3;80} Também há evidência que a frequência cardíaca no repouso se correlacione negativamente com o tamanho das câmaras cardíacas, uma correlação, embora fraca, que foi encontrada no

trabalho de Jochem e colaboradores. Com o volume ventricular menor nas pacientes com ST, embora sem relevância clínica significativa, pode ser parte da etiologia do aumento da frequência cardíaca do repouso. Evidências estão sugerindo um efeito maléfico dessa alta frequência cardíaca no repouso na mortalidade cardiovascular à longo prazo.⁸⁰ Porém o significado clínico dessas recentes observações não está claro⁸, sabe-se que a elevação da frequência cardíaca pode contribuir para a progressão da dissecção da aorta porém mais pesquisas sobre a etiologia e possíveis intervenções são necessárias.⁸⁰

A mortalidade cardíaca por todas as causas é principalmente atribuída aos defeitos cardíacos congênitos.³ e suas conseqüências. Em adição, múltiplos fatores de risco para doença arterial coronariana fazem do infarto do miocárdio um contribuinte para o aumento da mortalidade cardíaca, incluindo hipertensão arterial, perfil lipídico aterogênico e diabete melito estão aumentados como parte da síndrome. A demonstração que o intervalo QT-c pode estar prolongado na ST aumenta a possibilidade de arritmias nessa síndrome.⁹⁰

Essas anormalidades parecem ser uma característica intrínseca da ST, sugerindo que a deleção do segundo cromossomo sexual tenha um efeito mais profundo no sistema cardiovascular e a realização de eletrocardiograma deva ser incluída na avaliação e monitorização das pacientes com ST.⁵ A recomendação atual é dar atenção especial na interpretação do eletrocardiograma de repouso, particularmente para o intervalo QT nas pacientes com ST.⁸⁹

MORTALIDADE

A expectativa de vida para mulheres com ST é reduzida em cerca de 13 anos. O principal causa de morte é a dissecção ou ruptura da aorta, responsável por 2% a 8% das mortes nessas mulheres. Os fatores de risco para dissecção incluem hipertensão, VaAoBic e dilatação da raiz da aorta. A taxa de mortalidade para as pacientes com ST que ficam grávidas através da doação de óvulos pode ser tão alta quanto 2%.²⁷

Pacientes com ST apresentam diminuição da expectativa de vida, primariamente resultante de complicações cardíacas e diabetes.⁶ As

anormalidades cardíacas estruturais são fonte potencial de morbidade e mortalidade em cerca de 50% das pacientes com ST.³⁰

Mulheres com ST apresentam redução na expectativa de vida e evidências recentes sugerem que é devido ao aumento na dissecção da aorta e doença cardíaca isquêmica. As mulheres adultas devem ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar para melhorar a expectativa de vida e reduzir a mortalidade.⁷

Mortalidade em pacientes adultas com ST está aumentada principalmente entre as pacientes com cariótipo 45,X. Esse cariótipo está associado a um perfil cardiovascular mais prejudicial maior prevalência de obesidade, aumento da gordura abdominal, aumento da pressão arterial e perfil lipídico mais aterogênico. O aumento da detecção de ST mosaico, através da técnica FISH, irá reduzir a taxa de morbimortalidade nas pacientes com ST.⁶⁸

A principal fonte de mortalidade prematura na ST é a doença cardiovascular congênita, que é responsável pela morte da grande maioria dos fetos no segundo trimestre.⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DAS MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES

Um recente consenso, não baseado em evidências, recomenda diretrizes para o diagnóstico e cuidados à meninas e mulheres com ST, e enfatiza a importância da avaliação do sistema cardiovascular. Todas as pacientes recém-diagnosticadas com ST, independentemente da idade ao diagnóstico, necessitam de avaliação por um cardiologista familiarizado com doença cardíaca congênita^{3,8} incluindo a realização dos exames: ecocardiograma bidimensional com Doppler e ou RM e eletrocardiograma de repouso.^{5,8}

Em geral, como mais meninas com ST atingem a vida adulta, os diversos especialistas devem estar acostumados ao seu acompanhamento, incluindo internistas, cardiologistas adultos, endocrinologistas e gineco-obstetras. Mulheres com ST devem ser orientadas de sua necessidade de avaliação por toda a vida.

Pacientes com ST e com VaAoBic assintomática, estenose aórtica ou CoAAo reparada, ou hipertensão leve geralmente abandonam acompanhamento médico quando sua saúde é boa. O risco de dilatação da aorta, porém, recomenda que elas continuem o acompanhamento por tempo indeterminado.²³

Nas pacientes com diagnóstico no período fetal, mesmo naquelas com ecocardiograma fetal normal, devem realizar novo ecocardiograma no período neonatal e serem avaliadas por um cardiologista pediátrico. O ecocardiograma é geralmente efetivo no período neonatal e na infância, mas pode ser limitado nas pacientes adultas devido à alteração na forma do tórax e pela obesidade.^{3;8}

É essencial visualizar todos os folhetos da válvula aórtica para excluir anormalidades significativas.⁸ Se ecocardiograma não for satisfatório, deve-se realizar tomografia computadorizada ou RM cardíaca em centros com experiência nessas técnicas para visualizar bem a válvula aórtica e para fornecer informações adicionais importantíssimas a respeito do coração, das pequenas artérias, das veias, do arco aórtico distal e da aorta descendente.^{3;8} É importante enfatizar que essas modalidades podem não ser diretamente comparáveis, e o uso de uma única técnica para monitorização futura é desejável. Todas as pacientes com ST devem realizar RM cardíaca na idade que o estudo puder ser feito sem a necessidade de sedação. Caso uma criança mais nova necessite de imagens adicionais, a RM é uma excelente escolha mesmo se sedação for necessária.⁸

Meninas e mulheres com ST necessitam de avaliação cuidadosa para hipertensão arterial e anormalidades no eletrocardiograma em adição às anomalias anatômicas.^{3;8} A pressão arterial deve ser monitorada regularmente e tratada vigorosamente em todas as pacientes com ST.³ Ela é um importante fator de risco para dilatação e dissecção da aorta.⁸ Pela freqüente presença de taquicardia relativa e pelo risco de aneurisma de aorta em pacientes com ST, tratamento com beta-adrenérgicos e ou bloqueadores do receptor de angiotensina são recomendados.³

Bondy e colaboradores (2006) salientam a importância da realização de eletrocardiograma na ST como parte da avaliação basal das pacientes. No acompanhamento das pacientes os autores recomendam a realização de

eletrocardiograma no mesmo intervalo da realização do ecocardiograma. Se o eletrocardiograma revelar prolongamento significativo do intervalo QTc eles enfatizam o cuidado em prescrever os medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT-c e induzem torsades de pointes: eritromicina e congêneres, agentes antiarrítmicos e os principais antipsicóticos.⁹⁰

Até 50% das pacientes com ST parecem não apresentar alterações cardiovasculares após avaliação extensiva.³ No acompanhamento, a repetição dos exames depende da situação clínica da paciente. As crianças com aparente sistema cardiovascular normal e com pressão arterial adequada para a idade, nova imagem cardiovascular será necessária na transição para vida adulta, antes da gestação ou no surgimento de hipertensão arterial. Meninas com apenas ecocardiograma devem realizar RM quando tiverem idade suficiente para colaborar com o procedimento.⁸ As pacientes adultas normotensas sem doença cardiovascular de base, a frequência ou mesmo a necessidade de monitoramento com ecocardiograma transtorácico é incerta, mas parece ser prudente reavaliar as dimensões da aorta a cada 5 a 10 anos até que se saiba mais sobre a história natural.^{3:8} Para as pacientes com doença cardiovascular, o tratamento e o monitoramento devem ser determinados pelo cardiologista. As pacientes hipertensas necessitam da determinação regular das dimensões da aorta.⁸ Pacientes adultas com ou sem doença cardiovascular congênita necessitam de avaliação para os fatores de risco para doença arterial coronariana. Mulheres com obesidade abdominal poderão se beneficiar também do uso de estatinas.³

Pacientes com ST com doença cardiovascular congênita necessitam de monitorização contínua por um cardiologista, de acordo com cada caso. Idealmente, pacientes adultas irão receber tratamento criterioso em um centro especializado em doença cardíaca congênita. Pacientes com reparo cirúrgico de CoAAo ou outros defeitos congênitos curados devem continuar sendo tratados por cardiologista pois é grande o risco de nova ou recorrente doença cardiovascular. Pacientes com hipertensão requerem monitorização para dilatação da aorta.³

As pacientes com fatores de risco para dilatação e dissecção da aorta e seus familiares devem ser educados sobre o risco, a necessidade de

acompanhamento médico e tratamento, e os possíveis sintomas, isto é, dor torácica ou na região dorsal. Pacientes com múltiplos fatores de risco (VaAoBic, dilatação da raiz da aorta e hipertensão arterial) que as colocam em risco iminente de evento aórtico agudo devem considerar a hipótese de carregar informação médica alertando sobre aortopatia.^{3;8} O monitoramento da aorta deve ser realizado regularmente, mesmo quando o primeiro exame for normal, pois os mecanismos fisiopatológicos da doença são lentamente progressivos.³⁹ Tais pacientes também devem ser aconselhadas sobre gestação e atividade física. As pacientes devem ser informadas da necessidade de tratamento profilático com antibióticos antes de procedimentos dentários ou cirurgia.⁸

Não há recomendações baseadas em evidência para o tratamento das pacientes com ST com dilatação da aorta. Na falta destes, é útil corroborar as experiências com sucessos no tratamento dos pacientes com síndrome de Marfan. Dilatação da aorta ascendente claramente prediz dissecação da aorta, e tratamento com antagonistas β -adrenérgicos (β -bloqueadores) reduzem a taxa de dilatação nessa síndrome. Mais recentemente, a interrupção da sinalização via inibição da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas do receptor tipo 1 de angiotensina tem se mostrado promissor na reversão da vasculopatia nos ratos e nos pacientes com síndrome de Marfan e Loeys-Dietz. Manejos adicionais na síndrome de Marfan incluem a restrição da atividade física, realização de imagem cardiovascular freqüentes, e reparo cirúrgico quando o diâmetro da aorta excede 5 cm. Aplicar lições de outras desordens vasculares para a ST não parece ser o ideal, mas parece que várias origens genéticas podem culminar em uma patologia aórtica comum que responde a tratamentos semelhantes.²⁰ O uso de β -bloqueadores na ST pode ser particularmente apropriado porque é um tratamento relativamente benigno e porque a taquicardia de repouso é comum na ST, além de poder reduzir o risco para doença arterial coronariana.^{3;20} Além do mais, controle agressivo da pressão arterial, imagens freqüentes e consensos para atividade física para as pacientes com dilatação da aorta é uma orientação racional.²⁰ Bondy (2008) sugere o uso de beta-bloqueadores e inibidores da enzima de conversão

da angiotensina para a elevada frequência cardíaca e para a hipertensão arterial leve, e possivelmente para prevenir dilatação aórtica futura.⁴³

Os critérios que embasam a decisão de intervenção cirúrgica na dilatação da aorta para prevenir a dissecção da aorta na ST ainda não foram estabelecidos. No entanto, esperar até um diâmetro aórtico arbitrário maior ou igual 5 cm baseado em homens adultos sadios claramente não é apropriado devido à baixa estatura da maioria dessas pacientes. Até o presente não está claro se a aortopatia na ST é mais semelhante à aortopatia da síndrome de Marfan ou à associada à VaAoBic e coarctação. Este é um tema de grande polêmica uma vez que se desconhece o quanto bem as pacientes com ST irão se sair com cirurgia aórtica profilática, havendo pelo menos 3 desfechos com sucesso em casos operados de emergência na literatura.²⁰

Gestação espontânea ou assistida em pacientes com ST deve acontecer apenas após avaliação cardiológica.^{3;8} Relatos alarmantes de dissecção aórtica fatal durante a gestação e no período pós-natal tem aumentado o cuidado sobre segurança da gestação em pacientes com ST.³ RM da aorta deve ser incluída na avaliação cardiológica se gestação estiver sendo considerada.^{3;8} Contra-indicações relativas para gestação são história de reparo de CoAAo, presença de VaAoBic ou evidência de dilatação aórtica ou hipertensão arterial sistêmica.^{2;81} As pacientes com ST gestante apresentam aumento do risco para eclâmpsia e diabetes gestacional, assim como dissecção da aorta e necessitam de monitoramento por especialista durante a gestação e no período pós-parto.³ Para as pacientes que engravidarem, é essencial acompanhamento cardiológico durante a gestação e no período pós-parto.⁸

No geral deve-se orientar as pacientes com ST a praticarem atividade física aeróbica moderada. Atividade física competitiva com exercícios extremos ou isométricos está associada com aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial e por isso podem ter efeito deletério nas pacientes com dilatação da aorta e nesses casos devem ser desencorajados.⁸

Assim, no momento, podemos sumarizar as recomendações no seguinte:

- pacientes com ST com doença cardiovascular congênita conhecida devem ser transferidas para clínicas de doença cardiovascular congênita adulta quando atingirem a maturidade;

- todas as pacientes adultas jovens com ST necessitam de RM cardíaca;

- pacientes com anomalias na aorta, dilatação ou ambas necessitam:

-- acompanhamento cardiológico

-- educação da paciente e de seus familiares sobre os sinais e sintomas de dissecação da aorta

-- identificação de alerta médico

-- precaução na gestação

-- controle da pressão arterial

-- estudos comparando antagonista da angiotensina versus beta-bloqueadores

- para todas as pacientes com doença da válvula aórtica significativa e dilatação da aorta, reparo na aorta ascendente no momento de reparo da válvula aórtica deve ser considerado.

Finalizando, devemos ressaltar que em todas as pacientes nas quais se estabelece o diagnóstico de ST devemos realizar um rastreamento prospectivo de diversas alterações associadas, incluindo especialmente as que descrevemos neste artigo, que embora de grande morbi-mortalidade, são freqüentemente negligenciadas em muitas pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick P, Rosenfeld RG. Cardiovascular Evaluation in Turner Syndrome: Utility of MR Imaging. *Australas Radiol.* 1992; 36: 204-209.
2. Saenger P. Turner Syndrome. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology.* 3th ed. Saunders Elsevier. 2008; 610-661.
3. Bondy CA. Congenital Cardiovascular Disease in Turner Syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2008; (3): 2-15.
4. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1904-1909.
5. Bondy CA, Bakalov VK. Investigation of cardiac status and bone mineral density in Turner syndrome. *Growth Hormone and IGF Research.* 2006; (16): S103-S108.
6. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1227-1238.
7. Elskheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews.* 2002; 23(1): 120-140.
8. Bondy CA. Clinical Practice Guideline Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1): 10-25.
9. Sybert V. Cardiovascular Malformation and Complications in Turner Syndrome. *Pediatrics.* 1998; 101(1): 1-7.
10. Bondy CA. Hormone Research. *Turner Syndrome* 2008. 2009; 71(1): 52-56.
11. Ho VH, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, et al. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation.* 2004; 110: 1694-1700.
12. Reis P, Punch MR, Bove EL, Van den Ven CJM. Outcome of Infants with Hypoplastic Left Heart and Turner Syndromes. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 532-535.
13. Pilla CB, Nogueira AJS. Manejo Híbrido da Hipoplasia do Ventrículo Esquerdo. *Rev Bras Cardiol Inv.* 2005; 13(3): 176-184.

14. Cua CL, Galantowicz ME, Turner DR, Forbes TJ, Hill SL, Hoffman TM, et al. Palliation via hybrid procedure of a 1.4 Kg patient with a hypoplastic left heart. *Congenit Heart Dis*. 2007; 2(3): 191-193.
15. Natowicz M, Kelley RI. Association of Turner syndrome with hypoplastic left-heart syndrome. *Am J Dis Child*. 1987; 141(2): 218-220.
16. van Egmond, Orye E, Praet M, Coppens M, Devloo-Blancquaert. Hypoplastic left heart syndrome and 45X karyotype. 1988. *Br Heart J*. 1988; 60: 69-71.
17. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22: 264-267.
18. Bansal A, Arora S, Traub D, Haybron D. Unicuspid aortic valve and aortic arch aneurysm in a patient with Turner syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008; 16(3): 266-267.
19. Mohamed S, Misfeld M, Hanke T, Belge G, Bullerdiek J, Sievers HH. Quadricuspid aortic valve in a patient with Turner syndrome. *Exp Clin Cardiol*. 2007; 12 (3): 161-162.
20. Matura LA, Ho BV, Rosing DR, Bondy CA. Aortic Dilatation and Dissection in Turner Syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1663-1670.
21. Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D, Rubino I, Satucci S, Picchio FM, et al. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1988; 43(1-2): 25-31.
22. Miller MJ, Geffner ME, Lippe BM, Itami RM, Kaplan AS, DiSessa TG, et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. *J Pediatr*. 1983; 102(1): 47-50.
23. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further Delineation of Aortic Dilatation, Dissection, and Rupture in Patients With Turner Syndrome. *Pediatrics*. 1998; 102(1): 1-9.
24. Ilyas M, Chut C, Ettles D, Mathew V, Atkin S. Evaluation by magnetic resonance imaging of aortic dilatation and coarctation in adult Turner syndrome patients. *Clinical Endocrinology*. 2006; 64: 154-157.

25. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr*. 1998; 133(5): 688-692.
26. Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A, et al. Turner's Syndrome: Cardiologic Profile According to the Different Chromosomal Patterns and Long-Term Clinical Follow-Up of 136 Nonpreselected Patients. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 108-112.
27. Ostberg JE, Brookes JAS, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. A Comparison of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging in Cardiovascular Screening of Adults with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5966-5971.
28. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Ho VB. Growth Hormone Treatment and Aortic Dimensions in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1785-1788.
29. Gøtzsche C-O, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BØ. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child*. 1994; 71: 433-436.
30. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JAH. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol*. 2001; 54: 69-73.
31. Moss AJ, Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. Lippincott & Williams & Wilkins; 2007.
32. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, Calcaterra V, Klersy C. Prospective Evaluation of Aortic Dimension in Turner Syndrome: A 2-Dimensional Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20: 307-313.
33. Bastianon V, Pasquino AM, Bosco G, Tebaldi L, Cives C, et al. Mitral valve prolapse in Turner syndrome. *Eur J Pediatr*. 1989; 148(6): 533-534.
34. Völkl TM, Degenhart K, Koch A, Simm D, Dörr HG, Singer H. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. *Clin Cardiol*. 2005; 28(2): 88-92.

35. van Heerde M, Hrudá J, Hazekamp MG. Severe pulmonary hypertension secondarily to a parachute-like mitral valve, with the left superior caval vein draining into the coronary sinus, in a girl with Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2003; 13(4): 364-366.
36. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-Term Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 344-351.
37. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2006; 16: 430-436.
38. van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA, Pattynama PM, Keizer-Schrama SMM, Helbing WA. Aortic Distensibility and Dimensions and the Effects of Growth Hormone Treatment in the Turner Syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1644-1649.
39. Chalard F, Ferey S, Teinturier C, Kalifa G. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr Radiol.* 2005; 35: 323-326.
40. Fejzic Z, Oort A. Fatal dissection of the descending aorta after implantation of a stent in a 19-year-old female with Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2005; 15: 529-531.
41. Goebel n, Kappenberger L. Pseudocoarctation of the aorta (author's transl). *Z Kardiol.* 1982; 71(1):54-9.
42. Klein LW, Levin JL, Weintraub WS, Agarwal JB, Helfant RH. Pseudocoarctation of the aortic arch in a patient with Turner's syndrome. *Clin Cardiol.* 1984; 7(11): 621-3.
43. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Current Opinion in Cardiology.* 2008; 23: 519-526.
44. Lopez L, Arheart KL, Colan SD, Stein NS, Lopez-Mitnik, Lin AE, et al. Turner syndrome Is an Independent Risk Factor for Aortic Dilatation in the Young. *Pediatrics.* 2008; 121: e1622-e1627.

45. Rosenfeld RG. Hypertension, aortic dilatation and aortic dissection in Turner syndrome: a potentially lethal triad. *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 155-156.
46. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, Gomes A, Lois JF, Barton CW, et al. Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with turner syndrome. *J Pediatr.* 1986; 109(5): 820-826.
47. Roleau S, Furber A, Pézard P, Morel O, Coutant R, Limal J. Assessment of Aortic Dilatation in Turner Syndrome a Resonance Magnetic Imaging (MRI) and Echocardiographic Study. *Horm Res.* 2002; 58(suppl 2): 1-197 83.
48. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2007; 76: 405-410.
49. Price WH, Wilson J. Dissection of the aorta in Turner's syndrome. *J Med Genet.* 1983; 20: 61-63.
50. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet.* 2007; 44: 745-749.
51. Silberbach M. Aortic dissection in Turner's syndrome: a "perfect storm"? *Cadiol Young.* 2006; 16: 428-429.
52. Tissières P, Didier D, Dahoun S, Jaeggi ET. Turner syndrome with complex mosaic monosomy and structural aorta anomalies. *J Pediatr.* 2003; 142: 341.
53. Lacombe M, Esteva B, Tillous-Borde I, Lesèche G. Anévrisme sous-clavier associé à um syndrome de Turner. *Arch Pediatr.* 2004; 11: 344-346.
54. Luckraz H, Mohammed A, Youhana A. A proeminent Collateral Coronary Artery. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81: 1518.
55. Bechtold SM, Pozza RD, Becker A, Meidert A, Dohlemann C, Schwartz HP. Partial anomalous pulmonary vein connection: an underestimated cardiovascular defect in Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 158-162.
56. Maillard JO, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, Frolet JM, Revel D, Cordier JF. Pulmonary Varix Mimicking Pulmonary Arteriovenous Malformation in a Patient with Turner Syndrome. *Respiration.* 2007; 74: 110-113.

57. Júnior CRA, Carvalho TN, Filho SRF, Costa MAB, Jacob BM, Machado MM, et al. Veia Cava Superior Esquerda Anômala com Ausência de Veia Cava Superior Direita: Achados de Imagem. *Radiol Bras*. 2003; 36 (5): 323-326.
58. Cunha PS, Freitas A, Magno P, Gil VM. Persistência da Veia Cava Superior Esquerda. *Diagnóstico Ecocardiográfico. Rev Port Cardiol*. 2006; 25(1): 125-127.
59. Kutay V, Yakut C. Absence of Right Superior Vena Cava and Aortic Annular Hypoplasia in a Patient with Turner's Syndrome. *J Card Surg*. 2005; 20: 375-376.
60. Golzio PG, Franco E, Chiribiri A. Atrio-Ventricular Synchronization by Single VDD Lead Insert Through Persistent Left Superior Vena Cava in Patient with Turner's Syndrome. *Pace*. 2006; 29: 1181-1182.
61. Ribeiro JCBM. Princípios básicos da estimulação cardíaca artificial. *Revista da SOCERJ*. 2002; XV(2): 57-67.
62. Wang ZF, Reddy GP, Gotway MB, Yeh, BM, Higgins CB. Cardiovascular shunts: MR Imaging Evaluation. *Radiographics*. 2003; 23: S181-S194.
63. Ferrari GF, Parreira CC, Reibschied SM, Martins AS. Síndrome da cimitarra: relato de caso com falsos diagnósticos e conduta adequada. *J Pneumologia*. 2000; 26(6): Nov/Dec.
64. Price WH, Willey RF. Partial anomalous pulmonary venous drainage in two patients with Turner's syndrome. *J Med Genet*. 1980; 17: 133-134.
65. van Wassenaer AG, Lubbers LJ, Losekoot G. Partial abnormal pulmonary return in Turner syndrome. *Eur J Pediatric*. 1988; 148 (2): 101-103.
66. Najm H, Williams WG, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM. Scimitar syndrome: twenty years' experience and results of repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 1161-1169.
67. Hjerrild VE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull*. 2008; 89:77-93.
68. El-Mansoury M, Barrenast ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrin*. 2007; 66: 744-751.

69. Shchelochkov OA, Cooper ML, Ou Z, Peacock S, Yatsenko AS, Brown CW , et al. Mosaicism for r(X) and and der(X)del(X)(p11.23)dup(X)(p11.21p11.22) provides insight into the possible mechanism of rearrangement. *Mol Cytogenet.* 2008; Jul 25 1(1):16.
70. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, et al. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics.* 2005; 115(3): 732-735.
71. Bondy CB, Bakalov VK, Lange ED, Cenicerros I. Deficient Medical Care for Adults with the Turner Syndrome. *Ann Intern Med.* 2006; 145(11): 866-867.
72. Struew E, Krammer K, Dötsch J, Metzler M, Dörr HG, Cesnjevar R, et al. No Evidence for Angiotensin Type 2 Receptor Gene Polymorphism in Intron 1 in Patients with Coactation of the Aorta and Ullrich-Turner Syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2006; 27: 636-639.
73. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- β Receptor. 2006; *NEJM* 2006; 355: 788-798.
74. Prasad SK, Soukias N, Hornung T, Khan M, Pennell DJ, Gatzoulis MA, et al. Role of Magnetic Resonance Angiography in the Diagnosis of Major Aortopulmonary Collateral Arteries and Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage. *Circulation.* 2004; 109: 207-214.
75. Manning WJ. Online Transthoracic echocardiography: Normal cardiac anatomy and tomographic views. uptodate transthoracic echocardiography normal cardiac anatomy and tomography views [database on the Internet]. UpToDate. c2009 [uptodate 2008 oct 1]. Available from: www.uptodate.com.
76. Schiller NB, Ren X, Ristow B. Online Echocardiography evaluation of the thoracic and proximal abdominal aorta. [database on the Internet]. UpToDate. c2009 [uptodate 2008 oct 1]. Available from: www.uptodate.com.
77. Gopal AS, Arora N, Vardanian S, Messineo FC. Utility of Transesophageal Echocardiography for the Characterization of Cardiovascular Anomalies Associated with Turner's Syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; 14: 60-62.

78. Yucel EK, Andreson CM, Edelman RR, Grist TM, Baum RA, Manning WJ, et al. Magnetic Resonance Angiography Update on Applications for Extracranial Arteries. *Circulation*. 1999; 100: 2284-2301.
79. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JPJ, Storry C, McCarthy C, Conway GS. Vasculopathy in Turner Syndrome: Arterial Dilatation and Intimal Thickening without Endothelial Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9): 5161-5166.
80. van den Berg J, Bannik EM, Wielopolski PA, Hop WC, van Osch-Gevers L, Pattynama PMT, et al. Cardiac Status after Childhood Growth Hormone Treatment of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2553-2558.
81. Sas TC, Cromme-Dijkhuis AH, Keizer-Schrama MK, Stijnen T, van Tuenenbroek A, Drop SL, et al. The effects of long-term growth hormone treatment on cardiac left ventricular dimensions and blood pressure in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr*. 1999; 135: 470-476.
82. Ou P, Celermajer DS, Calcagni G, Brunelle F, Bonnet D, Sidi D. Three-dimensional CT scanning: a new diagnostic modality in congenital heart disease. *Heart*. 2007; Aug 93 (8): 908-13 Epub 2006 Sep 4.
83. Ou P, Voisenet N, Billeau J, Girodon B, Lemoine T, Emond S, et al. Multislice CT scan in congenital heart disease. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006; May 99 (5): 497-502.
84. Paul JF, Abada HT. Strategies for reduction of radiation dose in cardiac multislice CT. *Eur Radiol*. 2007; Aug 17 (8): 2028-37 Epub 2007 Feb 22.
85. Theisen D, von Tengg-Kobligk H, Nikolaou K, Reiser MF, Wintersberger BJ. CT angiography of the aorta. *Radiologe*. 2007; Nov 47 (11): 982-92.
86. Yang DH, Goo HW, Seo DM, Yun TJ, Park JJ, Park IS, et al. Multislice CT angiography of interrupted aortic arch. *Pediatric Radiol*. 2008; Jan 38 (1): 89-100 Epub 2007 Oct 27.
87. Bourlet P, Garcier JM, Alfidja A, Lipiecka E, Chahid T, Privat C. Helical CT of abdominal aorta. *J Radiol*. 2005 Jan 86 (1): 13-28.

88. Matura LA, Sachdev V, Bakalov VK, Rosing DR, Bondy CA. Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. *J Pediatrics*. 2007; 150(6): 587-591.
89. Pozza RD, Bechtold S, Urschel S, Netz H, Schwarz HP. QTc interval prolongation in children with Turner Syndrome: the results of exercise testing and 24-h ECG. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 59-64.
90. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged Rate-Corrected QT Interval and Other Electrocardiogram Abnormalities in Girls With Turner Syndrome. *Pediatrics*. 2006; 118: e1220-e1225.

OBJETIVOS

ARTIGO ORIGINAL

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Avaliar em pacientes com síndrome de Turner através da ressonância magnética cardíaca e torácica com ênfase na aorta a prevalência de:

- alterações cardiovasculares
- malformações cardiovasculares

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Relacionar as alterações e malformações cardiovasculares encontradas através do exame de ressonância magnética cardíaca e torácica com ênfase na aorta com:

- fenótipo
- cariótipo
- ecocardiograma transtorácico com Doppler

ARTIGO ORIGINAL

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR POR
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E TORÁCICA
EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**
(Cardiovascular Evaluation by MRI in Patients With Turner Syndrome)

Betina Feijó Pereira^a e Mauro Antonio Czepielewski^b

^a Médica graduada pela Universidade Federal de Santa Maria, especialização em Endocrinologia pela Universidade Católica do Rio de Janeiro e aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia/Faculdade de Medicina/UFRGS. bfpereira@terra.com.br

^b Médico graduado pela Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Doutor em Endocrinologia, Professor Associado do Departamento de Medicina Interna/Faculdade de Medicina/UFRGS, Diretor da Faculdade de Medicina/UFRGS. maurocze@terra.com.br

Endereço para correspondência:

Mauro A. Czepielewski

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2400, 4º andar, Prédio 14

Porto Alegre, RS. CEP 90035-903

Telefone: Fone/fax: 55 51 21018127. e-mail: maurocze@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Avaliar a presença de malformações cardiovasculares em 33 pacientes com síndrome de Turner acompanhadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Métodos:** Estudo transversal no qual foi realizada ressonância magnética cardíaca (RMC) e torácica com ênfase na avaliação da aorta (RMA) em 33 pacientes. **Resultados:** As pacientes tinham idade média de 20 anos e 10 meses e altura de 138,7 cm. Aproximadamente 42,42% das pacientes apresentavam cariótipo 45,X e 33,33% pescoço alado. À RMC, 54,54% das pacientes apresentaram alteração, sendo válvula aórtica bicúspide o achado mais frequente, presente em 24,24%. À RMA, malformações cardiovasculares foram encontradas em 42,42%, sendo o alongamento do arco transversal presente em 27,27% das pacientes. Dilatação da aorta estava presente em 66,66% das pacientes, considerada severa em 12,12%. O local mais frequente de dilatação foi na raiz da aorta e na porção tubular da aorta ascendente. **Conclusões:** Os resultados do presente estudo corroboram achados preliminares da literatura que demonstram que anomalias cardiovasculares são comuns na síndrome de Turner, especialmente diagnosticadas pela ressonância magnética. Dilatação da aorta, principalmente na aorta ascendente, é extremamente frequente na síndrome de Turner e proporciona elevado risco de evento aórtico agudo como a dissecção, potencialmente fatal.

Palavras-chave: Síndrome de Turner, Ressonância Magnética, Alterações Cardiovasculares, Aneurisma de aorta, Dissecção de aorta

Abstract

Objective: To evaluate the incidence of cardiovascular malformations in 33 patients with Turner's syndrome followed up in the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. **Methodology:** A transversal study in which a Cardiac and Thoracic Magnetic Resonance Imaging (MRI) with focus on the evaluation of the aorta was performed in 33 patients. **Results:** The patients had average age of 20 years and 10 months and height of 138,7 cm. Approximately 42,42% of the patients presented karyotype 45,X and 33,33% webbed neck. Through MRI 54,54% of patients showed anomalies; the bicuspid aortic valve was the most frequent found present in 24,24% of patients. Through MRI, cardiovascular malformations were found in 42,42%, and elongation of the transverse arch was present in 27,27% of patients. Aortic dilatation was found in 66,66% of patients, and it was considered severe in 12,12%. The most frequent place of dilatation was in the aortic root and in the tubular portion of the ascending thoracic aorta. **Conclusion:** The results of present study corroborate with the literature that says cardiovascular anomalies are common in Turner's syndrome, especially diagnosed through magnetic resonance imaging. Aortic dilatation, most prominent in the ascending aorta, is very frequent in Turner's syndrome and that predicts high risk for acute aortic events such as dissection, potentially fatal.

Key words: Turner's syndrome, magnetic resonance, cardiovascular disturbances, aortic aneurism, aortic dissection.

LISTA DE ABREVIATURAS

ST: Síndrome de Turner

VaAoBic: Válvula aórtica bicúspide

CoAAo: Coarctação da aorta

FGT – β : Fator de crescimento transformador – β

AAT: Alongamento do arco transversal

RM: Ressonância magnética

RMA: Ressonância magnética angiográfica

APD: Artéria pulmonar direita

AoAsc/AoDesc: Relação entre aorta ascendente e aorta descendente na origem APD

AoAsc: Aorta ascendente

AoDesc: Aorta descendente

IMC: Índice massa corporal

ABS: Absoluto

ASC: Área de superfície corporal

GH: Hormônio de crescimento

DP: Desvio padrão

PVCSE: Persistência da veia cava superior esquerda

RVPAP: Retorno venoso pulmonar anômalo parcial

ASDA: Artéria subclávia direita aberrante

Xp: Braço curto do cromossomo X

Xq: Braço longo do cromossomo X

45,X: Monossomia de X

46Xi(Xq): Isocromossomo de braço longo do cromossomo X

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner foi originalmente descrita em 1938 por Henry Turner.¹⁻⁴ É uma doença genética que ocorre em indivíduos fenotipicamente femininos, sendo a única monossomia compatível com a vida⁵ e a desordem cromossômica mais comum em mulheres. Ela é muito mais freqüente nos fetos do que nas meninas recém-nascidas^{3;6-10}; e cerca de 99% das concepções são abortadas principalmente no primeiro trimestre por malformações cardiovasculares graves.^{5;7;8;11;12} A ST afeta aproximadamente uma para cada 2500 meninas nascidas vivas^{1;3;4;7;10;11;13;14;15} e especula-se que no mundo haja 1,5 milhões de mulheres com ST. A ST está associada ao aumento em 3 vezes da mortalidade por todas as causas, e a expectativa de vida é reduzida, em média, em mais de 13 anos sendo as doenças cardiovasculares, especialmente as congênitas, as causas mais comuns da mortalidade precoce.⁶ O cariótipo 45,X está associado a alterações fenotípicas mais severas com alta incidência de anormalidades na estrutura cardíaca (válvula aórtica bicúspide e coarctação da aorta) e renal assim como linfedema congênito.^{6;10;19;21} Cariótipo com material do cromossomo Y está presente em apenas 5% da população total de ST²¹ sendo importante sua identificação pois está indicado a realização de gonadectomia profilática pelo risco de 12% de gonadoblastoma.^{15;22} Há uma ampla variação nas características clínicas encontradas na síndrome de Turner, variando desde um fenótipo severo com baixa estatura, disgenesia gonadal, linfedema e alterações dismórficas características à síndrome, à pacientes com manifestações sutis que usualmente incluem a baixa estatura e falência ovariana prematura ou anovulação e infertilidade.^{6;8;23} As anomalias típicas da síndrome de Turner incluem baixa estatura, afastamento dos mamilos em relação à linha hemiclavicular, tórax em escudo, mamilos hipoplásicos ou invertidos, pescoço curto, baixa implantação dos cabelos, cubitus valgus, genu valgus, quarto e/ou quinto metacarpiano/metatarsiano curtos, escoliose, cifose, deformidade de Madelung. Fácies característica. Hipoplasia média da face. Micrognatia. Palato em ogiva. Prega epicantus. Sobrancelha espessa. Baixa implantação e alteração na rotação

das orelhas. Estrabismo. Edema em mãos e pés. Hiperconvexidade lateral das unhas. Unhas hipoplásicas. Múltiplos nevos.^{1;2;7;11;22;24} Não aparente clinicamente mas evidente radiologicamente é a osteopenia e osteoporose.²² Diabetes Mellitus tipo 2 é duas vezes mais comum^{6;19} e tolerância diminuída à glicose está presente em 10% a 34% das pacientes.⁶ Há aumento do risco para doenças autoimune, como hipotireoidismo (15% a 30%) e doença celíaca (4% a 6%).^{4;6;15;19} As anomalias renais congênitas estão presentes em 25% a 43%.^{6;15;19} sendo as mais freqüentes rins em ferradura, sistema coletor duplo, anomalias rotação, rim ectópico, ausência de rins e suplemento sanguíneo aberrante.^{6;15} Alterações hepáticas podem ser encontradas entre elas a elevação da enzimas hepáticas.¹⁵ Otite média de repetição ocorre em 50% das pacientes e perda auditiva é comum.^{6;15} As pacientes com ST têm tendência à obesidade. Geralmente apresentam inteligência normal mas com dificuldade na organização visual-espacial, na coordenação motora e em matemática.^{6;15;19} A baixa estatura e a disgenesia gonadal são os achados mais freqüentes, mas a alteração com maior significado médico é a doença cardíaca congênita com um alto risco para dilatação e dissecção da aorta.¹⁴ Atualmente também tem se dado importância para o aumento da incidência de doença arterial coronariana entre essas pacientes.²¹

O presente estudo transversal tem como objetivo principal relatar as alterações cardiovasculares encontradas, determinar suas prevalências e correlações com achados de fenótipo, cariótipo e exames complementares em 33 pacientes com síndrome de Turner avaliadas pela ressonância magnética cardíaca (RMC) e ressonância magnética angiográfica (RMA), com ênfase na aorta torácica, atendidas no ambulatório de Baixa Estatura do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trinta e três pacientes não-selecionadas portadoras de síndrome de Turner, com diagnóstico clínico comprovado pelo cariótipo, foram transversalmente

estudadas. Para inclusão no trabalho foi obtido, das próprias pacientes ou de seus responsáveis, Consentimento Informado Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As imagens da RMC e RMA com ênfase na aorta torácica foram realizadas por ressonância magnética num equipamento 1.5 Signa HDxt-Ecospeed 1.5 Tesla magnet (*General Electric Medical Systems*). A RMC foi realizada nos eixos curto e longo do coração, com seqüências cine-gradiente e duplo IR para avaliação funcional e anatômica. A RMA com realizada com seqüências de duplo IR, cine-gradiente e gradiente 3D durante a injeção de gadolínio, enfatizando a aorta torácica. O contraste utilizado foi o gadolínio. Nenhuma paciente apresentou reação ao contraste ou necessitou de anestesia para realização dos exames. Em média os exames demoraram 45 minutos para cada paciente. As imagens foram interpretadas por um único radiologista que desconhecia os achados clínicos, história pregressa e resultados de exames de imagem anteriores das pacientes (exceto coarctação da aorta).

As pacientes foram avaliadas para a presença de alterações clínicas (fenotípicas), realizaram exames laboratoriais e outros exames de imagem (ecocardiograma com Doppler, ecografia de rins e vias urinárias, eletrocardiograma, ecografia abdominal, entre outros) de acordo com a rotina e protocolo estabelecido pelo ambulatório local para o atendimento de pacientes com ST.

Conforme o cariótipo, as pacientes foram divididas em 2 grupos: cariótipo 45,X e cariótipo não 45,X. As medidas da aorta pela RMA foram realizadas na raiz da aorta (seio de Valsalva), na junção sinotubular, na porção tubular da aorta ascendente, no arco transversal, nas porções proximal e distal da aorta torácica descendente. A aorta ascendente e a descendente ainda foram medidas na origem da artéria pulmonar direita (nessa região a aorta ascendente tubular é medida tipicamente 1,5 cm acima da região sinotubular realizada pelo ecocardiograma). Foi realizada a relação entre as medidas da aorta ascendente e descendente nessa região. Foram considerados os valores absolutos (ABS) e os

corrigidos pela área de superfície corporal (ASC) em todos os locais da aorta acima mencionados. A ASC foi calculada pela fórmula De DuBois. Os valores absolutos do diâmetro da aorta foram divididos em dois grupos: tamanho normal quando $\leq 2,8$ cm e aumentado quando $> 2,8$ cm (conforme proposto no consenso¹⁵). Dilatação severa foi considerada quando os valores absolutos foram $\geq 3,5$ cm (percentil 99th para mulheres saudáveis). Os valores dos diâmetros da aorta corrigidos pela ASC foram considerados normais quando ≤ 2 cm/m², dilatados quando > 2 cm/m² (percentil 95th para mulheres saudáveis) e com dilatação severa quando $\geq 2,5$ cm/m² (percentil 99th para mulheres saudáveis). Também se considerou dilatação na aorta ascendente quando a relação entre aorta ascendente e descendente ao nível da origem da artéria pulmonar direita (APD) foi $> 1,5$ (percentil 95th para mulheres saudáveis).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são expostos em médias e desvio padrão (DP). Significância estatística foi considerada com valores de $p < 0,05$. As análises estatísticas dos dados foram feitas pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 12.0. Para o teste de associações foi usado o Teste Exato de Fisher. Na comparação entre médias foi usado Teste t de Student. Correlação linear simples foi utilizada para comparar os valores do diâmetro da raiz da aorta pelo ecocardiograma e pela ressonância magnética angiográfica; e a correlação de Pearson para medir a intensidade de associação entre a área de superfície corporal com cada um dos diâmetros da aorta medidos nos 9 locais, conforme proposto pelo estudo.

RESULTADOS

Características Antropométricas: idade, peso, altura, índice massa corporal, ASC: As pacientes tinham em média idade de 20 anos e 10 meses (DP ± 8 meses), peso: 47,12 quilos (DP $\pm 12,26$ Kg), altura: 138,27 cm (DP $\pm 8,66$ cm),

IMC: 24,41 (DP \pm 5,02) e ASC: 1,325 cm/m² (DP \pm 0,187 cm/m²). De acordo com o IMC para a idade, 22/33 (66,66%) pacientes encontravam-se com o peso normal, 6/33 (18,18%) tinham sobrepeso e 5/33 (15,15%) obesidade (Tabela 1).

Foram realizadas correlações da ASC e da idade com os 9 locais onde o diâmetro da aorta foi medido. Houve correlação positiva significativa da ASC com os diâmetros encontrados na raiz da aorta ($p = 0,029$) e na aorta horizontal ($p = 0,017$); e tendência de correlação na aorta descendente (AoDesc) distal ($p = 0,056$). A idade teve correlação positiva significativa com a aorta horizontal ($p = 0,0001$) e com a AoDesc distal ($p = 0,006$).

Alterações fenotípicas (Tabela 2): As alterações fenotípicas encontradas nas pacientes do estudo estão sumarizadas na tabela 2, sendo as mais freqüentes: tórax em escudo (30/33; 90,90%); cubitus valgus (29/33; 87,87%); múltiplos nevos (28/33; 84,84%); palato em ogiva e pescoço curto (26/33; 78,78%); hipertelorismo mamário e baixa implantação dos cabelos (25/33; 75,75%); baixa implantação e alteração da rotação das orelhas (22/33; 66,66%); linfedema nas mãos e hiperconvexidade lateral da unhas (21/33; 63,63%); quarto metacarpiano curto (19/33; 57,57%); escoliose (18/33; 54,54%); hipoplasia média da face (17/33; 51,51%), micrognatia (15/33; 45,45%); linfedema pés em (12/33; 36,36%); pescoço alado (11/33; 33,33%); prega epicantus e quinto metacarpiano curto (9/33; 27,27%); quinto metatarsiano curto (7/33; 21,21%); quarto metatarsiano curto (6/33; 18,18%); deformidade de Madelung e geno valgum (5/33; 15,15%); ptose palpebral (4/33; 12,12%); estrabismo (3/33; 9,09%).

Cariótipo: O cariótipo 45,X foi encontrado em 14/33 (42,42%) e não 45,X em 19/33 (57,57%) pacientes. No grupo do cariótipo não 45,X, alterações estruturais do segundo cromossomo sexual foram encontradas em 3/33 (9,09%), sendo respectivamente 46,Xi(Xq) (1 caso) e 46,Xdel(X)(p11) (2 casos). Entre as pacientes com mosaicos, observamos 45,X/46,Xi(Xq) em 5/33 (15,15%) pacientes, 45,X/46,X + marcador de cromossomo X (FISH) em 4/33 (12,12%), 45,X/46,XX em

3/33 (9,09%) e em uma paciente 45,X/46,Xdel(X)(p22), 45,X/46,XY, 45,X/47,XXX e 45,X/46,XX/47,XXX.

História prévia de cirurgia cardíaca: Das 33 pacientes, 4/33 (12,12%) tinham história prévia de cirurgia para correção de coarctação da aorta, 2/33 (6,06%) para correção de comunicação interatrial (tipo não especificado) e 1/33 (3,03%) tratamento de estenose da válvula aórtica através de angioplastia por balão.

Malformação renal: Malformação renal foi encontrada em 5/33 (15,15%) pacientes. Rins em ferradura em 2/33 (6,06%) pacientes, acompanhada de ectasia dos cálices em uma paciente e sistema coletor duplo na outra paciente. Rim único à direita em 1/33 (3,03%) paciente. Duplicidade piélica bilateral em 1/33 (3,03%) paciente. Pelve extra-renal à direita em 1/33 (3,03%) paciente.

Hipertensão arterial sistêmica: Hipertensão arterial sistêmica estava presente em 7/33 (21,21%) pacientes.

Eletrocardiograma repouso: Alterações no eletrocardiograma de repouso foram encontradas em 12/33 (36,36%) pacientes sendo bloqueio de ramo direito em 6/33 (18,18%), intervalo PR curto em 5/33 (15,15%), sobrecarga de ventrículo esquerdo em 1/33 (3,03%), desvio do eixo para direita em 1/33 (3,03%) e bloqueio fascicular posterior esquerdo em 1/33 (3,03%) paciente, respectivamente.

Outras alterações: Hipotireoidismo primário foi encontrado em 15/33 (45,45%) e hipotireoidismo secundário em 1/33 (3,03%) paciente. Outras alterações importantes estavam presentes, entre as quais salientamos uma paciente com cada uma das seguintes alterações: Diabetes Mellitus tipo 1, Doença de Cushing associada à sela vazia, macroadenoma hipofisário não funcional associado com hipopituitarismo e agenesia do corpo caloso. A única paciente com cariótipo 45,X/46,XY realizou gonadectomia profilática e uma das

gônadas apresentava gonadoblastoma. Uma paciente apresentou 2 episódios anteriores de acidente vascular cerebral antes de 1 anos de idade.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Ressonância Magnética Cardíaca (RMC): Das 33 pacientes do estudo, 18/33 (54,54%) apresentaram alteração à RMC sendo o exame normal, portanto, em 15/33 (45,45%) pacientes. (Tabela 3) As alterações mais freqüentes foram: válvula aórtica bicúspide (VaAoBic) em 8/33 (24,24%), todas (100%) com fusão das cúspides direita e esquerda; insuficiência da válvula aórtica e da válvula tricúspide em 6/33 (18,18%); estenose da válvula aórtica, estenose da válvula mitral e insuficiência da válvula mitral cada uma em 2/33 (6,06%) pacientes. As seguintes alterações foram encontradas em apenas 1/33 (3,03%) das pacientes: válvula mitral em pára-quedas, hipertrofia de ventrículo esquerdo, aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e ventrículo esquerdo com forma esférica, origem anômala da artéria coronária esquerda com origem comum da artéria descendente anterior e circunflexa sem a formação de tronco único, suspeita de origem anômala da artéria coronariana esquerda por não ter sido encontrado sua origem, aumento do calibre da artéria do tronco pulmonar e dextrocardia.

Ressonância Magnética Com Ênfase na Aorta Torácica: Alterações na RMA da aorta torácica, excluindo-se a presença de dilatação da aorta, foram encontradas em 26/33 (78,78%) pacientes. Alterações arteriais e venosas em conjunto foram encontradas em 8/33 (24,24%), somente alterações arteriais em 11/33 (33,33%) e somente alterações venosas em 7/33 (21,21%) pacientes. A RMA da aorta torácica não apresentou alterações em 7/33 (21,21%) pacientes (Tabela 4). Alterações consideradas variações da normalidade e não malformações foram encontradas em 19/33 (57,57%). Portanto, malformações propriamente ditas (excluindo dilatação) foram encontradas em 14/33 (42,42%) pacientes. Presença de malformações associada à dilatação foram observadas

em 11/33 (33,33%) pacientes. Foram consideradas variações da normalidade, e não malformações, as seguintes alterações: aumento do número de veias pulmonares, arco bovino, origem anômala da artéria vertebral esquerda e origem anômala das artérias coronarianas.

Alterações arteriais: O arco aórtico cursava normalmente para a esquerda em todas as pacientes. A alteração mais freqüente foi o alongamento do arco transversal (AAT), presente em 9/33 (27,27%) pacientes. A segunda alteração mais freqüente foi a origem conjunta do tronco braquiocefálico e artéria carótida esquerda, também chamado de arco bovino, presente em 5/33 (15,15%) casos. A terceira alteração mais comum foi a coarctação da aorta (CoAAo), encontrada em 4/33 (12,12%) pacientes, todas com história de correção de CoAAo na infância. Uma das pacientes com CoAAo apresentava hipoplasia do arco aórtico e circulação colateral dos ramos intercostais para aorta descendente. Artéria subclávia direita aberrante (ASDA) estava presente em 3/33 (9,09%). As seguintes alterações, cada uma, estavam presentes em apenas 1/33 (3,03%) pacientes: origem conjunta das artérias carótida direita e esquerda, origem aberrante da artéria vertebral esquerda e divertículo ductal na aorta descendente proximal. Não foi detectada coarctação silenciosa, também chamada de coarctação oculta, nem pseudo-coarctação da aorta.

Alterações venosas: As alterações venosas mais freqüentemente encontradas pela RMA torácica entre as 33 pacientes do estudo foram: persistência da veia cava superior esquerda (PVCSE) em 7/33 (21,21%) e a presença de 3 veias pulmonares à direita, também encontrada em 7/33 (21,21%) pacientes. O retorno venoso pulmonar anômalo parcial (RVPAP) foi a segunda anomalia mais comumente encontrada, vista em 2/33 (6,06%), ambas com drenagem de veias pulmonares direitas para veia cava superior. Uma paciente com 2 veias pulmonares, a do lobo superior e a do lobo médio à direita, drenando para veia cava superior, associada ao aumento do calibre na artéria pulmonar; e uma paciente com drenagem de 1 veia pulmonar, a do lobo superior direito, para

veia cava superior. As seguintes alterações foram encontradas, cada uma, em 1/33 (3,03%) pacientes: 3 veias pulmonares à esquerda, 4 veias pulmonares à direita, ambas drenando para átrio esquerdo, e pseudolobo da veia ázigos.

Tamanho da aorta (Tabela 5): O diâmetro da aorta foi medido na raiz da aorta, na junção sinotubular, na porção tubular da aorta ascendente, no arco aórtico (horizontal), na porção proximal e distal da aorta torácica descendente. A aorta ascendente e descendente também foram medidas na região de origem da APD, e realizadas relações entre estas 2 medidas.

Valor absoluto: O tamanho da aorta em valores absolutos (média±DP) em cada região foi, respectivamente, raiz da aorta: $2,7 \pm 0,27$ cm; junção sinotubular: $2,02 \pm 0,26$ cm; AoAsc: $2,29 \pm 0,46$ cm; AoAsc APD: $2,3 \pm 0,45$ cm; aorta horizontal: $1,62 \pm 0,18$ cm; AoDesc proximal: $1,68 \pm 0,35$ cm; AoDesc APD: $1,78 \pm 0,34$ cm; AoDesc distal: $1,57 \pm 0,18$ cm; AoAsc/AoDesc APD: $1,30 \pm 0,28$ cm.

Índice do tamanho da aorta: A média dos índices do tamanho da aorta em cada região foi: raiz da aorta: $2,08 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,29)$; junção sinotubular: $1,56 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,30)$; AoAsc: $1,76 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,38)$; AoAsc APD: $1,77 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,37)$; aorta horizontal: $1,25 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,17)$; AoDesc proximal: $1,29 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,34)$.; AoDesc APD: $1,37 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,31)$; AoDesc distal: $1,20 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,18)$; AoAsc/AoDesc APD: $1,30 \text{ cm/m}^2 (\pm 0,28)$.

Ausência de dilatação da aorta: Os valores dos diâmetros da aorta tanto absolutos quanto os corrigidos pela ASC encontravam-se dentro dos valores considerados normais em 11/33 (33,33%) pacientes. Não foi encontrada dilatação da aorta na aorta horizontal e na porção distal da aorta torácica descendente nas 33 (100%) pacientes do estudo. Nenhuma paciente apresentava sinais de dissecação da aorta nos exames realizados.

Dilatação da aorta por ambos critérios: Foi encontrada dilatação na aorta, ou seja, valores do diâmetro acima do tamanho estabelecido como limite para as pacientes com ST, em 22/33 (66,66%) pacientes. Destas, 4/22 (18,18%)

tinham dilatação considerada severa, ou seja, acima do percentil 99th para mulheres saudáveis, que corresponde a 12,12% das 33 pacientes. (Tabela 6)

De acordo com o local, dilatação da aorta nas 22 pacientes ocorreu nas seguintes localizações: raiz da aorta: 22/22 (100%); junção sinotubular: 2/22 (9,09%); AoAsc: 7/22 (31,81%); AoAsc APD: 8/22 (36,36%); AoDesc proximal: 1/22 (4,54%); AoDesc APD: 1/22 (4,54%); AoAsc/AoDesc APD: 7/22 (31,81%) pacientes.

Dilatação da aorta pelo valor absoluto: Dilatação da aorta por aumento dos valores absolutos do diâmetro da aorta foi encontrada em 11/33 (33,33%) pacientes do estudo ou 11/22 (50%) pacientes com dilatação. Não foi encontrada dilatação de acordo com os valores absolutos na região sinotubular da aorta, e como já mencionado, na região da aorta horizontal e AoDesc distal. A localização da dilatação pelo valor absoluto foi: raiz da aorta: 10/22 (45,45%); AoAsc: 4/22 (18,18%); AoAsc APD: 4/22 (18,18%); AoDesc proximal: 1/22 (4,54%); AoDesc APD: 1/22 (4,54%); AoAsc/AoDesc APD: 7/11 (31,81%) pacientes. O valor absoluto do diâmetro da aorta foi considerado severamente dilatado em 1/11 (9,09%) paciente e a dilatação estava localizada no AoAsc, com 3,6 cm, e no AoAsc APD com 3,59 cm.

Dilatação da aorta pelo índice do tamanho da aorta: Dilatação da aorta definida pelo índice do tamanho da aorta foi encontrada em 22/33 (66,66%) pacientes do estudo ou em todas as 22/22 (100%) pacientes com dilatação. A localização desta dilatação foi, respectivamente, na raiz da aorta: 21/22 (95,45%); junção sinotubular: 2/22 (9,09%); AoAsc: 6/22 (27,27%); AoAsc APD: 7/22 (31,81%); AoDesc proximal: 1/22 (4,54%); AoDesc APD: 1/22 (4,54%); AoAsc/AoDesc APD: 7/22 (31,81%) pacientes. Os índices do tamanho da aorta foram considerados severamente dilatados em 4/22 (18,18%) pacientes, observando-se que se localizavam na raiz da aorta (n = 2; 2,6 e 2,64 cm/m²); Ao Asc (n= 2; 2,53 e 2,64 cm/m²); AoDesc proximal (n=1; 2,88 cm/m²) e AoDesc APD (n= 4; 2,52; 2,54; 2,56 e 2,66 cm/m²) . A relação AoAsc/AoDesc APD não classificou como dilatação, 2 (50%) das 4 pacientes com dilatação severa na aorta, de acordo com os valores do índice do tamanho da aorta.

Associações da dilatação da aorta com parâmetros antropométricos:

Diferença entre média idade, altura, peso, IMC, ASC nas pacientes com e sem dilatação da aorta

Foram realizadas análises das médias de idade, altura, peso, IMC e ASC e suas correlações com os diâmetros da aorta pelos valores absolutos e pelos índices do tamanho da aorta das pacientes com dilatação e sem dilatação da aorta nos seguintes locais: raiz da aorta, AoAsc, AoAsc APD e na AoAsc/AoDesc APD. De acordo com o valor absoluto, a idade foi a única variável com significância estatística, e apenas na raiz da aorta, nas pacientes com dilatação. A média de idade foi maior entre as pacientes com dilatação na raiz da aorta em relação às pacientes sem dilatação nesse local (25 x 19 anos, respectivamente; $p = 0,042$).

Pelo índice do tamanho da aorta a altura foi, em média, significativamente menor nas pacientes com dilatação na raiz da aorta e na AoAsc em relação às pacientes sem dilatação nesses locais (≈ 135 cm x 143 cm; $p = 0,011$ e 132 cm x 139 cm; $p = 0,06$, respectivamente). Por esse mesmo critério, as médias do peso, do IMC e da ASC foram significativamente menores nas pacientes com dilatação na raiz da aorta e na AoAsc APD em relação às pacientes sem dilatação nesses locais (respectivamente, peso ≈ 42 x 56 Kg; $p = 0,002$ e 37 x 50 Kg; $p = 0,024$ / IMC $\approx 22,6$ x 27,5; $p = 0,01$ e 21,3 x 25,2; $p = 0,039$ / ASC $\approx 1,230$ x 1,450 m²; $p = 0,001$ e 1,160 x 1,350 m²; $p = 0,034$).

Associações da dilatação da aorta com cariótipo, alterações fenotípicas, valvulares e vasculares:

média dos diâmetros da aorta pelo valor absoluto e pelo índice tamanho da aorta entre as pacientes com e sem dilatação da aorta em relação ao cariótipo, pressão arterial, pescoço alado, CoAAo, VaAoBic, insuficiência válvula aórtica e tricúspide, PVCSE, arco bovino, AAT, ASCDA em todos os 9 locais da aorta medidos pela RMA

As pacientes com pescoço alado apresentaram valores médios do índice do tamanho da aorta significativamente menores em relação às pacientes sem pescoço alado na aorta horizontal e na AoDesc distal (respectivamente 1,15 x 1,29 cm; $p = 0,015$ e 1,11 x 1,25 cm; $p = 0,049$).

As pacientes com CoAAo apresentaram média significativamente maior dos valores absolutos do diâmetro da aorta na AoAsc em relação às pacientes sem CoAAo (respectivamente 2,7 x 2,23 cm; $p = 0,023$) porém valores absolutos médios do diâmetro da aorta horizontal significativamente menores em relação às pacientes sem CoAAo (1,45 x 1,65 cm; $p = 0,04$). Na raiz da aorta as pacientes com CoAAo apresentaram média do diâmetro da aorta pelo índice do tamanho da aorta foram significativamente maiores em relação às pacientes sem CoAAo (respectivamente 2,25 x 2,06 cm; $p = 0,04$).

As pacientes com VaAoBic apresentaram valores absolutos médios significativamente maiores na raiz da aorta e na junção sinotubular em relação às pacientes com válvula aórtica tricúspide (respectivamente 2,87 x 2,64 cm; $p = 0,035$ e 2,26 x 1,94 cm; $p = 0,005$). Os diâmetros médios da aorta pelo índice do tamanho da aorta na AoAsc e na AoAsc APD foram iguais e significativamente superiores nas pacientes com VaAoBic em relação às pacientes com válvula aórtica tricúspide (2,03 x 1,68 cm; $p = 0,03$).

As pacientes com insuficiência da válvula aórtica apresentaram média dos valores absolutos da aorta nas regiões da raiz da aorta, junção sinotubular, AoAsc APD significativamente superiores em relação às pacientes sem insuficiência (respectivamente 2,96 x 2,64 cm; $p = 0,041$ / 2,28 x 1,96 cm; $p = 0,02$ / 2,77 x 2,19; $p = 0,04$). Pelo índice do tamanho da aorta, os valores médios foram significativamente menores nas pacientes com insuficiência da válvula aórtica na AoDesc proximal e na AoDesc distal em relação às pacientes sem insuficiência da válvula aórtica (respectivamente 1,15 x 1,32 cm; $p = 0,03$ e 1,11 x 1,23 cm; $p = 0,04$). A relação entre AoAsc/AoDesc APD foi significativamente superior nas pacientes com insuficiência da válvula aórtica em relação às pacientes sem insuficiência (1,54 x 1,25; $p = 0,02$).

Não houve diferença entre as médias dos valores absolutos e dos índices do tamanho da aorta entre as pacientes com ou sem cariótipo 45,X, hipertensão arterial, insuficiência da válvula aórtica tricúspide, PVCSE, arco bovino, AAT e ASCDA.

Na raiz da aorta, dilatação da aorta pelo índice do tamanho da aorta foi significativamente mais freqüente entre as pacientes com peso normal em relação às pacientes com obesidade (72,7% x 0%; $p = 0,008$). Na AoAsc, dilatação da aorta definida pelo valor absoluto foi significativamente mais freqüente nas pacientes com VaAoBic em relação às pacientes com válvula aórtica tricúspide (37,5% x 4%; $p = 0,036$), assim como para a dilatação definida pelo índice do tamanho da aorta (50% x 8%; $p = 0,02$). Ou seja, as pacientes com VaAoBic tinham mais dilatação na AoAsc por ambos os critérios, valor absoluto do diâmetro da aorta ou índice do tamanho da aorta. Dilatação da aorta na AoAsc pelo índice do tamanho da aorta foi estatisticamente mais freqüente entre as pacientes com CoAAo em relação às pacientes sem CoAAo (75% x 10,3%; $p = 0,014$).

Na AoAsc APD, dilatação da aorta tanto pelo valor absoluto como pelo índice do tamanho da aorta foi mais freqüente nas pacientes com VaAoBic em relação às pacientes com válvula aórtica tricúspide (37,5% x 4%; $p = 0,036$ e 50% x 12%; $0,042$, respectivamente).

As pacientes com CoAAo, com VaAoBic e com insuficiência da válvula aórtica tinham mais dilatação na aorta ascendente evidenciada pela relação AoAsc/AoDesc APD em relação às pacientes sem CoAAo, sem VaAoBic e sem insuficiência da válvula aórtica (respectivamente 75% x 13,8% $p = 0,023$ para CoAAo; 62,5% x 8% $p = 0,004$ para VaAoBic e 66,7% x 11,1% $p = 0,011$).

Na raiz da aorta, na AoAsc, na AoAsc APD não houve diferença estatisticamente significativa de dilatação da aorta entre as pacientes com e sem cariótipo 45,X, hipertensão arterial, pescoço alado, insuficiência da válvula tricúspide, PVCSE, arco bovino, ASCDA e AAT.

RMC e RMA com ênfase aorta torácica: A RMC e a RMA foram totalmente normais, incluindo a ausência de dilatação na aorta, em 2/33 (6,06%) pacientes; ambas com cariótipo não 45,X (mosaico) e apenas uma com pescoço alado. Quando foi excluída da análise a presença de dilatação na aorta, a RMC e a RMA não apresentaram alterações em 5/33 (15,15%) pacientes. A dilatação na aorta foi o único achado em ambos os exames em 3/33 (9,09%) pacientes; uma

delas com dilatação severa, outra com cariótipo 45,X, sendo que nenhuma apresentava pescoço alado.

ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER: Em relação ao ecocardiograma transtorácico com Doppler, das 33 pacientes do estudo apenas uma paciente não realizou o exame e, em outra paciente, o diâmetro da aorta não foi medido. As comparações entre os diâmetros da aorta excluíram essas duas pacientes.

Alterações encontradas no ecocardiograma com Doppler e na RM: Das 32 pacientes avaliadas pela ecocardiograma com Doppler, 20/32 (62,5%) pacientes apresentaram alteração excluindo presença ou ausência de dilatação da raiz da aorta. As seguintes alterações foram encontradas: insuficiência da válvula tricúspide em 15/32 (46,8%); insuficiência da válvula mitral foi encontrada em 8/32 (25%) pacientes. Válvula aórtica bicúspide foi encontrada em 5/32 (15,63%) pacientes. Insuficiência da válvula aórtica foi encontrada em 2/32 (6,25%) pacientes. Estenose da válvula aórtica foi encontrada em 1/32 (3,13%) paciente. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo aumentado foi encontrado em 1/32 (3,13%) paciente. Dextrocardia foi encontrado em 1/32 (3,13%) paciente. PVCSE foi encontrado em 1/32 (3,13%) paciente.

Alterações somente encontradas no ecocardiograma: As alterações encontradas somente no ecocardiograma com Doppler ocorreram em apenas um caso (1/32; 3,13%) observando-se válvula mitral com cordoalhas redundantes e insuficiência da válvula pulmonar. Tendão fibroso no ápice do ventrículo esquerdo com inserção lateral e apical foi encontrado em 1/32 (3,13%) paciente. Ventrículo esquerdo com déficit de relaxamento em 1/32 (3,13%) paciente. Mínimo canal arterial patente (1,5 cm) foi encontrado em 1/32 (3,13%) paciente.

Tamanho da aorta pelo ecocardiograma com Doppler: O tamanho da aorta na região da raiz da aorta foi possível ser analisado em 31 pacientes, observando-se em valores absolutos (média±DP) de $2,51 \pm 0,34$ cm e índice do tamanho da aorta de $1,91 \pm 0,27$ cm/m². Considerando os mesmos valores aplicados na análise da ressonância, dilatação da raiz da aorta foi observada em 8/31 (25,80%) pacientes. Dilatação por aumento dos valores absolutos do

diâmetro da aorta foi encontrada em 5/31 (16,12%) pacientes. Nenhuma destas pacientes apresentava dilatação severa. Considerando dilatação na raiz da aorta pelo índice do tamanho da aorta, a mesma foi encontrada em 8/31 (25,80%) pacientes, sendo que dilatação severa foi encontrada em 2/31 (6,45%), com diâmetros de 2,51 e 2,53 cm/m², respectivamente. Uma paciente (3,22%) recebeu diagnóstico de dilatação da raiz da aorta apenas pelo ecocardiograma, salientando-se que neste caso o diâmetro da raiz da aorta encontrava-se dentro da normalidade na RM. Neste caso, poderíamos suspeitar que possa se tratar de falso positivo, que pode ocorrer em decorrência da menor precisão da medida quando realizada pelo ecocardiograma.

Correlação entre as medidas do diâmetro da aorta pela RMA e pelo ecocardiograma transtorácico: As medidas do diâmetro da raiz da aorta determinadas pelo ecocardiograma transtorácico correlacionaram-se bem com as medidas determinadas pela RMA, tanto pelos valores absolutos quanto pelos valores corrigidos pela ASC (para ambas $p = 0,0001$). Porém as medidas determinadas pelo ecocardiograma transtorácico eram em média menores em relação às medidas determinadas pela RMA ($p = 0,0001$)(Figura 1).

DISCUSSÃO

Alterações na RMC e RM AORTA TORÁCICA excluindo dimensões da aorta

AAT: Para alguns autores, AAT é definido como aumento da distância entre as origens das artérias carótida comum esquerda e subclávia esquerda, com aplainamento do arco transversal da aorta e *kinking* proeminente na região justaductal da curvatura inferior do arco aórtico, característica essa algumas vezes chamada de pseudo-coarctação da aorta. Ho definiu AAT pela presença de ambas: origem posterior da artéria subclávia esquerda atrás da traquéia na imagem axial e indentação ou *kinking* do contorno aórtico inferior ao longo da sua menor curvatura.¹ O AAT é uma anormalidade da parede da aorta com origem embriológica similar à coarctação da aorta. Essa alteração diagnosticada

recentemente na ST não parece ser clinicamente significativa mas tem sido associada à dissecação da aorta.^{14, 15}

O AAT é a alteração arterial mais freqüente na ST, presente em aproximadamente 50% das pacientes.¹ No presente estudo, o AAT foi a alteração com maior prevalência presente porém em apenas 27,27% (9/33) das pacientes. A definição atribuída para o diagnóstico de AAT no nosso estudo foi o aumento da distância entre as duas artérias acima mencionadas, não sendo encontrados sinais de pseudo-coarctação, definida por nós pela presença de *kinking* nas 33 pacientes analisadas. Sugerimos que uma melhor definição seja estabelecida, talvez utilizando apenas o critério do aumento da distância (alongamento) entre a origem das 2 duas artérias, e que o termo angulação “não usual”¹⁵ da curvatura inferior do arco aórtico, sugerida por Carolyn Bondy, seja mais apropriado do que pseudo-coarctação. Essa diferença na definição talvez explique a menor incidência de AAT nas pacientes do nosso estudo pois não encontramos *kinking* verdadeiro na aorta do grupo de pacientes estudadas.

Coarctação da aorta: CoAAo pode ser definida pela presença de estreitamento concêntrico da aorta e formação de “prateleira” posterior no contorno aórtico cefálico distal.¹ Ocorre em 6% a 8% dos pacientes com doença cardíaca congênita afetando mais meninos do que meninas. A CoAAo pode ocorrer em qualquer local da aorta mas o sítio mais comum é a região justaductal (ao nível inserção do ducto arterioso). A severidade da coarctação varia de acordo com o grau de estenose e pela presença de lesões intra-cardíacas associadas (a mais freqüente é o defeito no septo ventricular). É comum a associação de CoAAo com VaAoBic, com ou sem estenose, e com estenose da válvula mitral. Muitas pacientes apresentam também anomalias vasculares extra-cardíacas. A mais importante é a circulação arterial colateral que aumenta a perfusão na aorta descendente, desenvolvendo-se principalmente na adolescência.²⁵ Sua presença ou a evidência de jato de fluxo indicam CoAAo com estreitamento hemodinamicamente significativo.^{1,25} Aneurisma sacular no círculo de Willis pode ocorrer em 3% a 5% dos pacientes com CoAAo, sendo raramente causa de acidente vascular cerebral. O prognóstico tardio da CoAAo é afetado pela

associação com outras patologias, pela presença de coarctação residual e/ou hipoplasia do arco transverso e pela presença de hipertensão arterial. No sítio distal da CoAAo ainda podem ocorrer endarterite, aneurisma ou dissecção.¹

No presente estudo observamos CoAAo em 4/33 pacientes, prevalência semelhante a relatada na literatura^{1,25}. No estudo de Ho, CoAAo foi sempre encontrada no contexto do AAT¹. Nós encontramos AAT em 75% dos casos de CoAAo, concordando com a expectativa de associação entre as anomalias aórticas e de que um processo patogénico similar contribua para essas duas anormalidades.¹ Não verificamos diagnóstico de CoAAo oculta ou silenciosa no nosso estudo, encontrado por Ho em 7%¹ utilizando RM.

Uma paciente com 14 anos, cariótipo 45,X, pescoço alado, rim único à direita, hipertensão arterial, com história de correção de comunicação interatrial e dois episódios de acidente vascular cerebral isquêmico com um ano de idade, apresentava sinais de coarctação residual severa. A CoAAo localizava-se na emergência da artéria subclávia esquerda, associada à dextrocardia, VaAoBic e PVCSE, evidenciada pela presença de: hipoplasia do arco aórtico (diâmetro de 1,3 cm), diâmetro luminal mínimo na coarctação de 0,7 cm, circulação colateral abundante principalmente de ramos intercostais para AoDesc, dilatação da AoDesc pós-coarctação (índice tamanho da aorta na AoDesc proximal e na AoDesc APD, respectivamente de 2,88 cm/m² e 2,56 cm/m²). (Figura.3)

Dextrocardia situs solitus com concordância atrioventricular e relação normal das grandes artérias: A incidência de dextrocardia (direção dos ventrículos alinhados para direita) com situs solitus (posição morfológica do átrio direito 'normal' para direita) na população geral é de 1: 30.000 nascidos-vivos e apenas 1: 900.000 na população adulta. A dextrocardia situs solitus é menos comum que a dextrocardia situs inversus e pode estar acompanhada de doenças cardíacas e extra-cardíacas, entre elas o defeito do septo interventricular ou interatrial, RVPAP e CoAAo.²⁵ Dawson-Falk²⁶ avaliou 40 pacientes com ST e a dextrocardia foi diagnosticada apenas pela RM, não tendo sido evidenciada pelo ecocardiograma.

A paciente acima descrita apresentava dextrocardia com situs solitus, associada à CoAAo e defeito interatrial, exaltando a constelação de malformações cardiovasculares mais raras presentes na ST. A dextrocardia já havia sido diagnosticada pelo ecocardiograma transtorácico.

Artéria subclávia direita aberrante ou retroesofágica: A ASCDA é considerada uma anomalia uma vez que normalmente esta artéria se origina diretamente do arco aórtico após a origem da artéria carótida comum direita, da artéria carótida comum esquerda e da artéria subclávia esquerda, apresentando um trajeto póstero-medial. Na população geral a ASCDA está presente em 0,5% das pessoas, sendo a anomalia do arco aórtico mais comumente encontrada. A maioria dos pacientes é assintomática e o diagnóstico é feito por acaso. A ASCDA pode estar associada com outros defeitos, entre eles o defeito do septo ventricular.²⁵ Na ST o encontro de ASCDA tem uma importância clínica potencial pois pode mascarar a presença de CoAAo se apenas o membro superior direito for escolhido para a medição da diferença de pulso entre as extremidades superior e inferior. Ho encontrou ASCDA em 8% (7/85) de suas pacientes com ST.¹ Encontramos ASCDA em 9,09% (3/33) das pacientes do nosso estudo, incidência semelhante da referida na literatura para pacientes com ST. Uma das pacientes tinha associação com PVCSE.

Veia cava superior esquerda persistente: A VCSEP resulta da falência na involução da veia cardinal comum esquerda e da veia anterior esquerda e, em 92% dos casos, ela drena para o átrio direito através do seio coronariano. A incidência de VCSEP na população geral é de 0,3%, mas entre os pacientes com doença cardiovascular congênita a frequência é maior. O tamanho da veia cava superior esquerda varia e quase sempre a veia cava superior direita está presente. Geralmente não há sintomas clínicos porém o fluxo sanguíneo da VCSEP ao seio coronariano pode resultar em dilatação e alteração no orifício do átrio.²⁵ Na ST, a VCSEP foi encontrada em 5% das pacientes do estudo de Dawson-Falk²⁶. Apesar de ser freqüentemente um achado isolado, a VCSEP tem sido associada significativamente com achados arteriais, especialmente com o AAT e com a ASCDA, e também está associada com a presença de pescoço alado. Ho¹

encontraram VCSEP em 13% (11/85) das pacientes com ST avaliadas, e sempre associada significativamente com as anomalias acima descritas.

No presente estudo a PVCSE foi encontrada em 21,21% (7/33) das pacientes, isoladamente em 28,57% (Figura.4). Todas as pacientes tinham cariótipo 45,X, quase a metade (42,85%) tinha pescoço alado e CoAAo, e AAT estava presente em 28,57%. A incidência de PVCSE foi maior no nosso estudo do que o relatado na literatura entre as pacientes com ST. Apenas 1 dessas pacientes já havia recebido o diagnóstico de PVCSE pelo ecocardiograma transtorácico, apesar do ecocardiograma bidimensional com Doppler ter sensibilidade de 96% e especificidade de 100% para o diagnóstico de VCSEP.²⁵ Estudos demonstram que a PVCSE é diagnosticada pelo ecocardiograma transtorácico em 5% das pacientes, e 1/32 das nossas pacientes equivale a 3,12%.

RVPAP: As veias pulmonares drenam para o átrio esquerdo. Uma ou mais veias podem conectar-se de forma anormal para uma ou mais veias sistêmicas. A condição é chamada parcial quando uma ou mais veias pulmonares, mas não todas, se conectam de forma anômala. O RVPAP é encontrado em 0,6% a 0,7% na população geral. Geralmente se a conexão anômala é à esquerda, a drenagem ocorre para sistemas derivados do lado esquerdo e vice-versa. Os tipos mais comuns de RVPAP são, em ordem decrescente: drenagem de veias pulmonares direitas para a veia cava superior direita (mais comum) e para átrio direito (responsáveis juntas por 55% dos casos), drenagem das veias pulmonares esquerdas para veia inominata esquerda e drenagem das veias pulmonares direitas para veia cava inferior. O distúrbio fisiopatológico fundamental é o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar com recirculação de sangue oxigenado através dos pulmões. Quando uma única veia está conectada de forma anômala, o fluxo anômalo drenado é de 20% a 25% do fluxo pulmonar total, e por isso são raramente reconhecidas.²⁵ Na ST, o RVPAP tem sido a malformação cardiovascular considerada com maior risco relativo, sendo descrita essa associação, de RVPAP e ST, desde 1968.²⁷ Porém o conhecimento da maior incidência de RVPAP entre as pacientes com ST surgiu com o avanço das

modalidades de imagem, como a RM. Prandstraller encontrou RVPAP em <3% das pacientes avaliadas pelo ecocardiograma transtorácico¹³, mas atualmente o RVPAP é encontrado em 13% das pacientes com síndrome de Turner avaliadas pela RM. Ho¹ e Bondy¹⁵ afirmam que o RVPAP na ST envolve mais o lado esquerdo que o direito, o que tipicamente é menos comum da encontrada na população geral, e faz ainda mais desafiador o diagnóstico pelo ecocardiograma. O grau de shunt da esquerda-direita é que determina a gravidade da lesão.¹⁵ O diagnóstico de RVPAP na ST geralmente é uma achado isolado e não está associado com defeitos intracardíacos, o que mais uma vez difere da população que freqüentemente está associado com defeito septo atrial.¹

Apenas 2/33 (6,06%) pacientes do nosso estudo, ambas assintomáticas, com cariótipo 45,X e pescoço alado, apresentaram RVPAP. A drenagem anômala localizava-se no lado direito nas duas pacientes e drenavam para a veia cava superior direita, contrariando as evidências do acometimento do lado esquerdo nas pacientes com ST. Uma delas com drenagem da veia pulmonar do lobo superior e da veia pulmonar do lobo médio do pulmão direito para veia cava superior direita. Nessa paciente a artéria pulmonar direita apresentava aumento do seu calibre (3,2 cm), porém sem alteração no átrio e ventrículo direito. A outra paciente apresentava drenagem da veia pulmonar do lobo superior do pulmão direito para a veia cava superior direita. Nenhuma apresentou RVPAP de forma isolada, como mais comumente visto nas pacientes com ST. A primeira paciente acima descrita tinha associação com CoAAo e PVCSE, e a outra com arco bovino. Ao ecocardiograma, o RVPAP não foi diagnosticado em nenhuma paciente, confirmando a melhora na detecção de anomalias venosas pela RMA, especialmente nesses casos.¹

Aumento número veias pulmonares: Normalmente há duas veias pulmonares à direita e à esquerda drenando para o átrio esquerdo. Na população geral, a prevalência de 3 veias pulmonares no pulmão direito ou no esquerdo é de 1,6% a 2%. É infreqüente a presença de 4 ou até 5 veias pulmonares. O número anormal de veias pulmonares não tem significado fisiológico, e parece ter origem de uma reabsorção excessiva da veia pulmonar comum, uma estrutura anatômica

transitória do período embriológico.²⁵ Número anormal de veias foi encontrado em 9/33 (27,27%) das pacientes do nosso estudo. Na maioria das pacientes, o número anormal de veias pulmonares localizava-se à direita 8/33 (24,24%), sendo 7/33 (21,21%) pacientes com 3 veias pulmonares à direita e 1/33 (3,03%) paciente com 4 veias pulmonares à direita. Apenas 1/33 (3,03%) paciente tinha 3 veias pulmonares à esquerda. Todas as pacientes apresentavam drenagem de todas as veias pulmonares para o átrio esquerdo. O número anormal de veias mais freqüente à direita no nosso estudo é mais um achado diferente da literatura que sugere que as alterações sejam mais comuns à esquerda na ST, apesar de não ter sido encontrado relatos na literatura desse achado.

Pseudolobo da veia ázigos: A veia ázigos conecta o segmento supra-renal da veia cava inferior com a veia cava superior. Ela começa a partir da veia renal ou lombar direita ou na veia cava inferior e atravessa o diafragma para entrar no tórax. Recebe as 10 veias torácicas intercostais direitas. Ao nível da quarta vértebra torácica ela forma um arco anteriormente sobre o hilo do pulmão para se conectar com a veia cava superior direita.²⁵ Lobo da veia ázigos é conseqüente à malformação na localização da veia ázigos que por fazer um arco sobre a parte superior do pulmão direito (e não no hilo) faz uma depressão profunda isolando parcialmente a parte medial do lobo pulmonar superior direito.²⁸ Lobo ázigos é uma variante da normalidade encontrada em 1% das autópsias na população geral. Pseudolobo da veia ázigos pode ser simulado por linhas (escaras, fissuras supranuméricas ou alteradas) que ocupam posição similar à veia ázigos quando essa determina o lobo ázigos pulmonar. Em tais casos a veia ázigos está na posição normal, ou seja, no ângulo entre a traquéia e o brônquio direito, sugerindo o diagnóstico correto. Nestes casos a TC ou RM são melhores do que o Rx para o diagnóstico.²⁹

Biferali em 1996 descreveu pela primeira vez a associação entre VaAoBic e lobo ázigos acessório em uma paciente com ST.³⁰ No presente estudo 1/33 (3,03%) paciente recebeu diagnóstico de pseudolobo da veia ázigos e, até o momento, não encontramos relato na literatura dessa associação com ST.

Divertículo ductal: Durante a vida fetal, o ducto arterioso proporciona a comunicação entre a circulação pulmonar e sistêmica, e está localizado entre a superfície proximal da artéria pulmonar esquerda e a superfície inferior do arco aórtico (região ístmica). No feto, o ducto arterioso faz a comunicação entre o ventrículo direito com a aorta, evitando a passagem de sangue pelos pulmões. Nas primeiras 24 horas após o nascimento, com a expansão dos pulmões, a artéria ductal se fecha e todo o sangue do ventrículo direito segue para os pulmões. O fechamento geralmente começa próximo à artéria pulmonar e progride para aorta. Se o fechamento é interrompido, um pequeno divertículo ductal permanece, caracteristicamente na superfície inferior do arco aórtico. Raramente ocorrem aneurisma, dissecção ou ruptura no divertículo ductal.²⁵

Douchin avaliou 34 pacientes com ST através do ecocardiograma e encontrou de persistência do ducto arterioso em 3,8% das pacientes.³¹ Dawson-Falk encontrou um caso de divertículo ductal entre as pacientes com ST, e reforça que esse e outros achados podem ter sido ignorados em estudos anteriores que não utilizaram a RM como exame de imagem.²⁶ No nosso estudo foi encontrado 1/33 (3,03%) paciente com divertículo ductal localizado na aorta descendente proximal, e não na região ístmica do arco aórtico. Uma 1/33 (3,03%) paciente recebeu diagnóstico de persistência do ducto arterial pelo ecocardiograma mas essa alteração não foi diagnosticada pela RM.

Válvula aórtica: A válvula aórtica é uma válvula semilunar com três cúspides, chamadas de direita, esquerda e posterior. Cada cúspide tem o formato de uma bolsa com uma margem livre com duas regiões de contato e uma fechada. O ânulos de cada cúspide tem o formato de “U”. As artérias coronarianas direita e esquerda são os únicos ramos da aorta ascendente e emergem do seio direito e esquerdo, respectivamente.²⁵

VaAoBic: VaAoBic é a malformação cardíaca congênita mais comum, encontrada em 2% da população geral. Ela resulta da fusão completa ou parcial de duas cúspides, com ou sem rafe central no sítio de fusão. Existem muitas variações na morfologia da VaAoBic. A fusão das cúspides direita-esquerda ocorre em até 75% dos casos de VaAoBic na população geral. Doença da VaAoBic,

definida por estenose ou insuficiência da válvula, ocorre em apenas 2% dos pacientes, podendo haver progressão da lesão ao longo do tempo. O desenvolvimento de estenose na VaAoBic é variável e aumenta aproximadamente 18 mmHg por década. Os pacientes com gradiente > 50 mmHg apresentam risco de arritmia (1,2%/ano), morte súbita, endocardite, síncope e angina. Não é incomum que adicionalmente essas válvulas se tornem insuficientes. Sinais indiretos de estenose da VaAoBic são a hipertrofia severa do ventrículo esquerdo e dilatação da aorta pós-estenótica. Os estudos demonstram que dilatação na aorta pode se desenvolver nos pacientes com VaAoBic mesmo sem estenose ou insuficiência da válvula. Em relação às pessoas com válvula aórtica tricúspide, os portadores de VaAoBic apresentam maior incidência de dilatação na raiz da aorta e risco 5 a 10 vezes maior de dissecação da aorta. Portanto é necessário monitorar o tamanho da raiz da aorta e se substituição da válvula for necessária, substituição da raiz da aorta deve ser considerada, particularmente nos pacientes com VaAoBic, mesmo na ausência de doença na válvula.²⁵

Na ST a incidência de VaAoBic varia de acordo com o método de imagem empregado para a avaliação da válvula aórtica. Os estudos que utilizaram apenas o ecocardiograma encontram uma frequência de VaAoBic em 10% a 18% das pacientes com ST. Porém esse exame é incapaz de visualizar ou definir a estrutura da válvula aórtica em 10% a 40% dos casos, particularmente nos casos de VaAoBic. A maioria das válvulas aórticas não capturadas pelo ecocardiograma transtorácico são anormais, ou seja, bicúspides. Sachdev avaliou a válvula aórtica de 253 pacientes com ST através do ecocardiograma e essa válvula foi pobremente visualizada em 11/253 (5%) e não visualizada em 15/253 (6%) das pacientes. Então essas 26 pacientes realizaram RM cardíaca para avaliação suplementar da válvula. A RM foi capaz de determinar a estrutura da válvula em 10/11 casos em que a válvula tinha sido pobremente visualizada e em 12/15 das pacientes em que a válvula não tinha sido visualizada; sendo um 1/11 caso pobremente visualizado também pela RM, mas considerado como VaAoBic. Portanto, a RM associada ao ecocardiograma foi capaz de determinar a estrutura da válvula aórtica em 99% (250/253) das pacientes. Em apenas 3 pacientes o

ecocardiograma suplementado pela RM não foi capaz de determinar a estrutura da válvula aórtica. A incidência de VaAoBic na ST atualmente tem sido reportada em 30%, e o aumento na frequência se deve à visualização pela RM.¹² A presença de fusão entre as cúspides direita-esquerda na VaAoBic é encontrada em 95,5% das pacientes com ST, o que de certa forma difere da população geral, e está altamente associada com defeitos congênitos no lado esquerdo do coração. Em pacientes não-sindrômicos com VaAoBic a incidência de dilatação é, conforme em recente estudo, de 16% no seio de Valsalva e de 18% na junção sinotubular. Estudos prévios reportam dilatação da aorta ascendente em 10% a 40% das pacientes com ST, mas não relatam a diferença encontrada entre as pacientes com VaAoBic e válvula aórtica tricúspide. Sachdev encontrou dilatação da aorta ascendente avaliada pelo ecocardiograma em 25% das pacientes com VaAoBic e apenas em 5% das com válvula aórtica tricúspide, tanto no seio de Valsalva como na junção sinotubular.¹²

No presente estudo não houve relato de dificuldade na avaliação da válvula aórtica tanto pelo ecocardiograma transtorácico como pela RMC. VaAoBic foi diagnosticada pelo ecocardiograma em 15,62% (5/32) e pela RMC em 25% (8/32) das pacientes avaliadas. O ecocardiograma identificou 1 paciente com VaAoBic não diagnosticado pela RMC mas deixou de diagnosticar 4 encontradas pela RM. Em conjunto a RMC e o ecocardiograma transtorácico diagnosticaram 4 com VaAoBic. No total, os dois exames foram capazes de diagnosticar 9 pacientes com VaAoBic, e portanto VaAoBic estava presente em 9/32 (28,12%), prevalência semelhante à encontrada na literatura atual e em acordo com os estudos que enfatizam a visualização da válvula áortica. Todas as pacientes apresentaram fusão das cúspides direita-esquerda (100%) (Figura.5).

Se apenas os valores absolutos do diâmetro da aorta na raiz da aorta fossem analisados, dilatação estava presente em 50% (4/9) das pacientes com VaAoBic. Quando considerado o índice do tamanho da aorta nessa mesma localização, dilatação estava presente em 88,88% (8/9) das pacientes com VaAoBic. Pelos dois critérios, dilatação na raiz da aorta estava presente em 100% (9/9) das pacientes com VaAoBic e em 54,16% (13/24) das pacientes com válvula

aórtica tricúspide. Em comparação com a literatura as pacientes do estudo apresentaram mais dilatação na raiz da aorta, ou seja, 100% das nossas pacientes versus 16% descrita por Sachdev. As pacientes com válvula aórtica tricúspide também apresentaram aumento na freqüência de dilatação, 14/25 (56%). A diferença de dilatação na raiz da aorta entre as pacientes com VaAoBic e válvula aórtica tricúspide não foi estatisticamente significativa ($p = 0,206$). Entre as pacientes com diagnóstico de VaAoBic pelo ecocardiograma, dilatação da raiz aorta estava presente em 80% das pacientes versus 12% entre as pacientes com válvula aórtica tricúspide. Entre as pacientes com VaAoBic diagnosticadas pela RMA, dilatação na raiz da aorta estava presente em 100% das pacientes.

Pela RMA, a região tubular da aorta ascendente também estava dilatada, principalmente na região de origem da APD, encontrando-se uma diferença de 5/8 (62,5%) nas pacientes com VaAoBic versus 3/25 (12%) nas pacientes com válvula aórtica tricúspide, que foi estatisticamente significativa. Uma paciente apresentava VaAoBic acompanhada de hipertrofia de ventrículo esquerdo com insuficiência e estenose severa da válvula já aliviada após tratamento por angioplastia por balão, sendo a única paciente a apresentar aorta ascendente ectásica. Dilatação na aorta ascendente diagnosticada pelo critério da AoAsc/AoDesc APD também foi significativamente mais comum entre as pacientes com VaAoBic em relação às pacientes com válvula aórtica tricúspide, respectivamente 5/8 (62,5%) versus 2/25 (8%) ($p = 0,004$).

Nas duas pacientes com dilatação na região sinotubular da aorta e na paciente com dilatação na aorta descendente proximal a válvula aórtica era bicúspide, não sendo encontrado dilatação nessas regiões nas pacientes com válvula aórtica tricúspide. (TABELA 8)

Entre as nossas pacientes com VaAoBic, pescoço alado estava presente em 4/8 (50%) versus 7/25 (28%) das pacientes com válvula aórtica tricúspide. O cariótipo 45,X estava presente em 5/8 (62,5%) nas pacientes com VaAoBic versus 9/25 (36%) das pacientes com válvula aórtica tricúspide. CoAAo estava presente em 3/8 (37,5%) das pacientes com VaAoBic versus 1/25 (4%) das pacientes com válvula aórtica tricúspide. Não foram realizados testes para ver a significância

dessa associação. Como demonstrado por Sachdev¹² e Loscalzo³², o pescoço alado está associado a defeitos cardiovasculares incluindo a VaAoBic e CoAAo. Essa associação foi primariamente notada em fetos abortados com ST que tinham grande higroma cístico. E observações sugerem que VaAoBic está associada com monossomia especificamente para o braço curto do X.

No nosso estudo, a RMA teve maior sensibilidade em diagnosticar a presença de VaAoBic (88,88% = 8/9) em relação ao ecocardiograma (55,55% = 4/9), e também para a identificação das pacientes com dilatação na raiz da aorta (100%) versus (80%). Assim como os pacientes com VaAoBic não-sindrômicos, as pacientes com ST estão em risco maior que a população geral para endocardite e dissecação da aorta, sendo importante a monitorização freqüente da válvula e da aorta. Uma alternativa à RM seria o ecocardiograma transesofágico, porém ele é um exame invasivo.

Estenose aórtica congênita: Estenose aórtica ocorre em 3% a 8% das malformações cardiovasculares congênitas e está localizada na válvula aórtica em 60% a 75% dos casos. Defeitos cardíacos estão associados em 20%, entre eles defeito do septo atrial, CoAAo e persistência do ducto arterioso. A estenose da válvula aórtica ocorre por diminuição no tamanho do orifício resultado do espessamento ou rigidez dos folhetos da válvula. Calcificação é um achado raro até a adolescência mas praticamente universal em adultos. Em alguns pacientes há necrose cística da média que leva ao enfraquecimento da aorta ascendente, com conseqüente dilatação da região do ânulos da aorta e aneurisma na aorta ascendente. Esses achados são independentes do grau de estenose da válvula. Insuficiência da válvula aórtica é mais freqüente nos pacientes com dilatação da região do ânulos. Pode surgir hipertrofia do ventrículo esquerdo, isquemia subendocárdica e infarto do ventrículo esquerdo. A severidade é determinada pela área e considerada leve quando $> 1,5 \text{ cm}^2$ e severa quando $< 1,0 \text{ cm}^2$. Em crianças a área deve ser corrigida pela ASC e classifica-se como leve quando $> 0,75 \text{ cm}^2$ e severa quando $< 0,5 \text{ cm}^2$. Embora a estenose aórtica permaneça estável por muitos anos, a progressão é a regra. Parece que progride mais em crianças do que em adolescentes porque o orifício valvar pode ser incapaz de

aumentar em proporção ao crescimento somático. O risco de endocardite bacteriana é tão alto quanto 1% ao ano.²⁵

No presente estudo foi observada uma paciente com estenose leve da válvula aórtica tricúspide que não estava associada à dilatação na aorta. A paciente com ectasia na AoAsc e com VaAoBic havia sido submetida à dilatação da válvula por angioplastia, porém os dados sobre o grau de estenose não estavam disponíveis (Figura.6).

Então uma dúvida surgiu enquanto analisávamos os dados das pacientes. Será que o uso de GH em pacientes com ST com estenose da válvula aórtica tricúspide ou VaAoBic agravaria a estenose, já que o aceleração do crescimento somático poderia não ser acompanhado do aumento no orifício da válvula, especialmente quanto mais precocemente fosse iniciado o hormônio? Lopez³⁴ em análise multivariada de seu estudo mostrou que o GH é um preditor independente de maior tamanho no ânulos na aorta. A significância desse achado porém é incerta. Estudos recentes sugerem que o tratamento com GH na ST não tem efeito no tamanho da aorta ou no tamanho do ventrículo quando os dados são ajustados para a altura ou ASC.³⁴ Não encontramos relatos de piora de estenose da válvula aórtica em pacientes com ST tratadas com GH.

Insuficiência da válvula tricúspide congênita: É raro o achado de insuficiência da válvula tricúspide não associada à anomalia de Ebstein.²⁵ No presente estudo encontramos insuficiência da válvula tricúspide em 6/33 pacientes.

Insuficiência da válvula mitral: Insuficiência da válvula mitral congênita de forma isolada é raro. Geralmente encontra-se associação com outras doenças. Quando a insuficiência mitral é moderada à severa e crônica, ocorre aumento gradual do átrio esquerdo e hipertensão pulmonar. O aumento do átrio pode favorecer a formação de trombos e a ocorrência de arritmias. Pode haver hipertrofia do ventrículo esquerdo.²⁵ Na ST é esperado o encontro de 1% de prolapso da válvula mitral.¹⁴ No presente estudo foi encontrado 3/33 pacientes com insuficiência da válvula mitral.

Válvula mitral em pára-quedas: A válvula mitral em pára-quedas é caracterizada pela junção não balanceada dos cordões tendíneos em um único músculo papilar. Essa forma é relativamente rara, as comissuras são variavelmente fundidas ou ausentes, e o tecido da válvula tem forma de um funil com o orifício da válvula localizado abaixo do músculo papilar solitário. Ela apresenta desordem funcional variável dos folhetos com movimento restritivo ou excessivo. Geralmente a estenose é leve e não progressiva. Insuficiência mitral geralmente coexiste. A válvula mitral em pára-quedas é uma das valvulopatias mais difíceis de reparo cirúrgico.²⁵ Uma paciente apresentou diagnóstico de válvula mitral em pára-quedas acompanhada de estenose e insuficiência da válvula e PVCSE.

Ventrículo esquerdo forma esférica: Essa alteração em associação com disfunção diastólica do VE foi encontrada em 1/33 paciente. Não se sabe ao certo o significado desse achado.

Arco bovino: No topo do arco aórtico emergem, nessa ordem, o tronco braquiocefálico (artéria inominata), a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda. O tronco braquiocefálico dará origem à artéria subclávia direita e artéria carótida comum direita. Em aproximadamente 10% da população geral, a artéria carótida comum esquerda se origina junto ao tronco braquiocefálico, na maioria das vezes sem repercussão clínica, sendo considerado um variação da normalidade.²⁵ Ho não encontrou aumento na incidência de arco bovino entre as pacientes com ST comparadas às mulheres saudáveis controles, estando presente em 7/85 (8%) das pacientes com ST e em 6/27 (22%) das mulheres controle.¹ No presente estudo foi encontrado arco bovino em 15,15% (5/33) das pacientes, o que também não pareceu diferir da população geral. Origem comum entre a artéria carótida comum direita e esquerda foi encontrado em 1/33 (3,03%) paciente.

Origem anômala da artéria vertebral esquerda: A segunda variante da normalidade mais comum na origem dos vasos do arco transversal da aorta é a origem da artéria vertebral esquerda diretamente do arco da aorta, e não da artéria carótida comum esquerda. Esta alteração está presente em 5% na

população geral.²⁵ Ho não encontrou aumento da incidência de origem anômala da artéria vertebral esquerda entre as pacientes com ST comparadas com às mulheres controles saudáveis, respectivamente 4% (3/85) versus 11% (3/27).¹ Essa alteração foi encontrada em apenas 3,03% (1/33) paciente do estudo.

Origem anômala das artérias coronarianas: As artérias coronarianas direita e esquerda emergem dos seios de Valsalva direito e esquerdo, respectivamente. A artéria coronariana esquerda principal dá origem ao ramo circunflexo e continua tornando-se o ramo descendente anterior esquerdo. Origem separada do ramo circunflexo e do ramo descendente anterior esquerdo da artéria coronariana esquerda principal ocorre em aproximadamente 1% na população geral e é mais freqüente na presença de VaAoBic. Entre os pacientes com doença cardíaca congênita a incidência é maior, variando de 3% a 36%. Essa anomalia localizada no lado esquerdo do coração é considerada uma variação da normalidade e não parece ter repercussão clínica. O conhecimento da anatomia e do curso das artérias coronárias pode, porém, evitar dano nesses vasos durante um procedimento cirúrgico e prevenir o comprometimento da perfusão do miocárdio.²⁵ Não foi encontrado relato na literatura de origem conjunta das artérias coronarianas circunflexa e descendente anterior esquerda em pacientes com ST. No presente estudo 1/33 (3,03%) paciente com VaAoBic apresentava essa variação. Numa outra paciente foi interrogado a presença de anomalia na origem da artéria coronariana esquerda pois sua origem não foi identificada. Se considerarmos a presença dessa anomalia em ambas as pacientes, a nossa freqüência foi de 6,06% (2/33), sendo superior à encontrada na população geral e representando mais uma anomalia do lado esquerdo do coração.

DILATAÇÃO DA AORTA

O tamanho corporal é o principal determinante das dimensões da aorta, assim como a idade. Na ST, como as pacientes são pequenas, não é apropriado aplicar valores standard das dimensões da aorta de homens adultos, pois elas tem altura adulta ao redor de 140 cm e área de superfície corporal próxima a 1 m². Para circundar esse problema já foram propostas duas estratégias. A primeira

seria corrigir o valor absoluto do diâmetro da aorta pela área de superfície corporal (ou dados normatizados para altura comparados com mulheres controles). A segunda seria normalizar a aorta ascendente para o tamanho corporal de cada pessoa utilizando a aorta descendente como standard interno, através da relação entre os diâmetros da AoAsc/AoDesc, ao nível da origem da artéria pulmonar direita.¹⁴ Essa relação evita o ajuste para a deficiente estatura entre as pacientes com ST mas pode ser afetada, por exemplo, pela presença de CoAAo.³³

Matura avaliou pela RMA os diâmetros da aorta ao nível da origem da APD em 26 mulheres controles e em 166 pacientes com ST. Entre as mulheres controles foram encontrados os seguintes valores: 3,4 cm como o percentil 95th para os valores absolutos, 2,0 cm/m² como o percentil 95th para o índice do tamanho da aorta, e valores < 1,5 para a relação entre AoAsc/AoDesc APD. Entre as pacientes com ST, apenas 9,5% das pacientes excederam o percentil 95th para o valor absoluto; 24% excedeu o percentil 95th para o índice do tamanho da aorta, e ao redor de 45% apresentou relação AoAsc/AoDesc APD superior a 1,5. Embora o valor de 3,4 cm estabelecesse o limite superior da normalidade entre as mulheres controles, ele representou dilatação aórtica significativa nas pequenas pacientes com ST do estudo. O índice do tamanho da aorta superior a 2 cm/m² incluiu todas as pacientes com diâmetros absolutos superiores a 3,4 cm e mais as pacientes onde os diâmetros da aorta estavam desproporcionalmente aumentados para seu pequeno tamanho corporal mas ainda não acima ao limite superior das mulheres controles. O valor absoluto do diâmetro na AoAsc APD e a relação AoAsc/AoDesc estavam significativamente associados com VaAoBic, AAT e com os cariótipos com monossomia para o braço curto do X (Xp). Não houve diferença significativa à respeito da presença de hipertensão arterial e pescoço alado.¹⁴

O estudo de Matura sugere que o valor absoluto do diâmetro da aorta corrigido pela ASC > 2 cm/m² (percentil 95th para mulheres controles) seja usado para identificar as pacientes com ST com dilatação significativa. Eles enfatizam que são essas pacientes que necessitam de supervisão cardiológica mais freqüente como na síndrome de Marfan. Esse valor diagnostica 24% das pacientes com ST com dilatação da aorta e leva em conta a considerável variação

de tamanho corporal encontrada nessas pacientes, pois o valor é corrigido pela superfície corporal. Se a válvula aórtica for anormal, se as pacientes forem hipertensas, se outras alterações estiverem presentes como CoAAo ou AAT, ou se as pacientes quiserem engravidar, significa que essas pacientes estão em alto risco para complicações aórticas. Se a medida da aorta for inicialmente determinada por ecocardiograma transtorácico, então a RM deve ser realizada para medidas adicionais dos diâmetros da aorta e detecção de anomalias não identificadas pelo ecocardiograma. Um valor \geq a $2,5 \text{ cm/m}^2$ (percentil 99th para mulheres controles) representa dilatação extrema e está associado a grande risco de evento aórtico agudo. Esse valor em adição ao valor absoluto de $3,5 \text{ cm}$ (percentil 99th para mulheres controles) deverá ser avaliado prontamente para intervenção profilática. Importante ressaltar que o índice do tamanho da aorta parece prever com mais acurácia o risco para dissecação ou ruptura da aorta na população como um todo.¹⁴

À respeito do valor absoluto dos diâmetros da AoAsc determinados em vários locais, a revisão da literatura dos dados normatizados para a ASC para pacientes adultas com ST sugerem que valores absolutos $> 2,8$ a $3,2 \text{ cm}$ identificam as pacientes com valores acima do percentil 95th de mulheres controles, os quais poderão claramente ser anormais para as mulheres com ST que são geralmente menores.¹⁵

A maior frequência de dilatação da aorta entre as pacientes do nosso estudo estava localizada na raiz da aorta, tanto pelos valores absolutos $30,30\%$ ($10/33$) quanto pelos corrigidos pela ASC $63,63\%$ ($21/33$). O valor corrigido pela ASC nesse local identificou mais que o dobro das pacientes com dilatação ($\approx 2,1$ vezes mais) em relação ao valor absoluto. O valor absoluto considerado dilatado foi o valor superior a $2,8 \text{ cm}$. Esse valor está dentro do proposto por Carolyn Bondy¹⁵ pelo qual diâmetro absoluto da aorta ascendente acima de $2,8$ a $3,2 \text{ cm}$ seja considerado dilatado para as mulheres com síndrome de Turner. Poder-se-ia considerar esse valor muito rígido. Porém, o valor absoluto acima de $2,8 \text{ cm}$ quando corrigido pela ASC representou dilatação ($> 2 \text{ cm/m}^2$) em todas as pacientes exceto uma. Onze pacientes que não receberam diagnóstico de dilatação na raiz

da aorta através dos valores absolutos ($\leq 2,8$ cm) foram consideradas com dilatação após correção pela ASC. Os valores absolutos dessas 11 pacientes eram: 2,3 cm em 2 pacientes; 2,5 cm em 4 pacientes; 2,6 cm em 1 paciente; 2,7 cm em 3 pacientes e 2,8 cm em 1 paciente.

A paciente (2) com dilatação na raiz da aorta, apenas pelo valor absoluto (3,1 cm) mas não pelo valor corrigido pela ASC ($1,84 \text{ cm/m}^2$), apresentava ASC aumentada ($1,680 \text{ m}^2$) por obesidade (peso: 72,2 Kg; altura: 150,9 cm; IMC para 17 anos: 31,7). Comparamos essa paciente com outra paciente (15) que apresentava altura (152,2 cm) e valor absoluto do diâmetro na raiz (3,2 cm) da aorta semelhantes à paciente acima citada e com mesma idade porém com peso (53,1 Kg) adequado e IMC de 22,9, e essa paciente, com menor ASC ($1,480 \text{ m}^2$) apresentava dilatação na raiz da aorta através do índice do tamanho da aorta. Nos resultados do nosso trabalho foi mostrado que as pacientes obesas tinham menos dilatação na raiz da aorta determinada pelo índice do tamanho da aorta em relação às pacientes com peso normal, diferença essa estatisticamente significativa. Recalculamos uma outra paciente (7) obesa, a paciente com maior IMC do nosso estudo, e não encontramos dilatação da aorta por ambos os critérios. Concluimos que na determinação de dilatação da aorta devemos sempre utilizar os dois critérios, ou seja, tanto os valores absolutos e como os corrigidos pela ASC. Sugerimos que no caso de pacientes obesas, o ideal seria estimar um peso adequado para a idade e recalculamos a ASC com o peso estimado, e então utilizar esse valor para a determinação do índice do tamanho da aorta.

Na junção sinotubular da aorta, apenas duas pacientes apresentaram dilatação, ambas somente pelos valores corrigidos pela ASC. Essas 2 pacientes eram as mais novas e com menor ASC do estudo.

Na porção tubular da aorta ascendente, os valores absolutos classificaram as mesmas 4 pacientes com dilatação na AoAsc e AoAsc APD. Na AoAsc, os valores dos diâmetros da aorta corrigidos pela ASC classificaram outras 3 pacientes como tendo dilatação que não haviam sido classificadas pelos valores absolutos, porém deixou de classificar 1 paciente que foi classificada como dilatada pelo valor absoluto (paciente 2 acima descrita). O valor absoluto deixou

de classificar 2 pacientes com dilatação pelo valor corrigido pela ASC, sendo 1 delas (paciente 32) considerada extremamente dilatada pelo valor corrigido (valor absoluto: 2,5 cm e valor corrigido ASC: 2,64 cm/m²).

Na AoAsc APD, os valores dos diâmetros corrigidos pela ASC classificaram outras 4 pacientes como tendo dilatação que não haviam sido classificadas pelos valores absolutos, porém deixou de classificar 1 paciente que foi classificada como dilatada pelo valor absoluto (paciente 2 acima descrita). A mesma paciente 32 considerada com dilatação extrema na AoAsc tinha dilatação extrema na AoAsc APD e não havia sido classificada como dilatada pelo valor absoluto (valor absoluto: 2,52 cm e valor corrigido ASC: 2,66 cm/m²).

Comparando os valores corrigidos pela ASC na AoAsc e na AoAsc APD, 4 pacientes tiveram classificação de dilatação na aorta nos dois locais, sendo que em 2 pacientes a dilatação era severa em ambos locais (2,53 cm/m² e 2,52 cm/m²; 2,64 cm/m² e 2,66 cm/m², respectivamente). Dilatação apenas pelo valor corrigido e apenas na AoAsc foi encontrado em 2 pacientes, e apenas na AoAsc APD em 3 pacientes.

Em nosso estudo não houve dilatação na aorta horizontal e na aorta descendente distal. No início da AoDesc proximal e na AoDesc APD apenas 1 (3,03%) paciente apresentou dilatação da aorta, tanto pelos valores absolutos quanto pelos corrigidos pela área de superfície corporal. Essa paciente é a descrita acima com dextrocardia, hipoplasia do arco transversal, CoAAo e circulação colateral.

Acreditamos que uma das explicações para a elevada frequência de dilatação da aorta observada em nosso estudo seja o fato de que o ambulatório pertence a um hospital terciário onde os casos mais complexos e complicados são encaminhados. Portanto, estaríamos atendendo as pacientes com síndrome de Turner potencialmente portadoras de formas mais graves da moléstia.

Dilatação na aorta ascendente está presente em 15% a 30% das pacientes com ST.⁹ Na literatura a frequência de dilatação na raiz da aorta varia de 3% a 42% e explica, para alguns autores, a redução na expectativa de vida dessa população comparada com meninas e mulheres saudáveis.^{6,33} Lanza³³

encontrou 20% de dilatação na raiz da aorta em 78 pacientes com ST avaliadas por ecocardiograma transtorácico, independente da idade. Esse autor descreveu um novo achado entre as pacientes com ST em que a dilatação da raiz da aorta caracterizava-se pelo envolvimento de todo o segmento proximal da aorta ascendente (desde junção sinotubular à porção tubular). Repetindo o ecocardiograma transtorácico anualmente durante 3 anos, na maioria das pacientes, eles demonstraram uma mínima mudança anual no diâmetro da aorta na raiz da aorta e na junção sinotubular, estatisticamente significativa e com distribuição similar, porém sem significado clínico. Nesse período não houve mudança na porção tubular da aorta ascendente.³³ Esse estudo sugeriu, portanto, que a dilatação da aorta rapidamente progressiva não é uma característica comum na ST.⁵ Elsheikh reportou 42% de dilatação da raiz da aorta entre suas pacientes adultas com ST avaliadas por ecocardiograma transtorácico. Dawson-Falk encontrou dilatação da aorta ascendente em 12,5% das 40 pacientes avaliadas por RM.²⁶ Lopez³⁴ mostrou que as pacientes com ST apresentam risco relativo para dilatação da aorta de 4,8 a 12 vezes maior em relação à população geral, e apontou a ST como um fator preditor independente para dilatação da aorta na raiz da aorta, na junção sinotubular e na porção tubular da aorta ascendente. Esse autor avaliou através do ecocardiograma transtorácico 135 pacientes com ST e encontrou dilatação no ânulos da aorta em 12% das pacientes, no seio de Valsalva em 20%, na junção sinotubular em 18% e na aorta ascendente em 30% das pacientes; essa mesma distribuição anatômica foi encontrada em 250 meninas do *National Institutes of Health*⁵.

No nosso estudo o local da aorta com mais dilatação foi a raiz da aorta 100% (22/22). Dilatação isolada na raiz da aorta foi encontrada em 54,54% (12/22) das pacientes e associada com outros locais da aorta ascendente em 45,45 % (10/22). A junção sinotubular estava dilatada em 9,09% (2/22), toda a porção tubular da aorta ascendente em 30,30% (10/22) e apenas 3,03% (1/22) na aorta descendente proximal. Nós não medimos o diâmetro da aorta na região do ânulos. Nossos achados diferiram um pouco da literatura. Quando analisamos os valores de dilatação considerados severos, 9,09% encontravam-se na raiz da aorta,

42,85% na AoAsc e 50% na AoAsc APD. Isso está de acordo com a análise de Carolyn Bondy, que sugeriu que a dilatação mais significativa parece ocorrer na aorta ascendente mais do que na raiz da aorta (seio de Valsalva) ou na junção sinotubular.⁹ Para essa autora, a aorta ascendente é o sítio mais informativo e mais afetado na ST.⁵ Assim, nossos dados corroboram a sugestão de que estes locais sempre devam ser medidos nas pacientes com ST. No caso de CoAAo, a medida do diâmetro da AoDesc deve sempre ser incluída. Parece que a aorta horizontal e a AoDesc distal são locais da aorta torácica menos acometidos. A dilatação da aorta envolveu a raiz e a porção tubular da aorta ascendente em 45,45% (10/22) pacientes, e em apenas 20% (2/10) dessas pacientes havia envolvimento adicional da junção sinotubular e em apenas 10% (1/10) havia envolvimento da aorta descendente proximal.

Em relação as medidas na raiz da aorta pelo ecocardiograma, o nosso trabalho tem um sério viés de aferição pois as pacientes realizaram esse exame em diferentes locais e por diferentes ecografistas. Mesmo assim, os valores obtidos pelo ecocardiograma, embora menores, tiveram correlação positiva significativa com os valores fornecidos pela RMA (Gráfico 1). Essa correlação significativa está de acordo com vários relatos da literatura, e de certa forma reforça o papel do ecocardiograma na avaliação das pacientes com ST.

A presença de dilatação da aorta ascendente pode claramente predizer dissecação da aorta.¹⁴ Até o momento, porém, não se sabe qual o grau de dilatação da AoAsc que pode predizer a dissecação da aorta nas pacientes com ST, como é conhecido na síndrome de Marfan, principalmente por falta de estudos sistemáticos e longitudinais sobre o diâmetro da aorta relacionado com desfecho clínico na ST.¹⁴ A dissecação da aorta está aumentada entre as pacientes com ST com fatores de risco, presentes em 75% a 90% dos casos, e sem fatores de risco, 10% a 25% dos casos.^{9,14} Os principais fatores de riscos são a VaAoBic e hipertensão arterial.⁹ Estudos recentes têm encontrado pouca correlação entre pressão arterial e diâmetro aórtico ou dilatação da aorta. O fator mais importante na determinação do diâmetro na aorta ascendente na ST é a presença ou ausência de VaAoBic.⁵ Num estudo recente AAT estava presente em todos os

casos com dissecção.⁹ No entanto, até o momento não está claro se dilatação da aorta está associada com outras malformações cardiovasculares comumente encontradas na ST.⁵ Entre outros fatores contribuintes está a vasculopatia generalizada caracterizada por dilatação das principais artérias (aorta, artéria braquial e carótida) e redução do compliance aórtico, a necrose cística da média e talvez o envolvimento do TGF- β .¹⁴

Dissecção da aorta torácica é um diagnóstico relativamente raro.³³ Na ST a dissecção geralmente inicia na AoAsc (dissecção Stanford tipo A), com poucos casos reportados de dissecção Stanford tipo B entre elas.⁹ Estudos reportam uma incidência de aproximadamente 9 casos/100.000 mulheres-ano na população geral. É mais comum em homens do que em mulheres, homens com média de idade de 60 anos e mulheres aos 70 anos. Mulheres da Dinamarca entre 30 a 40 anos apresentam incidência de dissecção da aorta de < 1 caso/100.000. O estudo de Gravholt³³ reportou uma taxa de dissecção da aorta para mulheres com ST de: 14/100.000/ano entre 0 e 19 anos, 73/100.000/ano entre 20-29 anos, 78/100.000/ano entre 30-39 anos e 50/100.000/ano nas mulheres com mais de 40 anos. Ressalta ainda que a estimativa seja conservativa e que a real incidência de dissecção da aorta é subestimada. Das 783 pacientes com ST avaliadas no estudo da Dinamarca, 11 sofreram dissecção, estimando uma prevalência de 1,4 dissecções para cada 100 pacientes com ST.³³

Dissecção da aorta ocorreu em 3 pacientes do estudo de Matura em 3 anos após a avaliação inicial por RM. Todas as pacientes que dissecaram tinham diâmetro absoluto $\geq 3,5$ cm e índice do tamanho da aorta $\geq 2,5$ cm/m², e apenas 2 das 3 pacientes tinham relação entre AoAsc/AoDesc APD > 1,5. Em resumo, 25% das mulheres com valor absoluto $\geq 3,5$ cm e 33% das mulheres com índice do tamanho da aorta $\geq 2,5$ cm/m² tiveram dissecção da aorta. Apenas 3% das pacientes com relação AoAsc/AoDesc > 1,5 tiveram dissecção. A relação AoAsc/AoDesc não foi muito útil. Aproximadamente 50% das mulheres tinham esse índice aumentado mas ele não classificou muitas mulheres com aumento dos valores absolutos (>3,4 cm) ou índice do tamanho da aorta $\geq 2,5$ cm/m². Além do mais, não classificou como dilatada uma paciente que apresentou dissecção da

aorta. A razão para isso é que a aorta descendente não é “normal” em muitas pacientes com ST, em que a dilatação está associada à coarctação e vasculopatia generalizada.¹⁴

Extrapolando os dados obtidos das pacientes do estudo de Matura que sofreram dissecação da aorta para o nosso estudo, se dissecação da aorta ocorre em 25% das pacientes com valor absoluto do diâmetro da AoAsc APD $\geq 3,5$ cm, no nosso estudo esperar-se-ia dissecação em 0,25 pacientes. Se dissecação ocorre em 33% das pacientes com índice do tamanho da aorta $\geq 2,5$ cm/m² na AoAsc APD, no nosso estudo esperar-se-ia dissecação em 0,99 (≈ 1) pacientes. Relação entre AoAsc/AoDesc APD estava presente em 7 pacientes, e se dissecação ocorre em apenas 3% das pacientes com esse valor, no nosso estudo esperar-se-ia dissecação em 0,21 paciente. Das 4 pacientes com dilatação severa da aorta do nosso estudo, nenhuma tinha AAT.

No entanto, apenas 1 paciente do nosso estudo apresentava valor absoluto do diâmetro da aorta acima de 3,5 cm tanto na AoAsc como na AoAsc APD (3,6 cm e 3,59 cm, respectivamente). Nesses mesmos locais o índice do tamanho da aorta era superior a 2,5 cm/m² (2,53 cm/m² e 2,52 cm/m², respectivamente). A paciente também tinha dilatação na raiz da aorta, tanto por valor absoluto (3,3 cm) como pelo índice do tamanho da aorta (2,32 cm/m²), e também apresentava relação entre AoAsc/AoDesc APD $> 1,5$. A AoAsc estava ectásica. A paciente tinha VaAoBic e estenose da válvula aórtica, como já descrito acima. Outra paciente apresentou o maior índice do tamanho da aorta (2,88 cm/m²) entre todas as 33 pacientes do nosso estudo, localizada na AoDesc proximal, sendo a paciente já descrita com CoAAo. Em nossa opinião, pelo menos essas duas pacientes são as que apresentam maior risco de evento aórtico agudo, e são portanto as que merecem avaliação e discussão minuciosa sobre terapia imediata e profilática.

As outras pacientes com dilatação severa merecem, além de acompanhamento freqüente, também a discussão quanto o uso profilático de beta-bloqueadores ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como já bem estabelecido na síndrome de Marfan, mesmo na ausência de hipertensão arterial.

Além disso, todas as pacientes, incluindo as com dilatação severa e seus familiares são orientados a: controlar rigorosamente a pressão arterial das pacientes quando hipertensas, elas não devem praticar atividade física exagerada, devem procurar equipe médica se sintomas ou sinais sugestivos de evento aórtico agudo, manter acompanhamento médico por toda a vida, serem orientadas aos riscos cardiovasculares quanto à gestação.

Discute-se ainda a origem das malformações cardiovasculares na síndrome de Turner. Ho mostrou que existe associação significativa entre os defeitos cardiovasculares do lado esquerdo e do lado direito, através da ligação entre PVCSE e anomalias da aorta, e pela associação do pescoço alado (resquício de linfedema) não apenas com AAT e CoAAo mas também com anomalias venosas como PVCSE e RVPAP. Conforme os autores a possível explicação para isso poderia ser que a obstrução ao fluxo do ventrículo esquerdo e da raiz da aorta causada pelo linfedema resultasse em pressão retrógrada ou congestão de estruturas de influxo na vida fetal, resultando em anomalias persistentes dos principais vasos torácicos.¹ Parece que a expressão de genes localizados tanto no cromossomo X como no Y sejam essenciais para o desenvolvimento cardiovascular normal. Há mais de 20 genes pseudoautossômicos e portanto a haploinsuficiência de um ou mais genes pode ser a causa das malformações cardiovasculares na ST, mas ainda é preciso ser esclarecido a etiologia desse fenótipo.⁵

CONCLUSÕES

O estudo realizado demonstra a alta prevalência de alterações cardíacas e vasculares em pacientes com ST, observando alterações similares às descritas nos poucos trabalhos já publicados. Estas alterações, não identificáveis por outros métodos diagnósticos, recomendam a realização rotineira da RM cardíaca e vascular em pacientes com ST, além de demonstrar a necessidade de medidas preventivas no sentido de evitar complicações de alta morbi-mortalidade como endocardites e ruptura e/ou dissecação de aneurismas de grandes vasos torácicos, em especial da aorta. Cabe salientar, a partir dos dados apresentados neste estudo, que um número importante de pacientes apresenta dilatação assintomática da aorta. Estas pacientes necessitam de um cuidado especial e, por este motivo, devem ser identificadas na população de portadoras de ST, no sentido de lhes oferecer medidas preventivas, tais como o controle rígido da pressão arterial, que possam evitar as potenciais complicações catastróficas. Este grupo de pacientes reforça ainda mais a importância da RM cardíaca e vascular nas pacientes com ST, uma vez que permite um acompanhamento prospectivo minucioso das alterações encontradas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Ho VH, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, et al. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation*. 2004; 110: 1694-1700.
8. Chalard F, Ferey S, Teinturier C, Kalifa G. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr Radiol*. 2005; 35: 323-326.
9. Saenger P. Turner's Syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 335(23): 1749-1754.
10. Hjerrild VE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull*. 2008; 89:77-93.
11. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2008; 23: 519-526.
12. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev*. 2002. 23(1): 120-140. Review.
13. Matura LA, Sachdev V, Bakalov VK, Rosing DR, Bondy CA. Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. *J Pediatrics*. 2007; 150(6): 587-591.
14. Frías JL. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics*. 2003; 111(3): 692-702. Review.
15. Bondy CA. Congenital Cardiovascular Disease in Turner Syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2008; (3): 2-15.
16. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in woman with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(12): 4735-4742.
17. Ilyas M, Chut C, Ettles D, Mathew V, Atkin S. Evaluation by magnetic resonance imaging of aortic dilatation and coarctation in adult Turner syndrome patients. *Clinical Endocrinology*. 2006; 64: 154-157.
18. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1904-1909.

19. Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A, et al. Turner's Syndrome: Cardiac Profile According to the Different Chromosomal Patterns and Long-Term Clinical Follow-Up of 136 Nonpreselected Patients. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 108-112.
20. Matura LA, Ho BV, Rosing DR, Bondy CA. Aortic Dilatation and Dissection in Turner Syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1663-1670.
21. Bondy CA. Clinical Practice Guideline Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1): 10-25.
22. Guedes AD, Verreschi ITN. Síndrome de Turner: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 23 junho 2006.
23. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2007; 76: 405-410.
24. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002. 16(3): 465-482.
25. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1227-1238.
26. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child*. 2006; 91(6): 513-520.
27. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young*. 2006; 16: 430-436.
28. Saenger P. Turner Syndrome. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 3th ed. Saunders Elsevier. 2008; 610-661.
29. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49(1): 145-156.
30. Selow MLC, Vieira I, Balluta A, Yoshizumi AO, Liechocki DGL, Tanaka GY et al. Reabsorção radicular externa oriunda do tratamento ortodôntico. *Revista Dens*. 2006; 14(2): nov-abril.

31. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 7th ed. Wolters Kluwer. 2008.
32. Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick P, Rosenfeld RG. Cardiovascular Evaluation in Turner Syndrome: Utility of MR Imaging. *Australas Radiol*. 1992; 36: 204-209.
33. Price WH, Wilson J. Dissection of the aorta in Turner's syndrome. *J Med Genet*. 1983; 20: 61-63.
34. Luca FAD, Neto LP, Tseumemasu EK. Lobo acessório da veia ázigos: estudo anatomo-patológico e importância clínico-cirúrgica. *Rev Méd*. 1996; 75(2): 87-99.
35. Mata J, Cáceres J, Alegret X, Coxojuela P, Marcos JÁ. Imaging of the azygos lobe: normal anatomy and variations. *ARJ*. 1991; 156: 931-937.
36. Biferali F, Paventi S, Taglieri C. Rare association of a bicuspid aortic valve and accessory azygous lobe in Turner syndrome. Echocardiographic and clinical findings. *Minerva Cardioangiol*. 1996. 44(7-8): 361-364.
37. Douchin S, Rossignol AM, Klein SK, Siché JP, Baguet JP, Bost M. Heart malformations and vascular complications associated with Turner's syndrome. Prospective study of 26 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000; 93(5): 565-570.
38. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, et al. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics*. 2005; 115(3): 732-735.
39. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, Calcaterra V, Klersy C. Prospective Evaluation of Aortic Dimension in Turner Syndrome: A 2-Dimensional Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20: 307-313.
40. Lopez L, Arheart KL, Colan SD, Stein NS, Lopez-Mitnik, Lin AE, et al. Turner syndrome Is an Independent Risk Factor for Aortic Dilation in the Young. *Pediatrics*. 2008; 121: e1622-e1627.

Tabela 1: Características Antropométricas em 33 Pacientes com Síndrome de Turner

| | média | desvio padrão (DP) |
|--------|----------------------------|------------------------------|
| idade | 20 anos 10 meses | ± 8 meses |
| peso | 47,12 Kg | ± 12,26 Kg |
| altura | 138,27 cm | ± 8,66 cm |
| IMC | 24,41 | ± 5,02 |
| ASC | 1,325 m² | ± 0,187 m² |

IMC: índice massa corporal

ASC: área superfície corporal

DP: desvio padrão

Tabela 2: Alterações fenotípicas (clínicas) observadas em 33 pacientes com síndrome de Turner

| CARACTERÍSTICA | n = 33 | % |
|--------------------------------|--------|--------|
| cariótipo 45,X | 14 | 42,42% |
| cariótipo não 45,X | 19 | 57,57% |
| tórax em escudo | 30 | 90,9% |
| cubitus valgus | 29 | 87,8% |
| múltiplos nevos | 28 | 84,8% |
| palato ogiva | 26 | 78,7% |
| pescoço curto | 26 | 78,7% |
| hipertelorismo mamário | 25 | 75,8% |
| baixa implantação cabelos | 25 | 75,8% |
| baixa implantação orelhas | 22 | 66,7% |
| alteração rotação orelhas | 22 | 66,7% |
| linfedema mãos | 21 | 63,6% |
| hiperconvexidade lateral unhas | 21 | 63,6% |
| 4ºmetacarpiano curto | 19 | 57,5% |
| escoliose | 18 | 54,5% |
| hipoplasia média face | 17 | 51,5% |
| micrognatia | 15 | 45,4% |
| linfedema pés | 12 | 36,3% |
| pescoço alado | 11 | 33,3% |
| prega epicantus | 9 | 27,2% |
| 5ºmetacarpiano curto | 9 | 27,2% |
| 5ºmetatarsiano curto | 7 | 21,2% |
| 4ºmetatarsiano curto | 6 | 18,1% |
| deformidade de Madelung | 5 | 15,5% |
| geno valgum | 5 | 15,5% |
| ptose palpebral | 4 | 12,1% |
| estrabismo | 3 | 9,09% |
| peito escavado | 1 | 3,03% |
| rins em ferradura | 2 | 15,1% |
| rim único à direita | 1 | 3,03% |
| duplicidade piélica bilateral | 1 | 3,03% |
| pelve extra-renal | 1 | 3,03% |
| hipertensão arterial | 7 | 21,21% |
| hipotireoidismo | 2 | 3,06% |
| diabetes mellitus tipo 1 | 1 | 3,03% |
| hipopituitarismo | 1 | 3,03% |
| macroadenoma hipofisário | 1 | 3,03% |
| doença de cushing e sela vazia | 1 | 3,03% |
| agenesia do corpo caloso | 1 | 3,03% |
| gonadoblastoma | 1 | 3,03% |
| acidente vascular cerebral | 1 | 3,03% |

Tabela 3: Alterações observadas pela Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) em 33 pacientes com síndrome de Turner.

| ALTERAÇÕES RMC | n = 33 | % |
|--|--------|--------|
| VaAoBic | 8 | 24,24% |
| insuficiência válvula aórtica | 6 | 18,18% |
| insuficiência válvula tricúspide | 6 | 18,18% |
| estenose válvula aórtica | 2 | 6,06% |
| estenose válvula mitral | 2 | 6,06% |
| insuficiência válvula mitral | 2 | 6,06% |
| válvula mitral pára-quedas | 1 | 3,03% |
| VE hipertrofia | 1 | 3,03% |
| VE diâmetro diastólico aumentado | 1 | 3,03% |
| VE forma esférica | 1 | 3,03% |
| DA e Circunflexa origem conjunta | 1 | 3,03% |
| origem anômala artéria coronariana esquerda? | 1 | 3,03% |
| aumento calibre artéria tronco pulmonar | 1 | 3,03% |
| dextrocardia | 1 | 3,03% |

RMC: ressonância magnética cardíaca

VaAoBic: válvula aórtica bicúspide

VE: ventrículo esquerdo

DA: artéria descendente anterior

Tabela 4: Alterações observadas pela Ressonância Magnética Com Ênfase na Aorta Torácica em 33 pacientes com síndrome de Turner

| ALTERAÇÕES RMA | n = 33 | % |
|---|-----------|--------------|
| ARTERIAIS | 11 | 33,3% |
| alongamento arco transverso | 9 | 27,2% |
| OC tronco braquiocefálico e artéria carótida esquerda | 5 | 15,1% |
| coarctação da aorta | 4 | 12,1% |
| artéria subclávia direita aberrante | 3 | 9,09% |
| OC artérias carótidas direita e esquerda | 1 | 3,03% |
| origem aberrante artéria vertebral esquerda | 1 | 3,03% |
| divertículo ductal aorta descendente proximal | 1 | 3,03% |
| VENOSAS | 7 | 21,2% |
| persistência da veia cava superior esquerda | 7 | 21,2% |
| 3 veias pulmonares direita | 7 | 21,2% |
| retorno venoso pulmonar anômalo parcial | 2 | 6,06% |
| 3 veias pulmonares esquerda | 1 | 3,03% |
| 4 veias pulmonares direita | 1 | 3,03% |
| pseudolobo veia ázigos | 1 | 3,03% |

RMA: ressonância magnética com ênfase na aorta

OC: origem conjunta

Tabela 5: Diâmetro da aorta medido em vários segmentos através da Ressonância Magnética Angiográfica em 33 pacientes com síndrome de Turner

| | VALOR ABSOLUTO AORTA (cm) | | | ÍNDICE TAMANHO AORTA (cm/m ²) | | |
|--------------------|---------------------------|--------|--------|---|--------|--------|
| | média | DP | máximo | média | DP | máximo |
| raiz da aorta | 2,7 | ± 0,27 | 2,3 | 2,08 | ± 0,29 | 2,75 |
| junção sinotubular | 2,02 | ± 0,26 | 2,0 | 1,56 | ± 0,30 | 2,45 |
| AoAsc | 2,29 | ± 0,46 | 1,3 | 1,76 | ± 0,38 | 2,6 |
| AoAsc APD | 2,3 | ± 0,45 | 1,52 | 1,77 | ± 0,37 | 2,66 |
| aorta horizontal | 1,62 | ± 0,18 | 1,2 | 1,25 | ± 0,17 | 1,76 |
| AoDesc proximal | 1,68 | ± 0,35 | 1,2 | 1,29 | ± 0,34 | 2,88 |
| AoDesc APD | 1,78 | ± 0,34 | 1,26 | 1,37 | ± 0,31 | 2,76 |
| AoDesc distal | 1,57 | ± 0,18 | 1,2 | 1,20 | ± 0,18 | 1,76 |
| AoAsc/AoDesc APD | 1,30 | ± 0,28 | 0,7 | 1,30 | ± 0,28 | 2,1 |

RMA: ressonância magnética angiográfica

DP: desvio padrão

AoAsc: aorta ascendente

APD: artéria pulmonar direita

AoDesc: aorta descendente

AoAsc/AoDesc APD: relação aorta ascendente/aorta descendente medidas origem artéria pulmonar direita

Tabela 6: Dilatação da aorta demonstrada por Ressonância Magnética Angiográfica em 33 pacientes com síndrome de Turner

| Local | DILATAÇÃO | | | | | |
|--------------------|----------------------------|-------|---------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| | AORTA RMA <i>n</i> = 22 | | VALOR ABSOLUTO <i>n</i> = 11 | | ÍNDICE TAMANHO Ao <i>n</i> = 22 | |
| | n/22 | % | n/22 | % | n/22 | % |
| raiz da aorta | 22 | 100% | 10 | 45,4% | 21 | 95,4% |
| junção sinotubular | 2 | 9,09% | 0 | 0% | 2 | 9,09% |
| AoAsc | 7 | 31,8% | 4 | 18,1% | 6 | 27,2% |
| AoAsc APD | 8 | 36,3% | 4 | 18,1% | 7 | 31,8% |
| AoDesc proximal | 1 | 4,54% | 1 | 4,54% | 1 | 4,54% |
| AoDesc APD | 1 | 4,54% | 1 | 4,54% | 1 | 4,54% |
| AoAsc/AoDesc APD | 7 | 31,8% | 7 | 31,8% | 7 | 31,8% |

RMA: ressonância magnética angiográfica

Ao: aorta ascendente

n: número pacientes

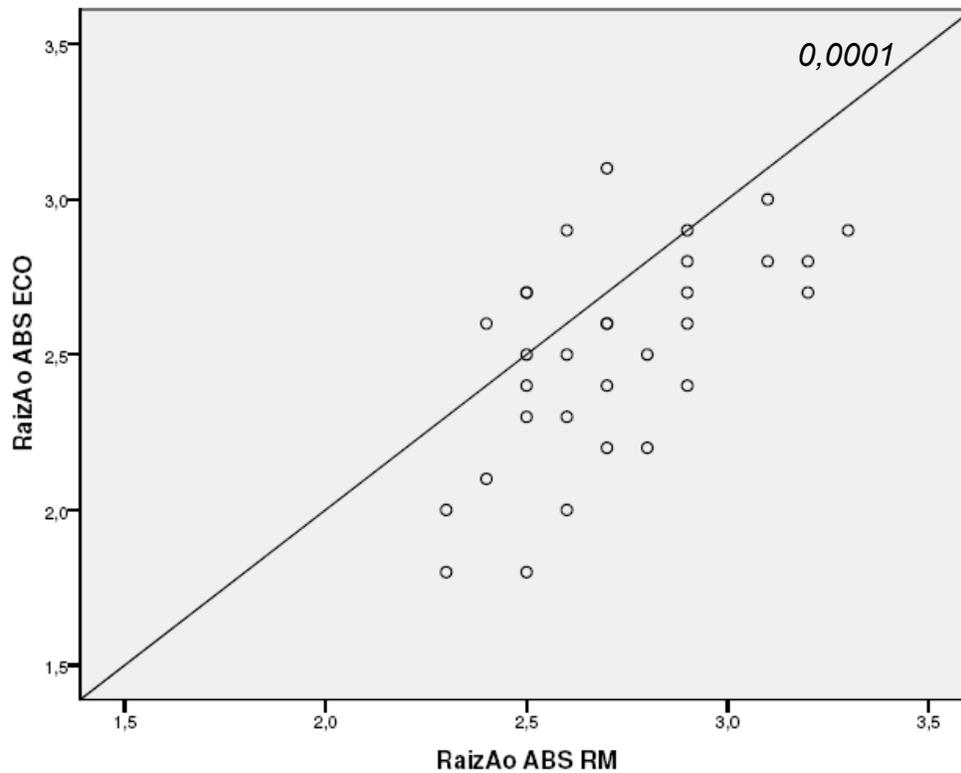
AoAsc: aorta ascendente

APD: artéria pulmonar direita

AoDesc: aorta descendente

AoAsc/AoDesc APD: relação aorta ascendente/aorta descendente medidas origem APD

Figura 1: Correlação do diâmetro absoluto da raiz da aorta obtido pelo Ecocardiograma (RaizAoABSECO) e pela Ressonância Magnética Angiográfica (RaizAoABSRM) em 31 pacientes com síndrome de Turner



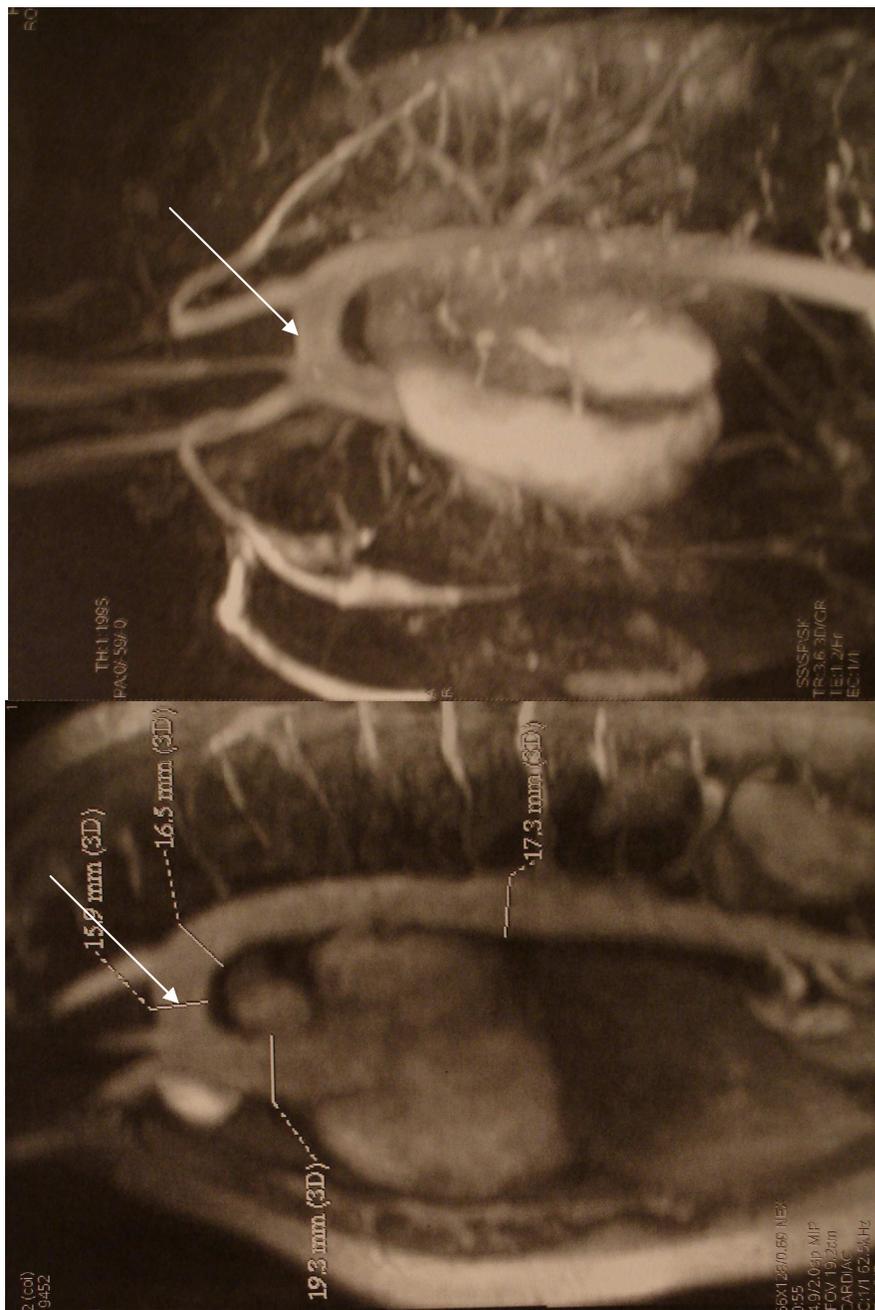


Figura.2 Alongamento do Arco Transverso



Figura 3: (a)Coarctação da Aorta (b)Circulação colateral(c)Hipoplasia do Istmo da Aorta e Dilatação aorta Descendente

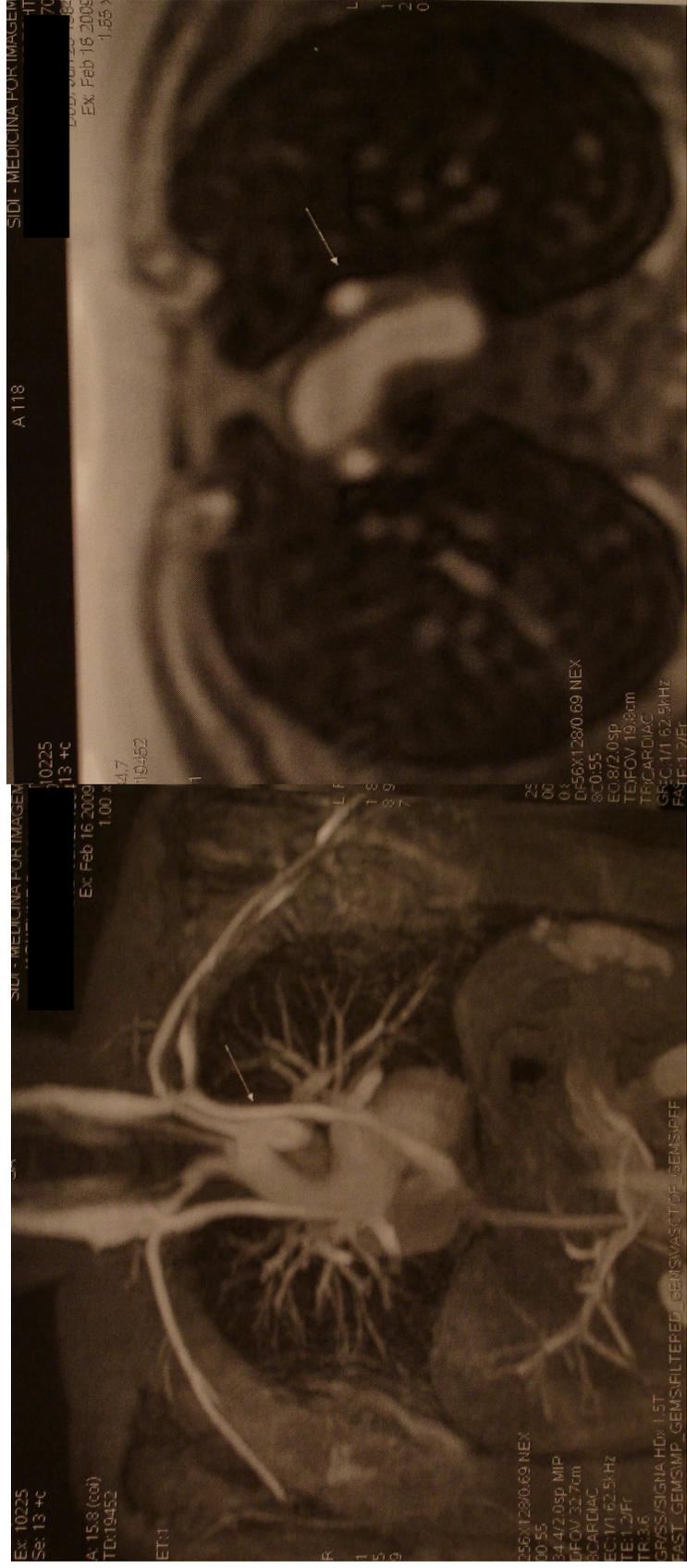


Figura 4: Persistência da Veia Cava Superior Esquerda



Figura 5: Válvula Aórtica Bicúspide

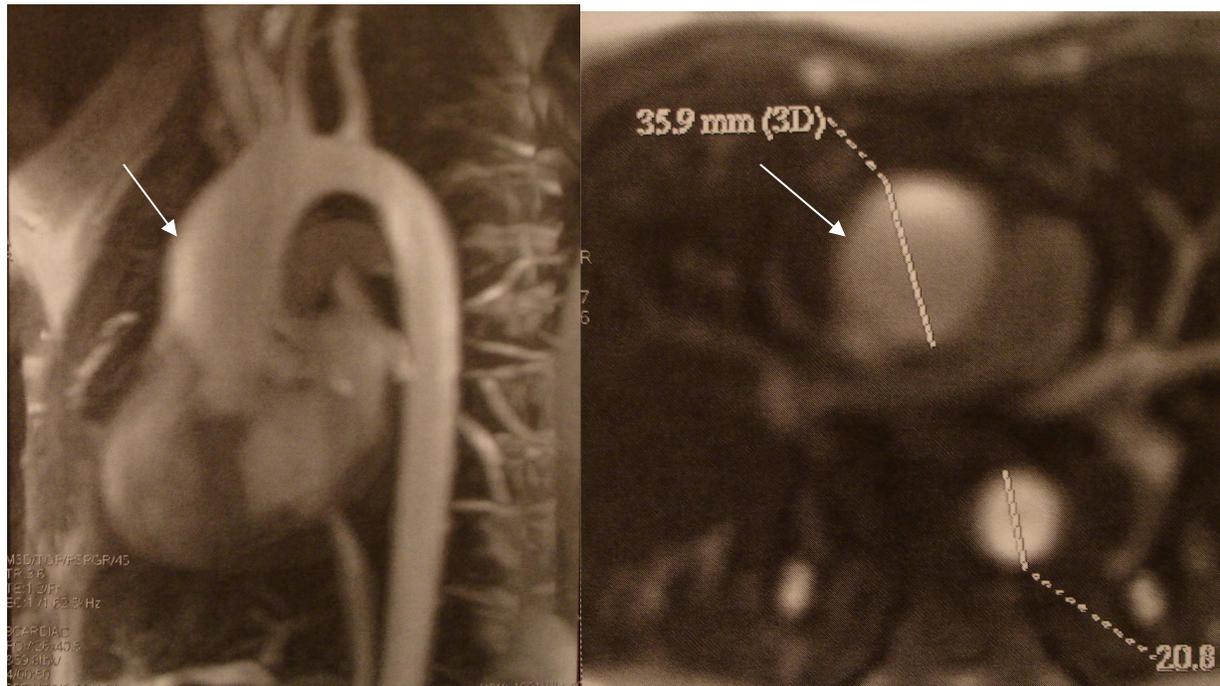


Figura 6: Ectasia Aorta Ascendente

P436a **Pereira, Betina Feijó**

Avaliação cardiovascular por ressonância magnética cardíaca e torácica em pacientes com Síndrome de Turner / Betina Feijó Pereira ; orient. Mauro Antônio Czepielewski. – 2009.

172 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Síndrome de Turner 2. Espectroscopia de ressonância magnética 3. Aneurisma aórtico 4. Sistema cardiovascular 5. Fisiopatologia I. Czepielewski, Mauro Antonio II. Título.

NLM: QS 677

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA