

Ana Maria Thomaz

**Efeitos agudos e crônicos da administração da
sildenafil a pacientes pediátricos com
cardiopatía congênita e hipertensão pulmonar
considerados para o tratamento cirúrgico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Barbosa
Lopes

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Thomaz, Ana Maria

Efeitos agudos e crônicos da administração da sildenafil a pacientes pediátricos com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar considerados para o tratamento cirúrgico / Ana Maria Thomaz. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Antonio Augusto Barbosa Lopes.

Descritores: 1.Cardiopatias congênitas
2.Circulação pulmonar 3.Hipertensão pulmonar
4.Pressão propulsora pulmonar 5.Óxido nítrico
6.Cirurgia torácica 7.Citrato de sildenafil

USP/FM/DBD-203/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

Dedicatória

Aos meus pais, Valdir e Maria Aparecida (in memorian), com todo meu amor e gratidão, pois muitas vezes se doaram e se renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Tudo o que hoje sou, só se tornou exequível, graças ao amor, apoio e dedicação que vocês sempre tiveram por mim e minhas irmãs. Ensinaram-me a agir com respeito, simplicidade, dignidade, honestidade e amor ao próximo. Agradeço a Deus por me dar de presente vocês como meus pais, muitíssimo obrigada.

Às minhas irmãs, Debora e Vanessa, pelo grande amor, carinho e união que temos. Ninguém nesse mundo me conhece mais que vocês. Muito obrigada por serem minhas irmãs.

Aos meus queridos sobrinhos, Matheus, Maria Fernanda e Maria Clara que renovaram nossa família com vossos nascimentos, meu infinito amor.

Ao meu cunhado Fernando pelos momentos felizes e apoio incondicional naqueles dias tristes e de dificuldades, muito obrigada por fazer parte desta família.

Ao meu pastor, José Amâncio que com toda paciência, simplicidade e sabedoria, me fez trilhar nos caminhos do Senhor Jesus, minha sincera gratidão por me considerar como sua filha.

Agradecimentos

Agradecimentos

Ao prof. Dr. Antonio Augusto B. Lopes, a minha imensa admiração, reconhecimento e respeito. A minha gratidão não é apenas pela orientação brilhante nesta tese de doutorado, mas também pelo exemplo diário de um exímio médico e pesquisador.

À Sra. Roseli Polo pela disponibilidade e competência inigualáveis, além de ser um elo importante para o sucesso do trabalho em equipe.

À Dra. Nair Y. Maeda pela sua didática e experiência na arte da pesquisa.

Às minhas grandes e queridas amigas Dra. Leína Zorzanelli e Dra. Mariana Meira Clavé pelo companheirismo e cumplicidade em todos os momentos desta nossa jornada.

À prof. Dra. Vera D. Aiello pela inspiração, sabedoria e apoio durante todo este processo.

À Dra. Nana Miura pela compreensão, incentivo e respaldo durante o desenvolvimento deste trabalho.

À minha querida aluna Samia Barbar pela curiosidade científica que foi incentivada através de nosso convívio.

Aos colegas da Cardiologia Pediátrica do Instituto do Coração (Incor) – FMUSP, pelo acolhimento e grata sensação de fazer parte desta grande família.

Aos colegas da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, especialmente da Cardiologia Pediátrica, Dra. Maria Lúcia B. Passarelli, Dra. Liane H. Catani, Dra. Mônica Maria Gomes Ferreira pela solidez na minha formação, despertar do interesse e fascínio por esta especialidade.

Aos colegas da Cirurgia Cardíaca Pediátrica do Instituto do Coração (Incor) – FMUSP, por compartilharem a ideia deste projeto, acreditando no benefício no cuidado de nossos queridos pacientes.

Aos colegas da Hemodinâmica, Dr. Luiz J. Kajita e Dr. Rogério A. Miranda por fazerem parte da construção deste trabalho com verdadeiro afinho para o sucesso do mesmo.

Aos colegas anestesistas, Dr. João Luiz Piccioni, Dr. José Luiz Oliva, Dra. Mara Helena Corso, Dra. Paula Andréa Baptista Franco pelo envolvimento e compreensão dispensados para a notável execução dos procedimentos.

Aos colegas da UTI cirúrgica infantil do Instituto do Coração (Incor) – FMUSP pela ajuda na metodologia e suporte diário.

À equipe multidisciplinar do Incor, que direto ou indiretamente, contribuíram, não apenas para este trabalho, mas primordialmente para o cuidado com os pequenos pacientes.

Aos meus pequeninos pacientes e suas famílias, cujo cuidado é a verdadeira motivação de todo meu trabalho.

“Porque a sabedoria serve de defesa, como defesa serve o dinheiro; mas a excelência do conhecimento é que a sabedoria dá vida ao seu possuidor”

Eclesiastes 7:12

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de símbolos e medidas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Medidas hemodinâmicas: o papel da vasorreatividade pulmonar	5
1.2 Alterações estruturais dos vasos pulmonares e seu significado	10
1.3 Restituição da normalidade estrutural e funcional dos vasos pulmonares	13
1.4 Justificativa para a realização do estudo	17
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo primário	19
2.2 Objetivo secundário	20
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 Desenho do estudo	22
3.2 Casuística	22
3.3 Critérios de inclusão	23
3.4 Critérios de exclusão	24
3.5 Critérios utilizados para a caracterização inicial do grau de hipertensão pulmonar	24
3.6 Tamanho amostral	27
3.7 Fluxo de avaliação e seguimento	28
3.8 Avaliação clínica	29
3.9 Avaliação ecocardiográfica	29
3.10 Avaliação invasiva: cateterismo cardíaco	30
3.11 Administração pré-operatória da sildenafil	31
3.11.1 Critérios para a caracterização de resposta	32
3.12 Tomada de decisão quanto ao tratamento	32
3.13 Cuidados durante a cirurgia	34
3.14 Biópsia pulmonar	35
3.15 Período de pós-operatório em unidade intensiva, condições de alta hospitalar e seguimento	36
3.16 Avaliação pós-operatória aos 6 meses	37

3.17	Seguimento tardio: sobrevida livre de hipertensão pulmonar	38
3.18	Procedimentos estatísticos.....	39
3.18.1	Análise descritiva	39
3.18.2	Análise inferencial	40
4	RESULTADOS.....	42
4.1	Características gerais dos pacientes incluídos.....	43
4.2	Grupos e principais elementos de avaliação não invasiva	43
4.3	Cateterismo cardíaco e prova de vasorreatividade pulmonar	48
4.4	Resposta vasodilatadora à administração oral da sildenafil.....	51
4.4.1	Efeitos adversos e eventos paralelos	57
4.5	Tratamento cirúrgico	58
4.6	Biópsia pulmonar intra-operatória: dados histopatológicos e sua relação com vasorreatividade	59
4.7	Período pós-operatório em unidade intensiva.....	64
4.8	Seguimento após a alta e avaliação aos seis meses	65
4.9	Normalização hemodinâmica versus persistência de anormalidades.....	69
4.10	Seguimento de longo prazo.....	73
4.11	Sobrevida livre de hipertensão pulmonar	75
5	DISCUSSÃO	82
5.1	A questão da vasorreatividade pulmonar	84
5.2	Reverso a biópsia pulmonar com vistas à possibilidade de remodelamento reverso.....	86
5.3	Criando condições para possível regressão das alterações vasculares pulmonares	89
5.4	Elementos sugerindo real benefício oferecido?.....	94
6	CONCLUSÕES	96
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	99
8	ANEXOS	102
	Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	103
	Anexo 2 - Aprovação pela CAPPesq	106
	Anexo 3 - Variáveis hemodinâmicas em pacientes do Grupo A na situação pré-operatória e aos seis meses após a cirurgia	107
9	REFERÊNCIAS.....	108

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAP	Hipertensão arterial pulmonar
Qp	Fluxo sanguíneo pulmonar
Qp/Qs	Razão entre os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico
Qpi	Fluxo sanguíneo pulmonar indexado
Qs	Fluxo sanguíneo sistêmico
Qsi	Fluxo sanguíneo sistêmico indexado
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVP/RVS	Razão entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica
RVS	Resistência vascular sistêmica

LISTA DE SÍMBOLOS E MEDIDAS

%	Porcentagem
\geq	Maior ou igual
μm	Micrômetro
<	Menor
L/min	Litros por minuto
L/min/m ²	Litros por minuto por metro quadrado
mg/kg/dia	Miligramas por quilo por dia
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmHg/L/min x m ²	Milímetros de mercúrio por litro por minuto por metro quadrado
ppm	Parte por milhão
U x m ²	Unidades Wood vezes metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Alterações vasculares pulmonares observadas em cardiopatias congênicas segundo a classificação qualitativa de Heath-Edwards.	11
Figura 2 -	Dados hemodinâmicos na condição basal e mediante inalação de óxido nítrico.	50
Figura 3 -	Exemplo representativo de alterações radiológicas observadas durante a administração da sildenafil.	53
Figura 4 -	Efeitos da administração oral da sildenafil sobre as variáveis ecocardiográficas e oximetria.	54
Figura 5 -	Relação entre a resposta aguda da circulação pulmonar ao óxido nítrico inalado e o potencial de vasodilatação frente a administração oral da sildenafil.	56
Figura 6 -	Alterações vasculares pulmonares discretas a moderadas, em pacientes apresentando lesões graves, como base para a suposição de involução do processo em médio para longo prazo.	61
Figura 7 -	Aspecto morfométrico das arteríolas pulmonares como base estrutural da vasorreatividade.	63
Figura 8 -	Dados hemodinâmicos iniciais e aos seis meses de seguimento pós-operatório.	68
Figura 9 -	Pressão sistólica em artéria pulmonar aos seis meses de seguimento de pós-operatório, estimada pela ecocardiografia	70
Figura 10 -	Relação entre sensibilidade e especificidade na predição de anormalidade hemodinâmica pulmonar aos seis meses de seguimento pós-operatório	73
Figura 11 -	Sobrevida livre de hipertensão pulmonar em 55 pacientes (incluindo ambos os grupos do estudo) acompanhados a partir do tratamento cirúrgico.	77
Figura 12 -	Sobrevida livre de hipertensão pulmonar em 55 pacientes analisados segundo o grupo em que foram classificados no estudo.	78

- Figura 13** - Sobrevida livre de hipertensão pulmonar em 38 pacientes (ambos os grupos do estudo) que não apresentaram níveis tensionais anormais na avaliação pós-operatória de seis meses. 79
- Figura 14** - Sobrevida livre de hipertensão pulmonar em 38 pacientes com níveis tensionais considerados normais aos seis meses de pós-operatório, analisados segundo o grupo em que foram classificados no estudo. 80
- Figura 15** - Involução da hipertensão pulmonar, expressa em porcentagem de casos, analisada em 17 pacientes que permaneceram com níveis tensionais considerados anormais no sexto mês de avaliação pós-operatória 81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e diagnósticos, pacientes do Grupo A	45
Tabela 2 -	Dados demográficos e diagnósticos, pacientes do Grupo B	46
Tabela 3 -	Dados demográficos e diagnósticos nos grupos em estudo	48
Tabela 4 -	Alterações vasculares pulmonares identificadas a partir de biópsia intra-operatória e analisadas de maneira qualitativa e morfométrica	60
Tabela 5 -	Dados do período pós-operatório em unidade intensiva.....	65
Tabela 6 -	Dados funcionais aos seis meses após a cirurgia, comparativamente à situação inicial	67
Tabela 7 -	Análise de regressão logística para identificação de preditores de hemodinâmica pulmonar anormal seis meses após a cirurgia	72

Resumo

Thomaz AM. *Efeitos agudos e crônicos da administração da sildenafil a pacientes pediátricos com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar considerados para o tratamento cirúrgico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Pacientes com defeitos septais cardíacos ditos não restritivos podem apresentar remodelamento vascular pulmonar progressivo associado a alteração hemodinâmica (hipertensão arterial pulmonar – HAP) que se torna moderada a acentuada em cerca de 5% a 10% dos casos. A HAP persistente após a cirurgia cardíaca corretiva é uma condição com curso altamente desfavorável. Remover ou reduzir a carga hemodinâmica sobre a circulação pulmonar parece, portanto, crítico para uma possível indução de remodelamento arterial reverso. O presente estudo, prospectivo, longitudinal e de coorte, teve como objetivo avaliar o impacto de uma estratégia de tratamento combinado, cirúrgico (cardíaco) e medicamentoso, em especial sobre a hemodinâmica pulmonar analisada seis meses após, em pacientes pediátricos com alterações circulatórias pulmonares moderadas e acentuadas. **MÉTODOS:** Caracterizada a presença de hipertensão pulmonar por exame à beira leito, pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico (cateterismo cardíaco) com prova de vasorreatividade com óxido nítrico inalado. A seguir, passaram a receber a sildenafil (inibidor de fosfodiesterase 5) por via oral (1,0 a 5,0 mg/kg/dia), sendo a vasorreatividade novamente testada mediante estimacão ecocardiográfica da variável Qp/Qs (razão entre os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico). A indicação cirúrgica foi baseada em extensa análise de dados diagnósticos. Durante a cirurgia, houve coleta de material de biópsia para análise da microvasculatura pulmonar. Computados os eventos pós-operatórios, houve alta hospitalar sob uso da sildenafil por seis meses. Nesta ocasião, a nova situação hemodinâmica foi registrada (cateterismo), sendo investigados possíveis preditores de alterações residuais. **RESULTADOS:** Incluíram-se 31 pacientes (idade 11,0 (7,8-20,4) meses, mediana e intervalo interquartilico) com hipertensão pulmonar suficientemente importante para levar a saturação de oxigênio a 93% (90%-95%). A resistência vascular pulmonar (RVP) foi 4,7 (3,9-7,2) U x m², com queda para 3,3 (1,8-5,6) U x m² sob óxido nítrico inalado (p < 0,001). A razão entre as resistências pulmonar e sistêmica (RVP/RVS) foi 0,31 (0,23-0,49) e 0,23 (0,12-0,37), respectivamente (p < 0,001). Nos 21 casos com redução ≥ 20% em ambas as variáveis, houve incremento de Qp/Qs, subsequentemente em resposta à sildenafil (2,0 (1,3-2,2) para 2,3 (1,8-2,5), p = 0,019). Quatro indivíduos sem resposta inicial ao óxido nítrico tiveram incremento > 30%. Houve 28 indicações para a cirurgia, com três óbitos imediatos. Confirmando a gravidade, cinco dos 22 casos biopsiados tiveram lesões vasculares pulmonares de grau III / IV (classificação proposta por Heath e Edwards). O grau de hipertrofia muscular arteriolar teve relação direta com a resposta ao óxido nítrico (coeficientes de correlação sempre ≥ 0,50, p < 0,020). Seis meses após, houve redução de 47%, 40% e 38% respectivamente na pressão média arterial pulmonar, RVP e RVP/RVS (p < 0,001), com normalização em 14 dos 25 pacientes. A razão RVP/RVS ≥ 0,24 sob óxido

nítrico (cateterismo inicial) foi preditiva de hemodinâmica anormal após seis meses (sensibilidade, 73%; especificidade, 79%; razão de chances, 9,78; intervalo de confiança de 95%, 1,51-61,65, $p = 0,017$). **CONCLUSÕES:** combinando-se os tratamentos cirúrgico e medicamentoso, foi possível reduzir (ou normalizar) a carga hemodinâmica pulmonar, fato com possível impacto sobre o remodelamento arterial reverso. A vasorreatividade se mantém apesar da gravidade, é demonstrável por metodologia diversa e possui substrato histopatológico bem caracterizado. A possibilidade de normalização hemodinâmica está relacionada ao grau de vasodilatação atingido no teste inicial, guardada a condição de manutenção da terapia vasodilatadora.

Descritores: Cardiopatias congênitas; Circulação pulmonar; Hipertensão pulmonar; Pressão propulsora capilar pulmonar; Óxido nítrico; Cirurgia cardíaca; Citrato de Sildenafil.

Summary

Thomaz AM. *Acute and chronic effects of sildenafil administration in pediatric patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension considered for surgical treatment.* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: Patients with nonrestrictive congenital cardiac septal defects can present progressive pulmonary vascular remodeling associated with hemodynamic alteration (pulmonary arterial hypertension – PAH) which might range from moderate to severe in about 5% to 10% of the patients. The persistence of PAH following corrective cardiac surgery is a very unfavorable condition. Removing or reducing the hemodynamic stress overload over the pulmonary circulation is indeed critical, and might call for a possible induction of *reversal of pulmonary vascular remodeling*. This current study - prospective, longitudinal and cohort – means to assess the impact of a strategic treatment which associates cardiac surgery as well as medication, mostly over pulmonary hemodynamics within a six months follow-up in pediatric patients with moderate to severe pulmonary circulation alterations.

METHODS: Once the presence of pulmonary hypertension was diagnosed through a bedside exam, the patients underwent a hemodynamic study (cardiac catheterization) with *vasoreactivity* testing with inhaled nitric oxide. Right after that, sildenafil (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*) was administered orally (1.0 to 5.0 mg/kg/day). The vasoreactivity was again tested by the estimate of the echocardiographic variable Qp/Qs (*pulmonary to systemic blood flow ratio*). The indication for surgical treatment was based on the comprehensive analysis of diagnostic data. During the surgery, biopsy samples were collected in order to analyze the pulmonary microvasculature. Once the postoperative events were recorded, the patient was discharged, and the administration of sildenafil was maintained for six months. On that occasion, the new hemodynamic indices were recorded (catheterization), and residual alteration predictors were investigated.

RESULTS: The study comprised 31 patients (mean age 11.0 (7.8-20.4) months, median and interquartile range) with significant pulmonary hypertension so as to lead to 93% (90%-95%) oxygen saturation. The pulmonary vascular resistance (PVR) was 4.7 (3.9-7.2) U x m², dropping to 3.3 (1.8-5.6) U x m² by the inhalation of nitric oxide (p < 0.001). The ratio between the pulmonary and systemic resistances (PVR/SVR) was 0.31 (0.23-0.49) and 0.23 (0.12-0.37) respectively (p < 0.001). In the 21 cases of ≥ 20% reduction in both variables, there was a Qp/Qs increment, subsequently, in response to sildenafil administration (2.0 (1.3-2.2) to 2.3 (1.8-2.5), p = 0.019). Four subjects with no response in the early inhalation of nitric oxide had a > 30% increment. Twenty-eight patients underwent surgery, three of whom died right after it. Five out of 22 biopsied cases had pulmonary vascular lesions level III / IV (Heath-Edwards grading system), confirming its severity. In all analyzed vascular segments, the level of arterial muscle hypertrophy was directly associated with the nitric oxide response (coefficients of correlation always ≥0.50, p < 0.020). Six months postoperatively, there was a 47%, 40% and 38% reduction, respectively, of the mean pulmonary arterial pressure, PVR and PVR/SVR (p < 0.001), with

normalization in 14 out of 25 patients. The PVR/SVR ratio under nitric oxide (initial catheterization) ≥ 0.24 , which was predictive to abnormal hemodynamics at six months (sensitivity, 73%; specificity, 79%; hazard ratio, 9.78; confidence interval, 95%, 1.51-61.65, $p = 0.017$). **CONCLUSIONS:** By associating the surgical treatment along with medication, it was possible to reduce (or normalize) the pulmonary hemodynamic overload, which might have had some impact on the reverse cardiac remodeling. The vasoreactivity remains despite its severity, and it is demonstrated by diverse methodology that it has a distinct histopathologic component. The possibility of normalizing the hemodynamics is directly associated with the level of vasodilation, once the vasodilator therapy is maintained.

Descriptors: Heart defects, congenital; Pulmonary circulation; Hypertension, pulmonary; Pulmonary wedge pressure; Nitric oxide; Cardiac surgery; Sildenafil citrate.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença cardíaca congênita é a mais comum entre as anomalias encontradas ao nascimento, respondendo por cerca de 28% das mesmas ¹. É considerada como uma das principais causas de óbito no primeiro ano de vida ². A prevalência vem aumentando ao longo das décadas, desde 0,6/1000 nascidos vivos entre 1930 e 1934, até 9,1/1000 após 1995 ³. Atualmente, a estimativa mais aceita está em torno de 8,0/1000 nascidos vivos, com ampla variação na dependência dos fatores conceituais, diagnósticos e geográficos ^{4, 5}.

Os defeitos de septação cardíaca, criando comunicações entre os átrios e os ventrículos, assim como os “shunts” entre as grandes artérias estão entre as cardiopatias congênitas mais prevalentes ⁶. Dada a presença de um “curto circuito” entre as circulações sistêmica e pulmonar, a consequência mais imediata é a transmissão inapropriada de fluxo sanguíneo e pressão vascular para os pulmões. A circulação pulmonar responde com aumento da resistência vascular (RVP) ⁷. Pequenas elevações da RVP frente a um defeito septal não restritivo resultam na persistência de um estado circulatório hiperdinâmico, caracterizado por congestão pulmonar, insuficiência cardíaca e retardo no desenvolvimento pondero-estatural; o recém-nascido ou lactente é dispneico. Elevações moderadas a acentuadas da RVP são caracterizadas por ausência de congestão pulmonar e dispneia, com desenvolvimento não importantemente

comprometido ⁶. No passado, acreditava-se que a elevação progressiva da RVP frente a uma comunicação cardíaca era uma função do tempo. Hoje se sabe que uma gama de fatores (idade, tipo de anomalia cardíaca, magnitude da alteração hemodinâmica inicial), alguns certamente ainda desconhecidos, responde pela magnitude da RVP frente a um defeito não restritivo ⁸.

Com a precocidade na orientação no tratamento cirúrgico, os transtornos da circulação pulmonar deixaram de ser um problema prevalente ⁷. Entretanto, a dificuldade ainda permanece em função de três fatores fundamentais. A assim chamada hipertensão arterial pulmonar (o termo HAP será utilizado neste texto tanto de maneira informal, expressando aumento inapropriado de pressões na pequena circulação, como numericamente, conforme explicitado adiante), resultante hemodinâmica de alterações vasculares funcionais e estruturais, instala-se de forma mais grave e precoce em associação com certas anomalias cardíacas. Entre elas, citam-se o tronco arterial comum e a transposição das grandes artérias (cerca de HAP em aproximadamente 100% nos casos não tratados a tempo), o defeito septal atrioventricular (sobretudo em portadores de síndrome de Down), e as comunicações interventriculares não restritivas (HAP em mais de 50% dos casos) e a janela aortopulmonar (forte associação com HAP devido à dificuldade de diagnóstico precoce) ^{8, 9}. As comunicações interatriais associam-se à HAP na dependência de sua localização (maior prevalência, acima de 10% no tipo seio venoso), e/ou associação com anomalias de drenagem venosa pulmonar ^{6, 10, 11}.

O segundo fator implicado com o desenvolvimento de vasculopatia que leva à HAP nas cardiopatias congênitas é o tempo de evolução, ou seja, a idade do paciente. Embora no passado este fator fosse considerado de forma quase absoluta, hoje se sabe que seu papel é relativo ¹². Estudo prévio mostrou que pacientes submetidos à correção da anomalia cardíaca antes dos nove meses de idade evoluíam com normalização hemodinâmica um ano após a cirurgia, a despeito das anormalidades vasculares encontradas em biópsias de pulmão. Aqueles tratados com mais de dois anos de idade, sobretudo com vasculopatia avançada, persistiam com alterações hemodinâmicas (HAP residual) ¹³. Atualmente, em centros onde é possível uma abordagem diagnóstica aprofundada, verifica-se que lesões arteriais pulmonares avançadas estão presentes, em alguns casos, já no primeiro semestre de vida ^{12, 14}. Tais observações têm sido feitas em nossa instituição, contrariando o conceito de que as alterações vasculares se desenvolvem a partir do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, como uma função do tempo.

Assim sendo, hoje se admite que mais de 90% dos pacientes com defeitos septais cardíacos submetidos precocemente ao tratamento cirúrgico evoluem favoravelmente em relação à HAP. Reconhecemos que em 25% dos pacientes (mesmo abaixo de um ano de idade) encaminhados a centros de referência, sinais clínicos de elevação inapropriada de pressões pulmonares (e conseqüentemente da RVP) estão presentes. Uma fração ainda imprecisa destes apresenta-se com elementos clínicos, eletrocardiográficos, radiográficos e ecocardiográficos sugerindo elevação

preocupante da RVP (ausência completa de sinais congestivos e redução da saturação sistêmica de oxigênio, compatível com desvio do fluxo sanguíneo da direita para a esquerda através dos defeitos septais), necessidade de cateterismo e de medidas perioperatórias especiais ¹⁵. Embora a idade e o tipo de anomalia cardíaca sigam como fatores de importância inequívoca, elementos ainda desconhecidos desempenham papel relevante na determinação da persistência de HAP mesmo após o tratamento bem-sucedido da cardiopatia ⁸.

1.1 Medidas hemodinâmicas: o papel da vasorreatividade pulmonar

Muito do que se conhece sobre HAP em cardiopatias congênitas derivou de dados obtidos através do cateterismo cardíaco. Diferentemente do que ocorre na HAP idiopática, a presença das comunicações cardíacas torna desiguais os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico (Q_p e Q_s , L/min, indexados para a superfície corpórea com Q_{pi} e Q_{si} , L/min/m²), os quais devem ser determinados separadamente e especificados. A razão Q_p/Q_s é frequentemente utilizada para expressar a magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar em cardiopatias congênitas. Técnicas não invasivas (por exemplo, a ecocardiografia com Doppler) têm sido desenvolvidas para sua estimação ^{16, 17}. No cateterismo, as resistências vasculares pulmonar e sistêmica (RVP e RVS) são determinadas a partir de Q_{pi} e Q_{si} , sendo expressas em unidades Wood x m² (U x m²). Em lactentes, a RVS está em torno de 15 a

20 U x m² (aproximadamente), sendo RVP cerca de 1/10 da mesma em condições de normalidade (por exemplo, < 2,0 U x m²). Níveis de RVP superiores a 3,0 U x m² são considerados anormais. Uma razão RVP/RVS acima de 0,3 é considerada preocupante para um paciente candidato à correção de defeito septal cardíaco ^{15, 18, 19}.

Níveis pressóricos foram discutidos e definidos na caracterização da assim chamada HAP. É necessário uma pressão média arterial pulmonar superior a 25 mmHg, com pressão de encunhamento (“wedge pressure”) não superior a 15 mmHg ²⁰. Enfatize-se, entretanto, que estes níveis foram inicialmente definidos para adultos, não portadores de cardiopatias congênitas. Não há exatos parâmetros definidos para a população pediátrica. Além disso, discretas elevações da pressão de encunhamento podem ser verificadas em função da cardiopatia congênita e das condições em que o cateterismo é realizado, mesmo em pacientes com estrito acometimento arterial pulmonar, sem nenhuma evidência de envolvimento venoso.

Há diversas metodologias para a determinação dos fluxos sanguíneos (e conseqüentemente, resistências vasculares) em cardiopatias congênitas, todas elas sujeitas a problemas com a obtenção de dados, precisão e interpretação ²¹⁻²⁵. Na quase totalidade dos pacientes de baixa idade, o exame é feito sob anestesia geral, intubação, ventilação mecânica e relaxamento muscular. O estado de hidratação e o modo de administração dos anestésicos influencia de maneira dramática os resultados ^{15, 18, 26}. Há necessidade imperativa de que o cateterismo seja um procedimento rápido,

executado em condições de absoluta estabilidade hemodinâmica, respiratória e metabólica ¹⁵. Em vista de todas estas dificuldades, os resultados do estudo hemodinâmico realizado em lactentes e crianças de baixa idade são interpretados com cautela e utilizados na prática clínica com restrições ^{15, 27, 28}. Obtidos em condições ideais, níveis de RVP superiores a $4,0 \text{ U x m}^2$, sobretudo aqueles acima de $6,0 \text{ U x m}^2$ são considerados preocupantes em pacientes pediátricos com cardiopatias congênitas. Níveis superiores a $8,0$ ou $9,0 \text{ U x m}^2$ são admitidos como incompatíveis, em primeiro momento, com a indicação segura de tratamento cirúrgico cardíaco ^{18, 20}.

Durante décadas, o teste agudo de vasorreatividade pulmonar, realizado durante o cateterismo cardíaco, foi considerado como o parâmetro padrão ouro no estabelecimento da condição de operabilidade em portadores de cardiopatias congênitas associadas à HAP. Esta postura era baseada no pressuposto de que pacientes vasorreativos (nos quais era possível induzir vasodilatação pulmonar) seriam portadores de lesões arteriais pulmonares de menor gravidade passíveis de involução após a remoção da doença de base (comunicação cardíaca com alterações de fluxos e pressões). Inúmeras questões, entretanto, permaneceram sem resposta. Qual proporção entre vasos pulmonares com lesões mais graves e menos graves seria compatível com o curso para a normalização? Quais os estímulos vasodilatadores a serem empregados durante o teste, e por quanto tempo? Que nível de resposta vasodilatadora, a partir de uma condição basal, deveria ser considerada significativa na predição da

evolução? Pacientes apresentando tal resposta com baixas concentrações de indutores de vasodilatação e aqueles respondendo a estímulos mais potentes deveriam ser orientados da mesma forma? Em vista de todas estas dificuldades, o teste de vasorreatividade é hoje realizado de forma complementar ao cateterismo cardíaco, quando este é indicado, mas os resultados são analisados à luz das demais observações clínicas e de exames não invasivos ¹⁵.

Em situação ideal, o teste de vasorreatividade é realizado com a utilização do óxido nítrico inalado, havendo controvérsia a respeito da concentração a ser empregada (20 a 80 ppm) ^{18, 31, 32}. Diferentes níveis de resposta têm sido considerados como relevantes. Adotando-se um nível de exigência mais alto, deveria ser considerada como significativa a redução de 20% (ou superior) tanto na RVP como na razão RVP/RVS a partir do valor basal, com RVP/RVS < 0,30 ao final do teste. Idealmente, a RVP deveria situar-se abaixo de 6,0 U x m² (ou 4,0 U x m²) ao término do mesmo^{30, 33}. O significado deste tipo de resposta para o paciente ainda necessita esclarecimento. Há diversos estudos procurando estabelecer algum tipo de relação entre a possibilidade de se induzir vasodilatação pulmonar durante o cateterismo cardíaco e o comportamento do paciente logo após a cirurgia cardíaca ^{10, 24, 34, 35}. Ao contrário do que se pensava antes, hoje se admite que vasorreatividade pulmonar pode ser prenúncio de manejo pós-operatório difícil, levando alguns pacientes a instabilidade hemodinâmica grave. Não há estudos relacionando vasorreatividade a padrões morfológicos de vasos pulmonares identificados, por exemplo, em biópsias. E não há estudos

esclarecendo o que a vasorreatividade, caracterizada antes do tratamento cirúrgico, e em diferentes idades, poderia representar em termos de reversão das anormalidades vasculares pulmonares distante da operação cardíaca.

Qualquer que seja o agente utilizado para induzir vasodilatação pulmonar durante o cateterismo, e diversos têm sido empregados para esta finalidade ³⁶⁻⁴⁴, ressalte-se que se trata de um teste agudo. Assim como a resposta a dado estímulo não assegura o mesmo comportamento a outro, a ausência de vasodilatação aguda não elimina a possibilidade de efeito, se determinado estímulo for mantido por dias ou semanas. Identificar pacientes capazes de responder de maneira mais crônica pode ter relevância no manejo de alterações hemodinâmicas residuais que não sejam completamente eliminadas após o tratamento cirúrgico e a alta hospitalar. Indo além, nesta mesma linha de raciocínio, determinados pacientes podem, em teoria, apresentar respostas consideravelmente tardias a estratégias de vasodilatação, em intervalos de tempo que ainda estão por ser determinados. Em suma, parece relevante determinar-se o comportamento reativo da elevação da RVP em cardiopatias congênitas, sobretudo em pacientes de baixa idade, mas o tipo de estímulo vasodilatador a ser empregado e o significado da resposta ainda permanecem por ser determinados.

1.2 Alterações estruturais dos vasos pulmonares e seu significado

Outro paradigma a ser colocado sob revisão com respeito às alterações vasculares pulmonares na determinação do sucesso ou insucesso do reparo dos defeitos septais cardíacos é o corpo de conhecimento acumulado em histopatologia nas últimas décadas, sua interpretação e aplicação prática. Ressalte-se que muito do que se conhece hoje sobre biopatologia vascular pulmonar advém de observações cuidadosas a partir de material de biópsia e autópsia realizadas em portadores de cardiopatias congênitas.

Em 1958, Donald Heath e Jesse Edwards propuseram uma classificação qualitativa das lesões vasculares pulmonares observadas em cardiopatias congênitas, desde a hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas arteriais, até lesões complexas como plexiformes e as dilatadas ⁴⁵ (**Figura 1**). Embora durante anos se tenha assumido que os graus de I à VI são sucessivos evolutivamente, hoje se sabe que isto pode não se dar de forma absoluta. Além disso, não se sabe por quanto tempo determinada lesão permanece como tal. Entretanto, manteve-se o conceito de que lesões não obliterativas (graus I e II) seriam em princípio reversíveis, enquanto àquelas caracterizadas como graus III à VI não seriam passíveis de regressão. Este pressuposto não levou em consideração a diferença entre o que seria reversível para um dado vaso e o que seria reversível em termos do pulmão como um todo, em sua diversidade de alterações vasculares.

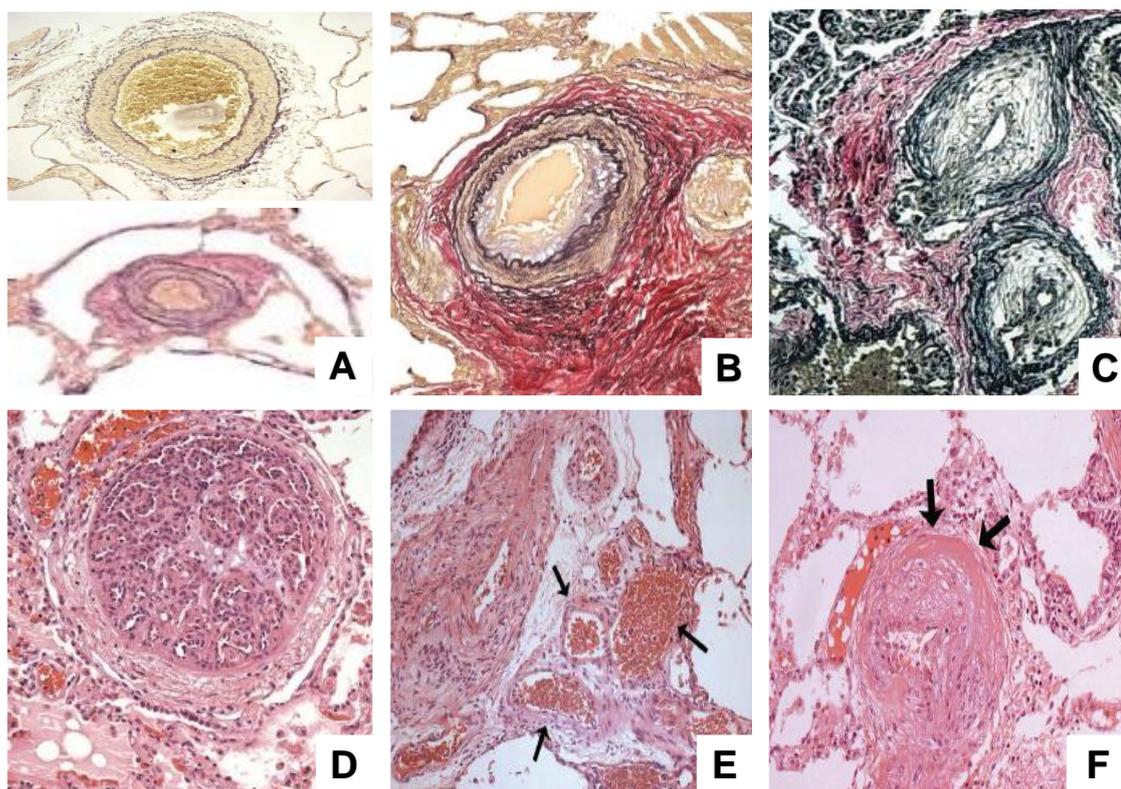


Figura 1 - Alterações vasculares pulmonares observadas em cardiopatias congênitas (Aiello e Canzian⁴⁶), segundo a classificação qualitativa de Heath-Edwards ⁴⁵. Em **A**, artérias exibindo acentuada hipertrofia da túnica média (grau I). **B**, lesão intimal proliferativa (grau II). **C**, obstrução luminal acentuada e proliferação celular por fibrose (grau III). **D**, tufo de capilares revestidos por células endoteliais tumefeitas (lesão plexiforme - grau IV). **E**, lesão angiomatosa (setas – vasos dilatados com paredes delgadas – grau V). **F**, necrose fibrinóide da camada média (grau VI). **A**, coloração pela elastina de Miller. **B**, coloração de Verhoeff – van Gieson. **C**, **D**, **E** e **F**, coloração pela hematoxilina-eosina. Aumento de objetivas 20x para todos os painéis.

Anos depois, Rabinovitch e colaboradores propuseram uma classificação morfométrica para as alterações vasculares pulmonares, com conotação quantitativa, além de elementos de ordem qualitativa ⁴⁷. Nesta classificação, é dada uma ordem de grandeza à hipertrofia da camada média das artérias pulmonares. A análise de vasos tanto pré como intra-acinares tornaria os resultados mais representativos do pulmão como um todo.

Apesar de este tipo de abordagem abrir caminho para a investigação mais aprofundada a respeito das relações entre morfologia e função (vasorreatividade), a análise direta dos vasos pulmonares, através de biópsias, tem perdido espaço na investigação diagnóstica, sob a alegação de que “as lesões graves (graus III e IV, por exemplo) encontram-se esparsas nos pulmões e sua identificação não traduz a magnitude e extensão do problema”. Em nosso modo de entender, entretanto, a análise direta da circulação pulmonar, através de biópsias, quando de execução possível, permanece como instrumento poderoso na compreensão do processo de remodelamento vascular pulmonar e no estabelecimento das bases para o potencial remodelamento reverso (em língua inglesa, *deremodeling*). Nos dias atuais, a biópsia pulmonar intra-operatória tem sido realizada nas seguintes situações: 1, HAP moderada ou acentuada, sobretudo em pacientes de baixa idade; 2, anomalias envolvendo alterações no retorno venoso pulmonar; 3, circulação heterogênea entre os pulmões direito e esquerdo; 4, hipertensão pulmonar mista, com componente pós-capilar; 5, necessidade de aprofundamento na avaliação de cardiopatias com fisiologia univentricular; 6, para finalidades de pesquisa, mediante consentimento ⁴⁸.

1.3 Restituição da normalidade estrutural e funcional dos vasos pulmonares

Esta não constitui uma preocupação para a maioria dos pacientes pediátricos submetidos à correção de defeitos septais cardíacos em idade apropriada. Entretanto, superado o período pós-operatório imediato, onde os transtornos hemodinâmicos decorrentes da vasorreatividade pulmonar constituem o maior problema, uma pequena, mas desconhecida parcela de pacientes permanece sob risco de anormalidades hemodinâmicas residuais na pequena circulação, provavelmente agravadas por reparo incompleto das anomalias cardíacas, transtornos respiratórios concomitantes e outros fatores. Soma-se o problema da controvérsia a respeito da operabilidade^{49, 50}, onde eventualmente, determinados casos são orientados para o tratamento cirúrgico em situação de risco além do aceitável. Em qualquer das situações, a HAP identificada no período pós-operatório tardio da correção de cardiopatias congênitas é conhecida como uma condição nefasta, de evolução rápida e prognóstico sombrio, com curvas de sobrevivência que se aproximam da HAP associada a doenças do tecido conectivo, muito piores do que aquelas de indivíduos que seguem sua história natural definidos como não operáveis⁵¹.

Assim sendo, o tratamento de crianças com comunicações cardíacas não restritivas, em presença de HAP moderada a acentuada é considerado como bem-sucedido se acompanhado da restituição da normalidade anatômica cardíaca e hemodinâmica pulmonar. Sabe-se que tal normalização estrutural e funcional não é possível para todos os casos.

Então, todos os esforços seriam justificados no sentido de se colocar as crianças na situação mais próxima possível desta normalidade. Em nossa instituição, não orientamos o tratamento destes casos com base em índices específicos (hemodinâmicos). Alternativamente, a condição de operabilidade é estabelecida quando de posse de todas as informações de ordem clínica, não invasiva e invasiva, estamos convencidos de que a operação cardíaca pode ser oferecida com risco aceitável, e de que benefícios substanciais em médio e longo prazo estão sendo esperados.

A reversão das anormalidades vasculares pulmonares, que estamos denominando remodelamento reverso, é difícil de ser demonstrada em humanos. Tal demonstração demandaria a realização de sucessivas biópsias pulmonares ao longo do tempo. Décadas atrás, Wagenvoort e colaboradores reportaram regressão de anormalidades vasculares estruturais como resultado de bandagem arterial pulmonar em pacientes com cardiopatias congênitas associadas à HAP. A regressão foi sugerida a partir de uma segunda biópsia pulmonar realizada por ocasião da remoção da bandagem e correção da cardiopatia ⁵². Estas verificações tiveram sua interpretação limitada pela ampla diversidade das anomalias cardíacas, idade e situação hemodinâmica no momento da realização da bandagem, e intervalo de tempo entre esta e a intervenção corretiva. Muitas questões permanecem em aberto com relação à possibilidade de remodelamento vascular pulmonar reverso em cardiopatias congênitas. O tipo e extensão das lesões certamente constituem fatores críticos.

Em modelos experimentais de HAP, a completa eliminação da carga imposta à microcirculação pulmonar (*unloading*) é por vezes possível, e tida como quesito fundamental para o início do processo de remodelamento reverso. Em humanos, com regime hipertensivo de longa duração na circulação pulmonar, não se sabe se este objetivo pode ser esperado para a maioria dos pacientes sob o risco de HAP residual. Tampouco se sabe se a completa normalização hemodinâmica é necessária, ou se algum nível de desaceleração ou regressão das anormalidades vasculares pode ser atingido mediante melhora substancial. Diante dessas dificuldades, pode-se pelo menos orquestrar esforços no sentido de se aproximar o máximo possível da condição de normalidade hemodinâmica, na expectativa de que isto possa ser biologicamente relevante ⁵³. No presente estudo, tal tentativa foi baseada na associação entre o tratamento cirúrgico (eliminação do componente de fluxo sanguíneo pulmonar associado à carga) e intervenção medicamentosa vasodilatadora crônica (visando à minimização do componente de resistência arteriolar pulmonar). A hipótese de trabalho foi a de que tal redução de carga seria passível de ser demonstrada em lactentes e crianças de baixa idade portadoras de HAP moderada a acentuada.

No contexto da cirurgia cardíaca pediátrica, estratégias terapêuticas visando à vasodilatação pulmonar têm sido utilizadas, por exemplo, no sentido de minimizar as consequências deletérias da vasorreatividade no período pós-operatório. Estímulos vasodilatadores têm sido empregados por via inalatória, intravenosa ou mesmo enteral ⁵⁴⁻⁶¹. Por outro lado, fármacos específicos para HAP têm sido ministrados em situação pré-operatória a

pacientes definidos como não operáveis, com o objetivo de se atingir uma condição de operabilidade no que diz respeito à hemodinâmica pulmonar⁶²⁻⁶⁹. Esta última modalidade de intervenção, entretanto, tem sido aplicada a número reduzido de casos heterogêneos (isolados ou pequenas séries), em estudos não controlados, em geral sem seguimento de médio e longo prazo, tornando impossível a avaliação de benefícios.

No presente estudo, o uso de inibidor da fosfodiesterase 5 (sildenafil) foi planejado com foco em duas situações. No período pré-operatório, foi dado a pacientes com potencial indicação cirúrgica, embora portadores de HAP claramente manifesta diante de ampla investigação diagnóstica. Nestes pacientes, visou-se a ampliar a possibilidade de resposta vasodilatadora, agregando informação àquela obtida na prova aguda de vasorreatividade (cateterismo cardíaco). No período pós-operatório, pelo tempo mínimo de seis meses, a administração da sildenafil teve como objetivo agregar esforços no sentido de redução da carga hemodinâmica imposta à circulação pulmonar. A possibilidade de se desenvolver um estudo controlado, com um grupo de pacientes com semelhantes características clínicas não exposto à sildenafil, foi cogitada. Entretanto, em era onde terapias específicas para HAP encontram-se disponíveis (a sildenafil está aprovada para uso pediátrico, por exemplo, na União Europeia), foram consideradas as implicações éticas de se deixar de oferecê-las a pacientes cuja gravidade inicialmente suspeitada através de parâmetros clínicos, foi subsequentemente comprovada por medidas hemodinâmicas e exame

histopatológico. Assim sendo, optou-se pelo desenho de coorte prospectiva, com resultados apresentados de forma descritiva.

1.4 Justificativa para a realização do estudo

Pelo exposto, embora a normalização anatômica e hemodinâmica seja um desfecho esperado em pacientes pediátricos com cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar submetidos ao tratamento cirúrgico nos primeiros dias, semanas ou meses de vida, esta pode não ser (e em verdade não é) a realidade em muitas áreas e regiões ainda em desenvolvimento na atualidade. Assim sendo, defrontamo-nos com o problema de que uma parcela ainda desconhecida de crianças operadas, não estará em situação de completa normalidade, se investigadas cuidadosamente meses ou anos após o tratamento cirúrgico. Para estes pacientes, importa saber que nível de esforço é capaz de aproximá-los da condição de normalidade hemodinâmica. Embora não haja estudos em humanos definindo os exatos fatores implicados na normalização das alterações vasculares pulmonares após a remoção do defeito cardíaco, dados experimentais sugerem que a redução da carga hemodinâmica é imprescindível para o início dos eventos biológicos que levam ao remodelamento vascular reverso.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Em pacientes pediátricos portadores de comunicações cardíacas não restritivas associadas à hipertensão pulmonar, adotando como ponto de partida uma sistemática de avaliação pré-operatória que permitisse a orientação para o tratamento cirúrgico com risco imediato inferior a 10%, procurou-se investigar:

1. A possibilidade de se induzir vasodilatação pulmonar como parte da avaliação.

Metas: resposta aguda da circulação pulmonar ao óxido nítrico inalado, e de curto prazo à administração oral de vasodilatador (sildenafil). Caracterização do substrato estrutural da vasorreatividade através da análise de biópsias pulmonares.

2. O papel da vasorreatividade e da utilização de estratégia terapêutica combinada, cirúrgica e medicamentosa (vasodilatadora pós-operatória) na redução da carga hemodinâmica sobre a circulação pulmonar.

Meta: modificação de variáveis hemodinâmicas obtidas por cateterismo cardíaco aos seis meses de seguimento pós-operatório.

2.2 Objetivo secundário

Assegurar, para os mesmos, pacientes evolução satisfatória em longo prazo.

Meta: sobrevida livre de evento comparável à de pacientes considerados de menor gravidade (aqueles que não requerem medidas diagnósticas e terapêuticas específicas).

3 Material e Métodos

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O estudo foi do tipo prospectivo, longitudinal, de coorte, com pacientes submetidos a tratamentos medicamentoso e cirúrgico, observados em médio e longo prazo. Satisfeitos os critérios de inclusão, os pacientes foram incorporados ao estudo de modo consecutivo.

3.2 Casuística

Os pacientes do presente estudo tiveram orientação diagnóstica e terapêutica na Unidade de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca Pediátrica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos de 2008 e 2016. Foram incluídos pacientes em faixa etária pediátrica, idade até 3 anos, com comunicações entre as câmaras cardíacas e/ou grandes artérias, fisiologia biventricular, todos com potencial indicação para o tratamento cirúrgico. Para a inclusão, foi necessário que o paciente apresentasse comunicação não restritiva e indício da presença de hipertensão pulmonar. Pacientes com comunicações restritivas ou sem evidência clínica de elevação da pressão em pequena circulação não fizeram parte do estudo. Os pacientes incluídos corresponderam, portanto, a cerca de 20-25% do total de casos com defeitos

septais, na faixa etária mencionada, habitualmente tratados em nosso serviço. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (0502/11).

3.3 Critérios de inclusão

- Faixa etária pediátrica, idade até 3 anos.
- Cardiopatias simples, com comunicações não restritivas entre as câmaras cardíacas e/ou grandes artérias, fisiologia biventricular, englobando defeitos pré e pós tricuspídeos, e conotruncais.
- Fora de tratamento intensivo; ausência de comorbidades relevantes ou condições com comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas.
- Ausência de condições que impedissem a avaliação diagnóstica completa, inclusive invasiva (cateterismo cardíaco).
- Presença de elementos clínicos e de exames subsidiários indicando hipertensão pulmonar pelo menos moderada (critérios especificados adiante).
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, por parte dos pais ou responsáveis.

3.4 Critérios de exclusão

- Situação de contra-indicação, *a priori*, para tratamento cirúrgico: dados clínicos compatíveis com doença vascular pulmonar avançada (“shunt” dominante de direita para esquerda).
- Presença de outras anomalias ou síndromes extra-cardíacas, exceto a síndrome de Down.
- Uso prévio do inibidor de fosfodiesterase 5 (sildenafil) ou outros fármacos usados no tratamento da HAP.
- Quaisquer alterações oftalmológicas detectadas em exame de fundoscopia (obrigatório antes da administração de inibidores da fosfodiesterase 5).
- Cirurgia cardiovascular prévia de qualquer natureza.

3.5 Critérios utilizados para a caracterização inicial do grau de hipertensão pulmonar

Os critérios enumerados abaixo foram usados para se obter uma impressão inicial a respeito da gravidade da hipertensão pulmonar na presença de cardiopatia congênita. Foram também empregados para a caracterização do grupo principal de pacientes no estudo e estabelecimento da necessidade de diagnóstico invasivo. Os mesmos critérios foram ainda levados em conta, juntamente com demais dados de avaliação não invasiva

e invasiva, na tomada de decisão quanto ao encaminhamento para o tratamento cirúrgico.

- a) Idade superior a 18 meses.
- b) Síndrome de Down.
- c) Ausência de sinais clínicos e radiológicos indicativos de insuficiência cardíaca congestiva/congestão pulmonar. Ausência de dados de história clínica indicando falha no desenvolvimento ponderal.
- d) Fluxo bidirecional através dos defeitos septais, de acordo com análise ecocardiográfica com Doppler.
- e) Saturação de oxigênio abaixo de 90% na ausência de distúrbios respiratórios justificando.

O presente estudo correspondeu a uma coorte de pacientes pediátricos com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar moderada a acentuada, acompanhados em médio e longo prazo. Sem a intenção de se examinar resultados de forma comparativa, dados de um segundo grupo de indivíduos considerados de menor gravidade foram incluídos como referência. Não se caracterizou, portanto, estudo comparativo entre grupos, mas sim observação prospectiva de coorte. Os dados adicionais são apresentados com intuito de se mostrar como evoluíram pacientes com comunicações cardíacas não restritivas, porém sem evidências clínicas de hipertensão pulmonar preocupante, sendo ordinariamente orientados para procedimento corretivo com base em avaliação não invasiva.

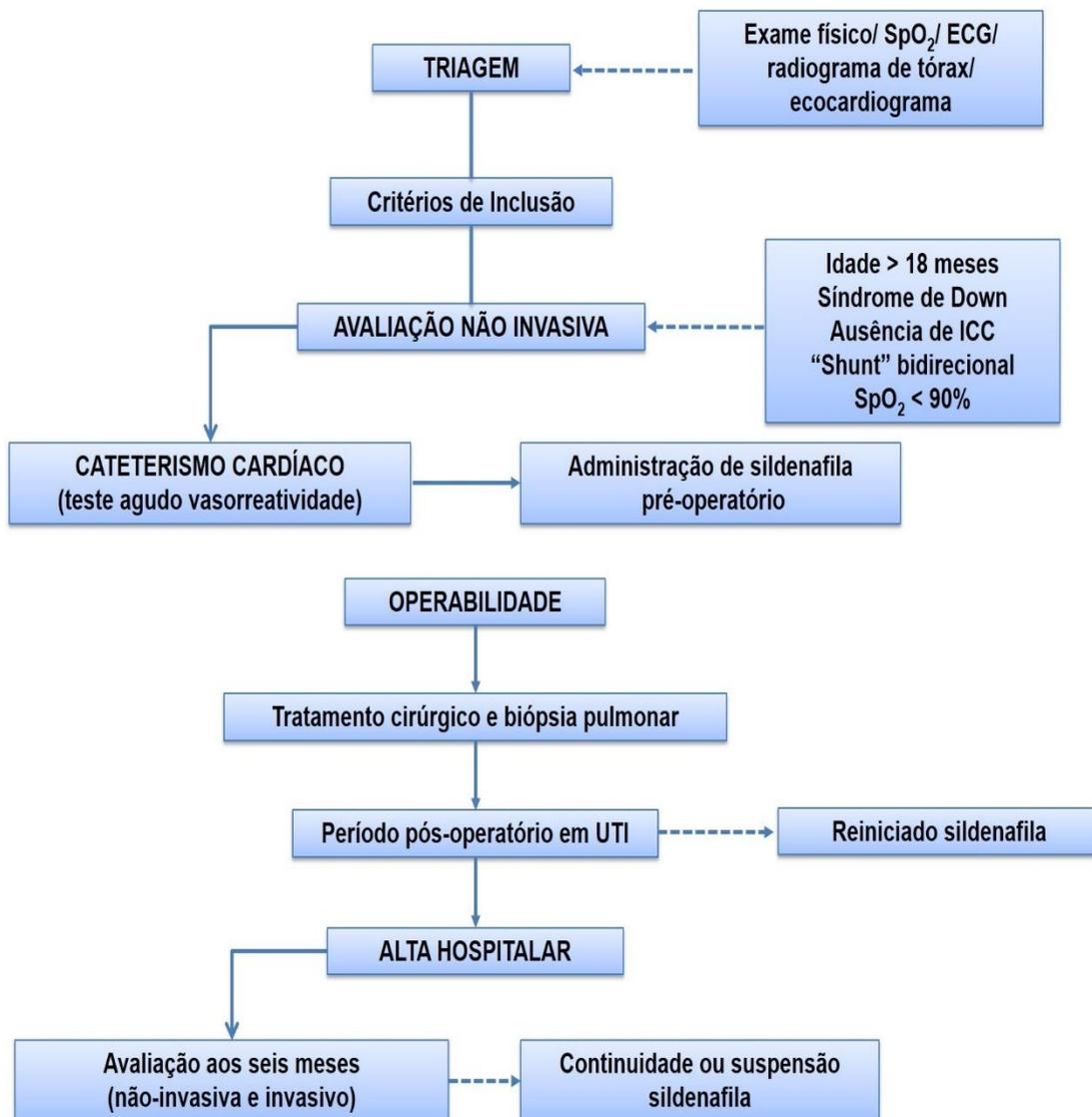
Grupo A – correspondente à parte principal do estudo, visando ao cumprimento dos objetivos enunciados. Foi caracterizado pela presença de pelo menos três dos critérios enumerados acima. Entre eles, foi dada posição hierárquica mais elevada à ausência de sinais congestivos pulmonares e insuficiência cardíaca, apontando para a inexistência de estado hiperdinâmico na pequena circulação; em outras palavras, RVP inusitadamente elevada em relação ao fluxo. Pacientes assim caracterizados (Grupo A) foram orientados para a complementação diagnóstica através do cateterismo cardíaco. Além disso, independentemente do resultado deste último, com base nos dados de avaliação basal sugerindo elevação de RVP, os pacientes foram orientados para uso de medicação vasodilatadora antes mesmo do tratamento cirúrgico, sendo a resposta analisada em paralelo aos dados do cateterismo. Neste grupo, ambas as informações, além das observações clínicas iniciais, foram levadas em conta na orientação terapêutica.

Grupo B – com no máximo duas das características enumeradas anteriormente e em geral exibindo graus variados de congestão pulmonar ao exame clínico e radiográfico, estes pacientes foram considerados como portadores de hipertensão pulmonar sem elevação relevante da RVP. Assim sendo, foram orientados para tratamento corretivo da anomalia cardíaca sem avaliação invasiva ou uso de medicação vasodilatadora.

3.6 Tamanho amostral

Apesar de o estudo ter sido estruturado no sentido de se avaliar o impacto do tratamento combinado (medicamentoso e cirúrgico) sobre a carga final (pressórica) imposta à circulação pulmonar, a preocupação inicial, dada a gravidade dos casos, foi de reduzir o risco imediato (falência ventricular e óbito) de cerca de 25% (incidência encontrada na literatura)^{21, 28, 30} para algo inferior a 10%, mediante estabelecimento de uma sistemática de avaliação. Para tanto, com poder de demonstração de 80% e significância de 0,05, chegou-se ao número de 50 pacientes a serem tratados. Uma análise interina realizada com a inclusão de 30 casos mostrou que os objetivos haviam sido atingidos em relação à efetividade dos tratamentos e que a frequência de complicações pós-operatórias imediatas graves tenderia a se manter ao redor de 10%, consideradas as características dos pacientes incluídos. Assim sendo, o estudo foi encerrado com a inclusão de 31 casos.

3.7 Fluxo de avaliação e seguimento



ICC: insuficiência cardíaca congestiva; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; ECG: eletrocardiograma; UTI: unidade de terapia intensiva.

3.8 Avaliação clínica

Foram registrados dados demográficos como idade, gênero, peso, altura e superfície corporal. Investigou-se a presença de dados de história e exame físico indicativos de estado congestivo (ou a sua ausência, sugerindo níveis mais elevados de RVP): déficit ponderal, infecções respiratórias de repetição, dispneia, presença de sulcos de Harrison, precórdio hiperdinâmico e ritmo cardíaco em três tempos. O radiograma de tórax foi analisado quanto ao tamanho da área cardíaca e padrão de vascularidade pulmonar.

3.9 Avaliação ecocardiográfica

O ecocardiograma com doppler foi realizado em todos os casos visando à obtenção de dados anatômicos pormenorizados. Com vistas à caracterização da dinâmica circulatória entre coração e pulmão, foram registrados dados como a direção do fluxo sanguíneo através das comunicações e o tamanho das cavidades cardíacas esquerdas.

Com relação a dados quantitativos, procurou-se sempre que possível, estimar valores para as pressões arteriais pulmonares sistólica e média. Tais registros dependeram da existência ou não de fluxos de certa magnitude através da valva tricúspide (sistólico) ou da valva pulmonar (diastólico). Assim sendo, os registros pressóricos não puderam ser obtidos para todos os casos. A magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar foi estimada através da obtenção da razão entre este e o fluxo sistêmico (Q_p/Q_s)^{16, 17}. O fluxo de retorno venoso pulmonar foi avaliado de forma semi-quantitativa pela

obtenção da variável VTI_{vp} (integral velocidade-tempo do fluxo em veias pulmonares) ⁶⁶. A estimacão ecocardiográfica da magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar foi utilizada entre os dados clínicos, para a verificacão da resposta à administracão pré-operatória de medicacão vasodilatadora.

3.10 Avaliacão invasiva: cateterismo cardíaco

A avaliacão invasiva foi realizada em todos os pacientes do Grupo A. O cateterismo cardíaco necessita ser realizado em condições metabólicas, respiratórias e hemodinâmicas ideais. Neste sentido, foi necessário um preparo prévio ao procedimento, como se segue: 1, suspensão de diuréticos e vasodilatadores um dia antes do exame; 2, introduçao de corticoesteróides 12 horas antes do procedimento: hidrocortisona (20 mg/kg/dia a cada 6 horas) e dexametasona (0,6 mg/kg/dia a cada 6 horas); 3, oferta hídrica intravenosa, durante o jejum, correspondente a 70% das necessidades basais, com a finalidade de se garantir o estado normovolêmico.

O procedimento foi realizado sob anestesia geral, com o uso de anestésicos como: midazolam, fentanil e cetamina. Na obtençao de variáveis hemodinâmicas, além do registro de pressões, os fluxos pulmonar e sistêmico foram determinados em separado com a utilizacão do método de Fick indireto (com valores preditos para o consumo de oxigênio). Pressões e fluxos foram então utilizados para o cálculo da RVP e RVS, cujos valores foram expressos em $U \times m^2$ (mmHg/L/min $\times m^2$). Também foi determinada a razao entre RVP/RVS. Obtidos os registros na condiçao basal, isto é, com a

administração de oxigênio em concentração entre 21 e 30%, as mesmas variáveis foram aferidas após estabilização, durante 10 minutos, sob óxido nítrico inalado na concentração de 40 ppm.

3.11 Administração pré-operatória da sildenafil

Todos os pacientes categorizados como Grupo A, após o cateterismo, passaram a receber a sildenafil, por via oral, na dose inicial de 1 mg/kg/dia, em quatro tomadas, no máximo de 5 mg/kg/dia. A partir da dose inicial, foram realizados aumentos na dose diária até a verificação de uma das seguintes situações: 1, obtenção de efeito, sendo desnecessário aumentos posteriores; 2, queda na pressão sistêmica de 10% em relação ao nível basal, indicando necessidade de diminuição da dose; 3, aparecimento de outros efeitos sistêmicos indesejáveis ou adversos, requerendo suspensão da medicação.

O aumento das doses diárias foi realizado da seguinte forma: até 3 mg/kg/dia, feito a cada 72 horas aproximadamente; a partir da dose de 3 mg/kg/dia, intervalos de pelo menos uma semana. Tendo sido atingida a dose máxima possível para um determinado caso sem modificação de parâmetros clínicos, aguardou-se oito semanas para a caracterização de ausência de resposta.

3.11.1 Critérios para a caracterização de resposta

A resposta da circulação pulmonar à administração da sildenafil foi inicialmente avaliada de maneira subjetiva. Entretanto, com a finalidade de se minimizar variações entre observadores, um conjunto de elementos foi levado em consideração. Isoladamente, nenhum dado observacional foi considerado suficiente para a caracterização de resposta. Na vigência da medicação vasodilatadora, pacientes eventualmente se tornaram mais dispneicos, com a necessidade de introdução ou aumento de diuréticos e ainda assim, tenderam a exibir incrementos na saturação periférica de oxigênio (valorizados os aumentos iguais ou superiores a dois pontos percentuais). Objetivamente, sob o ponto de vista de análise ecocardiográfica, aumentos iguais individuais ou superiores a 20% na razão Q_p/Q_s também foram valorizados. Em vários casos, estes foram observados concomitantemente ao aumento do fluxo venoso pulmonar (variável VTI_{vp}), exceção feita a indivíduos com regurgitação mitral muito marcante.

3.12 Tomada de decisão quanto ao tratamento

Todos os pacientes do Grupo B foram encaminhados à cirurgia cardíaca corretiva com base em avaliação diagnóstica completa não invasiva. Os pacientes caracterizados como Grupo A foram orientados em relação ao tratamento cirúrgico através de diversos elementos. A idade e o tipo de anomalia cardíaca sempre foram considerados. A presença de síndrome de Down sempre constituiu preocupação, pelas dificuldades de

manejo pós-operatório e notória precocidade de desenvolvimento de hipertensão pulmonar, mas não representou elemento de contra-indicação *a priori*. A completa ausência de um estado hiperdinâmico e congestivo, com coração pequeno (radiograma de tórax), vascularidade pulmonar reduzida e saturação de oxigênio abaixo de 90% de forma sustentada constituiu cenário de difícil decisão quanto ao tratamento.

Com base na ausência de dados consistentes de literatura capazes de estabelecer relação entre resposta vasodilatadora e a evolução pós-operatória imediata, os resultados do cateterismo cardíaco, e em particular a prova de vasorreatividade pulmonar não foram usados de maneira isolada na tomada de decisão. Assim sendo, a resposta a estímulos vasodilatadores foi interpretada e utilizada sob duas óticas. Em relação a perspectiva de manejo pós-operatório, a vasorreatividade foi interpretada como elemento de preocupação quanto à instabilidade de tônus vascular pulmonar, desenvolvimento de crises hipertensivas, hipoxemia e deterioração hemodinâmica global. A vasorreatividade não constituiu condição de contra-indicação cirúrgica, mas de atenção individualizada após o ato operatório. Em relação à evolução tardia, a vasodilatação, sobretudo frente à administração da sildenafil foi vista com uma ótica mais otimista, com expectativa de poder ser sustentada no longo prazo. Neste sentido, a vasorreatividade influenciou positivamente o encaminhamento à cirurgia cardíaca, embora sempre levada em consideração juntamente com todos os outros elementos do cenário diagnóstico.

3.13 Cuidados durante a cirurgia

A escolha do tipo de intervenção, para os pacientes do Grupo A, constou de condutas como: 1, correção dos defeitos; 2, manutenção de uma pequena comunicação (4-5 mm), em nível atrial ou ventricular, com o objetivo de prevenir a falência ventricular direita e o baixo débito cardíaco; 3, correção da anomalia extra-cardíaca somente, em raras situações onde o defeito intracardíaco foi considerado de menor importância. A correção total dos defeitos foi a regra geral. Todos os pacientes do Grupo B, tiveram orientação para o reparo completo da anomalia.

Houve orientação para uso de óxido nítrico inalado, ao final da circulação extracorpórea, em situações onde a pressão arterial pulmonar se aproximou do nível sistêmico.

Todos os pacientes do Grupo A, dada a maior gravidade dos elementos clínicos e de diagnóstico não invasivo e invasivo, foram orientados para a realização de biópsia pulmonar intra-operatória, visando à melhor compreensão das alterações vasculares pulmonares, correlação com dados anteriores e delineamento do potencial evolutivo da doença. Entretanto, a efetiva realização do procedimento constituiu decisão da equipe cirúrgica, nos casos onde se concluiu que o mesmo não agregaria risco para o paciente. Além disso, a biópsia não seria realizada em situações de correção de canal arterial com acesso extra pleural, evitando-se assim, a colocação de dreno torácico. Na sequência das operações, tecido pulmonar foi obtido para análise na maioria dos casos.

3.14 Biópsia pulmonar

O fragmento de biópsia foi coletado mediante insuflação pulmonar, e mantido em formalina por 24 h. Foi, a seguir, encaminhado ao Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração e processado dentro da rotina diagnóstica. A partir de blocos de parafina, foram obtidos cortes de 5µm de espessura. Os mesmos foram submetidos à coloração com hematoxilina-eosina e à coloração de Miller para fibras elásticas.

As alterações vasculares pulmonares foram analisadas, inicialmente, de modo qualitativo. Neste sentido, o diagnóstico foi orientado pela característica das lesões mais avançadas encontradas no fragmento de biópsia, não importando o número de vasos acometidos. O grau destas alterações mais avançadas foi conferido conforme a classificação proposta por Heath-Edwards para as lesões vasculares pulmonares associadas a cardiopatias congênitas ⁴⁵. A seguir, dependendo da qualidade do material coletado, procedeu-se à análise morfométrica de vasos pré acinares e intra-acinares, com a medida da espessura de sua camada média em relação ao diâmetro, por meio da seguinte fórmula ⁴⁷:

$$\frac{2 \times \text{média da porcentagem de espessura}}{\text{diâmetro externo}} \times 100 = \% \text{ de espessura parede}$$

O resultado final foi expresso em escores Z, sendo a espessura dos vasos relacionada a valores considerados normais para a idade.

3.15 Período de pós-operatório em unidade intensiva, condições de alta hospitalar e seguimento

Todos os pacientes receberam cuidados especiais de sedação e manipulação, sobretudo em manobras de fisioterapia, no sentido de evitar situações hemodinâmicas desfavoráveis (crises hipertensivas pulmonares), com hipoxemia e hipotensão sistêmica. A manutenção sob óxido nítrico inalado foi considerada para a maioria dos pacientes do Grupo A. Nestes, a administração da sildenafil foi reiniciada quatro horas após o término da operação, sendo utilizada a via enteral. Em geral, e no sentido de se evitar hipotensão sistêmica, as doses foram inferiores às usadas na situação pré-operatória.

Na unidade de tratamento intensivo, foram registrados dados como uso e duração da administração de óxido nítrico, tempo sob ventilação mecânica e tempo de permanência no setor. Também foram registrados eventos como crises de hipertensão pulmonar de gravidade o suficiente para provocar instabilidade hemodinâmica relevante e hipoxemia, assim como a eventual evolução para necessidade de uso de circulação assistida e/ou óbito.

Todos os pacientes do Grupo A tiveram orientação de alta hospitalar sob uso oral da sildenafil, que deveria ser mantida pelo período mínimo de seis meses. As doses, assim como a medicação anticongestiva foram ajustadas em visitas ambulatoriais programadas com intervalos mensais. O término desta fase do estudo foi então estabelecido para ocorrer aos seis meses após a cirurgia, com a realização de cateterismo cardíaco.

3.16 Avaliação pós-operatória aos seis meses

Todos os pacientes foram avaliados em relação à sua condição clínica, efetividade do tratamento cirúrgico, eventuais lesões cardíacas residuais e situação hemodinâmica pulmonar. Foram registrados dados como saturação periférica de oxigênio e ecocardiográficos: pressão sistólica arterial pulmonar, razão Qp/Qs e variável VTI_{vp}. Todos os pacientes do Grupo A, tendo sido mantidos sob o uso da sildenafil, foram submetidos ao cateterismo cardíaco, com o registro de pressões, fluxo sanguíneo e resistência vascular em territórios pulmonar e sistêmico. As medidas de fluxo foram feitas por termodiluição ou pelo método de Fick, dependendo, respectivamente, da ausência ou presença de “shunts” cardíacos residuais. A continuidade ou suspensão do uso da sildenafil foi decidida com base nos resultados observados. A situação de normalidade hemodinâmica foi estabelecida somente para pacientes com pressão média arterial pulmonar não superior a 25 mmHg e a RVP máxima de 3 U x m².

Além da análise da melhora nas variáveis hemodinâmicas, comparativamente à situação pré-operatória, procurou-se investigar quais fatores poderiam diferenciar pacientes em condição de normalização, conforme definido, daqueles com alterações residuais, ou seja, hipertensão pulmonar de graus variados. Variáveis clínicas, ecocardiográficas, hemodinâmicas e relacionadas à resposta pré-operatória à administração da sildenafil, assim como dados de exame histopatológico foram testados em

relação ao possível papel na predição da condição de normalidade aos seis meses após a cirurgia.

3.17 Seguimento tardio: sobrevida livre de hipertensão pulmonar

A inclusão de pacientes em situação considerada de menor gravidade, ou seja, Grupo B foi decidida como estratégia auxiliar para o cumprimento desta etapa do estudo. Procurou-se investigar como pacientes caracterizados e tratados segundo o que foi estabelecido como Grupo A comportar-se-iam, em longo prazo, comparativamente a indivíduos em situação considerada menos complexa, sem orientação para cateterismo pré-operatório ou uso de medicação vasodilatadora. A hipótese de nulidade, neste caso, foi a de inefetividade das medidas adotadas para o Grupo A, que dadas as suas características, deveria apresentar evolução pior. Como hipótese alternativa, procurou-se verificar se o Grupo A teria desfecho semelhante ao Grupo B na observação de longo prazo.

Para o cumprimento desta etapa, pacientes de ambos os grupos tiveram seguimento ambulatorial com visitas a cada seis meses aproximadamente. Contatos telefônicos e a intervenção de profissionais do Serviço Social da Instituição foram utilizados no sentido de se conseguir a melhor aderência possível ao seguimento. Após o sexto mês, a manutenção do tratamento com sildenafil se deu pelo tempo considerado necessário, conforme avaliação clínica e ecocardiográfica. Durante o acompanhamento, todas as intercorrências graves, aquelas envolvendo internações, ou mesmo

o desfecho fatal foram monitorados através de contato direto com pais ou familiares, ou eventualmente telefônico.

Na construção de curvas de sobrevida, a caracterização da condição “livre de evento” (livre de hipertensão pulmonar) foi baseada na estimação de pressão sistólica arterial, através da ecocardiografia, em níveis não superiores a 40 mmHg. A opção por este critério teve os seguintes fundamentos: 1, o parâmetro é reconhecido e aprovado para o rastreamento de hipertensão pulmonar ⁷⁰; 2, o paciente seria avaliado em condições fisiológicas (sem sedação); 3, a medida seria de fácil obtenção para uso repetido. Em relação especificamente à sobrevida, foram computados desfechos fatais de todas as causas.

3.18 Procedimentos estatísticos

3.18.1 Análise descritiva

Em anexos e algumas tabelas, assim como ao longo do texto, quando se julgou apropriado, variáveis numéricas são apresentadas como valores individuais, eventualmente limites superior e inferior. Algumas variáveis categóricas são também apresentadas como dados individuais. A seguir, as variáveis numéricas foram testadas quanto à sua aderência à distribuição normal. O resultado foi levado em conta para a escolha de procedimentos de análise inferencial. Entretanto, com a finalidade de se obter homogeneidade na apresentação de dados em tabelas e gráficos, optou-se pela utilização da mediana como parâmetro de tendência central, e percentis 25 e 75 como

medida de dispersão. Os resultados correspondentes a variáveis categóricas são apresentados como número de casos e porcentagem, ou como proporção.

3.18.2 Análise inferencial

Diferenças entre dois grupos, envolvendo variáveis numéricas, foram analisadas com uso do teste “t” de Student ou teste de Mann-Whitney. No caso de variáveis categóricas, utilizou-se o teste Qui-quadrado, ou ainda o teste exato de Fisher, ou a razão de verossimilhança. Diferenças entre duas observações no mesmo paciente foram avaliadas através do teste de Wilcoxon (variáveis numéricas).

A associação entre duas variáveis registradas no mesmo paciente foi testada mediante a obtenção de coeficiente de correlação. Neste caso, optou-se pelo uso do coeficiente de Spearman (r_s).

Para análise de possíveis preditores de situação hemodinâmica anormal, aos seis meses de seguimento pós-operatório, procurou-se ajustar modelo de regressão logística. O procedimento *forward LR* foi usado para a seleção de variáveis. Para cada possível preditor foi calculada a razão de chances (*hazard ratio*), assim como seu intervalo de confiança de 95%. Identificado um preditor, construiu-se curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*), com a determinação de valor de corte, sensibilidade e especificidade na predição.

O seguimento de longo prazo foi estudado através da construção de curvas de sobrevida livre de evento, com uso de procedimento de Kaplan-Meier. Resultados são apresentados como estimativa de sobrevida e seu intervalo de confiança de 95%. Diferenças entre grupos foram testadas com uso do teste *Log Rank* (Mantel-Cox).

Em todos os procedimentos estatísticos, 0,05 foi adotado como nível de significância.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais dos pacientes incluídos

Foram incluídos no estudo 66 pacientes com idade de dois meses a três anos (mediana e percentis 25-75, 9,4 (6,1-18,1) meses), distribuição de gêneros (M:F) 28:38, sendo 46 portadores da síndrome de Down. Todas as anomalias cardíacas eram relativamente simples, fisiologia biventricular, havendo diversos pacientes com defeito septal atrioventricular e um com tronco arterial comum. As comunicações entre câmaras cardíacas ou entre grandes artérias, isoladas ou em associação, foram consideradas não restritivas. Nos pacientes em que foi possível estimar a pressão média arterial pulmonar através da ecocardiografia (jato de regurgitação pulmonar, 22 casos), a mesma variou entre 26 e 70 mmHg (mediana 43 mmHg). Em 31 casos submetidos ao cateterismo cardíaco, a pressão média arterial pulmonar foi de 33 a 79 mmHg (mediana 45 mmHg).

4.2 Grupos e principais elementos de avaliação não invasiva

Conforme critérios estabelecidos, 31 pacientes foram reunidos como Grupo A, sendo encaminhados ao cateterismo cardíaco para posterior uso de medicação vasodilatadora. Destes, 28 tiveram, subsequentemente, orientação para o tratamento cirúrgico, enquanto três foram considerados

não candidatos, com base em dados sugestivos de alterações vasculares pulmonares mais acentuadas e resposta inadequada à medicação. Os demais 35 pacientes tiveram características clínicas compatíveis com sua classificação como Grupo B, sendo subsequentemente orientados para o tratamento cirúrgico sem a necessidade de cateterismo, e sem uso pré-operatório de medicação vasodilatadora. Os dados demográficos e diagnósticos individuais são apresentados nas **Tabelas 1 e 2**. Os dados comparativos entre os grupos encontram-se dispostos na **Tabela 3**.

A caracterização dos grupos baseou-se em cinco elementos, sendo dois de apreensão mais subjetiva, observacional. No Grupo B, houve maior número de indivíduos com dispneia discreta a moderada, coração aumentado com “shunt” predominando de esquerda para direita (à ecocardiografia) e precórdio hipercinético (ritmo cardíaco em três tempos, com frequência aumentada), caracterizando circulação cardiopulmonar hiperdinâmica, com congestão. Entre os pacientes do Grupo A, estas características foram mais discretas ou estiveram ausentes. Houve maior número de casos com fluxo bidirecional através das comunicações.

Tabela 1 - Dados demográficos e diagnósticos, pacientes do Grupo A

Nº	Identificação	Gênero	Idade (meses)	Síndrome de Down	Diagnóstico	Peso (Kg)	Estatura (cm)	SpO ₂ (%)	PMAP (mmHg)
1	HLMF	M	24,0	N	CIV / IM / IT	11,5	90	95	73
2	MCAR	F	5,0	S	CIA / CIV	4,4	57	95	38
3	AVNN	F	6,0	S	DSAV	5,0	58	92	33
4	NCFS	F	11,0	S	DSAV	6,4	65	92	33
5	ELS	M	19,0	N	CIV	8,0	76	93	36
6	MRS	F	4,7	S	DSAV / PCA	3,8	52	89	43
7	JSSF	M	8,2	S	DSAV	8,7	65	94	35
8	MCMF	F	6,2	S	DSAV	5,0	63	95	33
9	ECS	M	7,8	S	DSAV	6,4	65	98	35
10	RGF	M	16,1	S	DSAV / PCA	7,4	67	95	45
11	LRP	M	18,8	N	CIV / IT	7,6	60	98	78
12	GVMB	F	5,3	S	DSAV	5,7	59	90	44
13	JPAR	M	9,5	S	DSAV	5,7	65	90	50
14	ACS	F	9,1	S	DSAV	6,3	60	89	43
15	AFC	M	14,6	S	CIA / PCA	7,9	70	91	41
16	RSAP	M	11,9	S	DSAV / PCA	6,6	69	92	49
17	AVSM	F	21,2	S	CIV / PCA	10,4	78	91	66
18	JPZM	M	4,6	N	CIV	6,1	63	95	42
19	NAOS	F	12,5	S	DSAV / PCA	5,4	67	93	46
20	ESVF	M	25,9	N	CIV	10,0	83	98	43
21	BTSO	F	11,8	S	CIA / CIV / PCA	5,6	65	96	52
22	ICO	F	9,1	S	DSAV / PCA	5,8	54	88	66
23	EVMS	F	7,1	S	DSAV	4,7	59	86	41
24	MVSF	F	37,0	N	CIV	14,9	98	98	67
25	GCBR	F	20,4	S	DSAV	5,2	67	90	79
26	TMOG	F	7,8	S	CIV	4,4	58	96	52
27	LCS	M	8,4	S	DSAV	6,1	67	93	42
28	MJOS	F	10,0	N	JAP / CIA / CIV	7,1	72	90	60
29	ACPSS (*)	F	35,0	N	CIV	10,8	90	98	62
30	AKAA (*)	F	29,8	N	TAC	9,7	82	89	57
31	ARA (*)	M	31,8	S	CIA	12,5	86	93	76

(*) Contra-indicados para o tratamento cirúrgico da cardiopatia.

CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; DSAV: defeito septal atrioventricular; IM: insuficiência valvar mitral; IT: Insuficiência valvar tricúspide; JAP: janela aortopulmonar; PCA: persistência do canal arterial; PMAP: pressão média arterial pulmonar registrada durante o cateterismo cardíaco; SpO₂: saturação periférica de oxigênio (oximetria de pulso); TAC: tronco arterial comum.

Tabela 2 - Dados demográficos e diagnósticos, pacientes do Grupo B

Nº.	Identificação	Gênero	Idade (meses)	Síndrome de Down	Diagnóstico	Peso (Kg)	Estatura (cm)	SpO ₂ (%)
1	IPBS	F	5,2	N	CIV	4,6	59	96
2	JNL	F	8,5	N	CIA / CIV	6,9	72	96
3	JSS	F	31,4	N	DSAV	11,6	90	99
4	EAR	F	5,5	S	DSAV	4,8	57	91
5	MCBF	F	2,6	N	CIA / CIV / PCA	3,0	53	98
6	EMSF	F	25,4	N	CIV	10,0	89	97
7	LAS	M	18,4	S	DSAV	12,4	84	98
8	JRVDN	M	11,2	S	CIA / CIV / PCA	7,1	69	99
9	LMSB	F	3,0	S	DSAV	3,6	53	95
10	BAF	F	4,0	S	DSAV	4,1	57	93
11	CCPP	M	6,5	N	DATVP	6,4	67	85
12	HC	F	8,2	S	CIV	6,7	64	98
13	NS	F	11,2	N	CIA / CIV	6,1	69	97
14	NST	M	5,3	S	DSAV / PCA	5,7	64	97
15	SPS	M	12,2	N	CIV	7,1	71	96
16	GVO	F	12,8	S	CIV	6,8	80	96
17	MEXC	F	11,2	S	DSAV	6,1	68	92
18	NDSS	M	9,2	S	CIV	7,3	71	97
19	KKSS	M	4,4	S	DSAV / PCA	3,8	54	97
20	RMOS	F	11,5	S	DSAV / PCA	6,3	67	92
21	JGSG	M	4,4	S	DSAV	4,8	59	97
22	LNC	F	9,2	S	CIA / CIV	5,7	62	98
23	KRS	M	10,0	S	CIA / CIV	8,1	62	95
24	WEMR	M	8,5	N	CIV	5,7	70	97
25	JPG	M	26,6	N	CIV	9,5	80	98
26	ARPJ	M	14,6	S	CIV	7,0	72	96
27	KCFS	M	7,9	S	CIV	6,0	66	98
28	CHPM	F	6,1	S	DSAV	5,2	59	87
29	LAC	F	4,3	N	CIA / CIV	4,1	59	95
30	LASS	F	7,4	S	DSAV	4,7	49	93
31	ESLA	M	18,0	S	DSAV	7,9	75	93
32	TCM	F	5,0	S	DSAV	4,3	58	95
33	MLT	F	26,0	S	CIA / CIV	9,7	79	97
34	AMGT	F	21,2	S	DSAV	7,8	73	96
35	ERA	M	3,5	S	DSAV	3,5	54	88

CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; DATVP: drenagem anômala total de veias pulmonares; DSAV: defeito septal atrioventricular; PCA: persistência do canal arterial; SpO₂: saturação periférica de oxigênio (oximetria de pulso).

Os três outros elementos são de apreensão objetiva (idade, presença ou ausência da síndrome de Down e saturação periférica de oxigênio), e os achados, segundo os grupos, são vistos na **Tabela 3**. Como previsto, pacientes do Grupo A tiveram tendência a idade superior e saturação de oxigênio significativamente inferior em relação ao Grupo B. Entretanto, a distribuição da síndrome de Down por grupos foi semelhante; significa dizer que na presente casuística, a síndrome foi também prevalente entre indivíduos com baixa idade, situação hiperdinâmica e congestão pulmonar. Aliás, neste estudo, a síndrome de Down foi bastante prevalente na casuística como um todo (46 entre 66 pacientes incluídos).

Os grupos diferiram quanto à variável Q_p/Q_s estimada através da ecocardiografia (**Tabela 3**), com valores significativamente inferiores no Grupo A. Considerando-se que este estimador não foi utilizado inicialmente para a caracterização dos grupos, o resultado indica real diferença entre eles na situação hemodinâmica de fluxos e resistências vasculares.

Os grupos não diferiram quanto à distribuição dos gêneros, peso e estatura dos pacientes, tampouco quanto aos aspectos anatômicos gerais das anomalias cardíacas (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Dados demográficos e diagnósticos nos grupos em estudo

	Grupo A (n=31)	Grupo B (n=35)	p^f
Idade (meses)	11,0 (7,8 – 20,4)	8,5 (5,2 – 12,8)	0,082 (*)
Gênero (M:F)	13:18	15:20	0,862 (†)
S. Down (sim:não)	22:9	24:11	0,955 (†)
Peso (Kg)	6,4 (5,4 – 8,7)	6,1 (4,7 – 7,3)	0,227 (*)
Estatura (cm)	65 (60 – 76)	67 (59 – 72)	0,644 (*)
SpO ₂ (%)	93 (90 – 95)	96 (93 – 97)	0,004 (*)
Qp/Qs	2,0 (1,4 – 2,2)	2,8 (2,3 – 3,3)	<0,001-(*)
Diagnóstico (§)			
1	16 (52%)	16 (46%)	0,879 (‡)
2	14 (45%)	18 (51%)	
3	1 (3%)	1 (3%)	

Dados apresentados como mediana e percentis 25-75, número de casos ou percentagem.

(f) Nível descritivo de probabilidade segundo os seguintes procedimentos:

(*) Teste de Mann-Whitney.

(†) Teste de Qui-quadrado.

(‡) Razão de verossimilhança.

(§) 1: defeito septal atrioventricular; 2: outras comunicações pós-tricuspidéas, com ou sem “shunt” em nível atrial; 3: comunicação pré-tricuspidéa.

Qp/Qs: razão entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico, estimada pela ecocardiografia com Doppler; SpO₂: saturação periférica de oxigênio (oximetria de pulso).

4.3 Cateterismo cardíaco e prova de vasorreatividade pulmonar

Todos os pacientes caracterizados como Grupo A foram submetidos ao cateterismo cardíaco, com variáveis hemodinâmicas registradas na condição basal e ao final do período de 10 minutos sob uso de óxido nítrico r inalção (40 ppm). Os resultados encontram-se resumidos nos gráficos da **Figura 2**. A pressão média arterial pulmonar mostrou-se elevada (nível considerado normal, abaixo de 25 mmHg), aproximando-se do nível

sistêmico. A RVP também esteve elevada, sendo normais níveis inferiores a $3,0 \text{ U x m}^2$. A razão entre RVP/RVS, da mesma forma, se mostrou aumentada, uma vez que em condições fisiológicas, a primeira corresponde a um décimo da segunda, aproximadamente.

A administração de óxido nítrico resultou em diminuição significativa tanto da pressão média como da RVP, embora se possa observar, pelos elementos da **Figura 2**, que tal resposta não esteve presente em todos os casos. Em 21 pacientes, houve redução igual ou superior a 20% em relação aos valores basais, tanto na RVP como na razão RVP/RVS. Assim sendo, nove indivíduos mostraram resposta considerada não relevante segundo estes critérios. Por outro lado, enfatize-se que níveis de RVP e da razão RVP/RVS mantiveram-se acima de $6,0 \text{ U x m}^2$ e acima de 0,3 (níveis de corte considerados na literatura como críticos na discussão para o encaminhamento à cirurgia) respectivamente em 6 e em 9 pacientes durante o uso de óxido nítrico inalado.

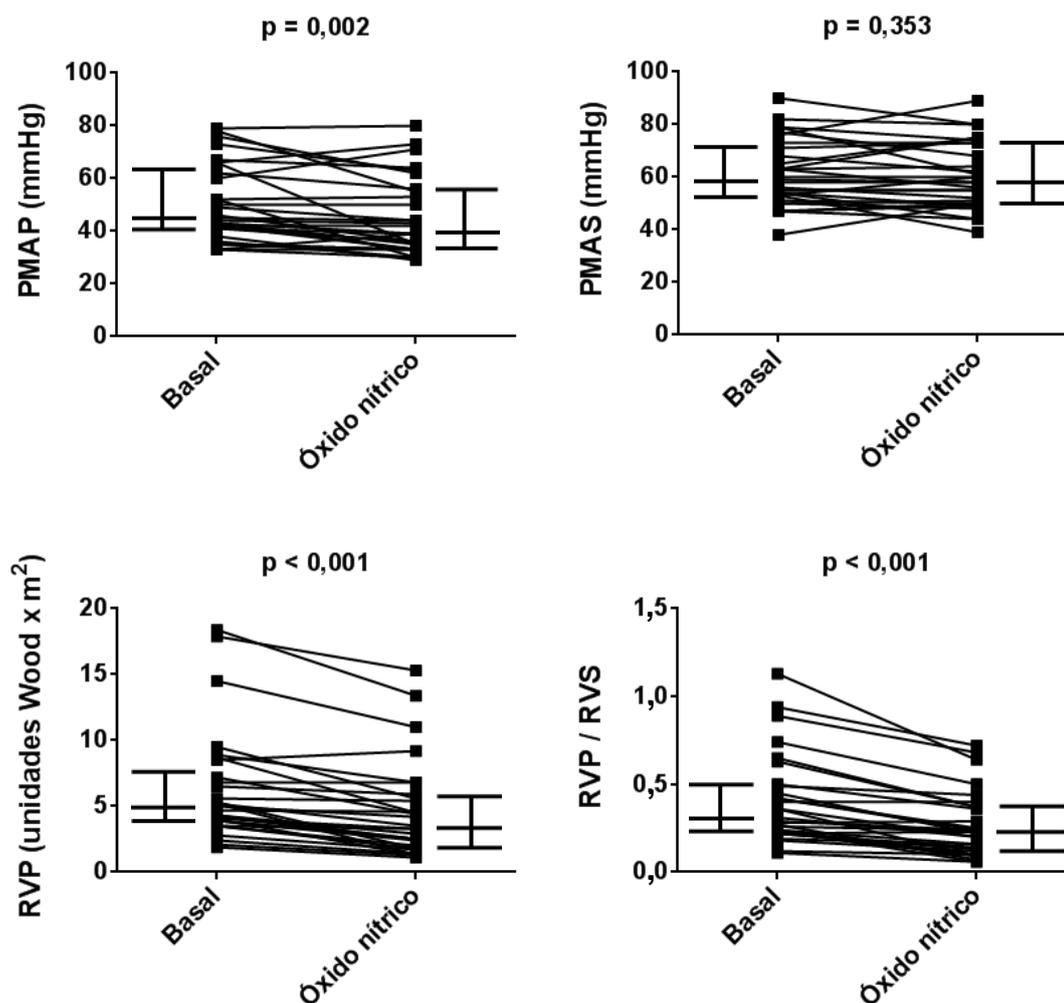


Figura 2 - Dados hemodinâmicos na condição basal e mediante inalação de óxido nítrico, 40 ppm, por dez minutos, em 30 pacientes (Grupo A). Mediana e percentis 25-75 estão apresentados. A resistência vascular pulmonar (RVP) foi 4,7 (3,9-7,2) U x m², com queda para 3,3 (1,8-5,6) U x m² sob óxido nítrico inalado ($p < 0,001$). A razão entre as resistências pulmonar e sistêmica (RVP/RVS) foi 0,31 (0,23-0,49) e 0,23 (0,12-0,37), respectivamente ($p < 0,001$). PMAP e PMAS, respectivamente, pressão média arterial pulmonar e sistêmica. Conforme o teste de Wilcoxon, estão apresentados os níveis descritivos de probabilidade

4.4 Resposta vasodilatadora à administração oral da sildenafil

Conforme estabelecido no plano de estudo, todos os pacientes clinicamente categorizados como Grupo A foram submetidos ao uso da sildenafil, independentemente do resultado do cateterismo cardíaco. Esta decisão foi baseada em dois pressupostos. Em primeiro lugar, de acordo com os critérios de inclusão, não foram selecionados pacientes que porventura apresentassem dados de avaliação diagnóstica inicial compatíveis com doença vascular pulmonar avançada, com “shunt” predominante de direita para esquerda através do defeito septal. Assim sendo, em tese, todos os pacientes, mesmo aqueles com RVP mais elevada (por exemplo, igual ou superior a 10,0 U x m²) seriam merecedores de intervenção medicamentosa inicial, com avaliação de resposta. Em segundo lugar, a conduta seria defensável também em pacientes com níveis relativamente baixos de RVP ao cateterismo (por exemplo, 2,0-3,0 U x m²). Há pacientes presumivelmente vasorreativos que embora se apresentem com elementos clínicos sugestivos de elevação moderada a acentuada da RVP, a mesma se mostra inusitadamente pouco alterada na sala de hemodinâmica, em virtude de procedimentos como uso de anestésicos, relaxantes musculares e ventilação mecânica.

A administração da sildenafil foi por via oral, sendo a dose diária subdividida em quatro tomadas, a cada seis horas. O tempo para aumento da dose diária, os critérios para incremento da mesma ou caracterização de resposta, assim como o período observado para a conclusão sobre ausência

de efeito foram explicitados em Métodos. Assim sendo, a duração foi de 8 a 89 dias (mediana e percentis 25-75, 27 (14-43) dias). Três pacientes receberam o fármaco por período superior a 60 dias. Dois deles (n^{os}. 25 e 27, **Tabela 1**, tratados respectivamente por 70 e 89 dias) haviam sido inicialmente considerados como “sem resposta”, mas subitamente desenvolveram sinais clínicos compatíveis com situação hiperdinâmica, e congestão pulmonar. O terceiro (n^o. 28, **Tabela 1**, tratado por 75 dias) teve a correção das anomalias realizada em duas etapas na mesma internação, sendo contabilizado o período até a realização da segunda cirurgia. A sildenafil foi administrada até a dose final individual de 1,0 a 5,0 mg/Kg/dia (mediana e percentis 25-75, 3,0 (2,0-4,0) mg/kg/dia).

Analisado de maneira geral, o uso da sildenafil resultou em acentuação da dispneia em diversos pacientes, com necessidade de aumento na medicação diurética, e por vezes, sua administração por via intravenosa. Em vários pacientes, esta situação se acompanhou de alterações radiológicas, com acentuação da vascularidade em campos pulmonares, e eventualmente, sinais de congestão (**Figura 3**). Em termos quantitativos, a administração da sildenafil foi seguida por aumento significativo do fluxo sanguíneo pulmonar, avaliado de forma não invasiva através da variável Qp/Qs ao ecocardiograma, e da saturação periférica de oxigênio (**Figura 4**). A variável VTI_{VP}, representando o retorno venoso pulmonar, não se modificou significativamente. Menor grau de modificação foi verificado em pacientes com DSAV (em grande número no estudo), onde

a regurgitação ventrículo-atrial esquerda pode ter interferido nas velocidades de fluxo em veias pulmonares, explicando o resultado.

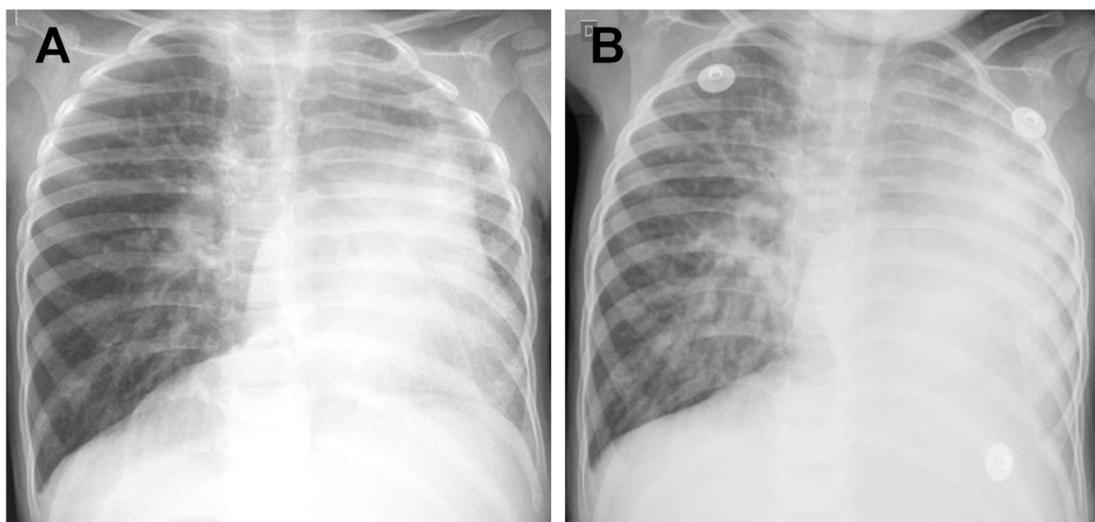
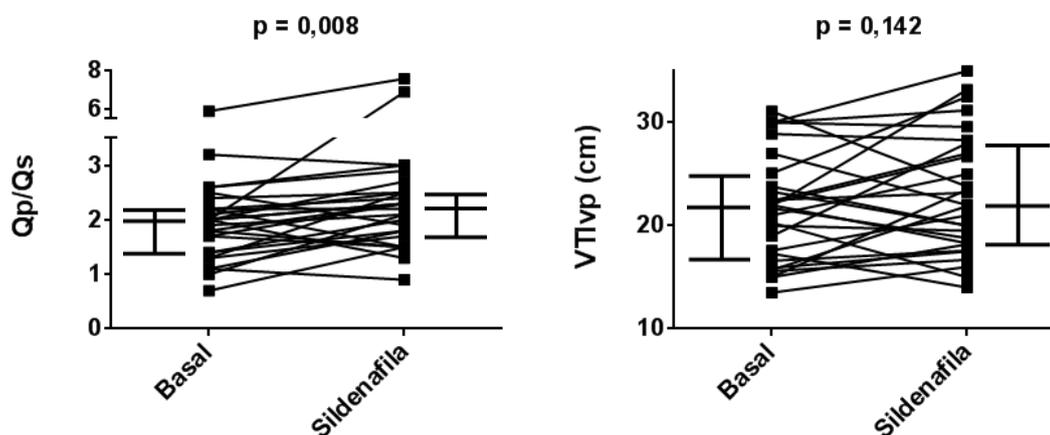


Figura 3 - Exemplo representativo de alterações radiológicas observadas durante a administração da sildenafil. Paciente com idade de 18 meses (nº 11, **Tabela 1**), portador de comunicação interventricular associada à hipoplasia do pulmão esquerdo, englobando toda a rede vascular. Resistência vascular pulmonar (RVP) inicial igual a $8,7 \text{ U} \times \text{m}^2$. Em **A**, radiograma de tórax na condição basal. Em **B**, durante a administração de sildenafil na dose de 3mg/Kg/dia , observa-se nítida acentuação da vascularidade pulmonar, notadamente à direita. A razão entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico (Q_p/Q_s), estimada pela ecocardiografia, nas condições basal e uso da sildenafil, foi respectivamente, 1,8 e 2,3

Efeito sobre o fluxo pulmonar



Efeito sobre a saturação de oxigênio

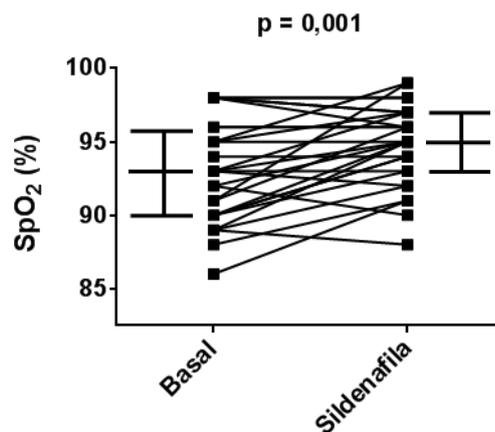


Figura 4 - Efeitos da administração oral da sildenafil sobre as variáveis Qp/Qs e VTI_{VP}, estimadas através da ecocardiografia com Doppler (respectivamente, razão entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico, e integral velocidade-tempo do fluxo em veias pulmonares), e sobre a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em pacientes do Grupo A. Mediana e percentis 25-75 são apresentados. Encontram-se representados os níveis descritivos de probabilidade em conformidade com o teste de Wilcoxon

Os dados apresentados na **Figura 5** mostram que houve certa relação entre a resposta vasodilatadora aguda (óxido nítrico, cateterismo cardíaco) e aquela deflagrada pelo uso da sildenafil. No subgrupo de 21 pacientes com redução igual ou superior a 20% na RVP e na razão RVP/RVS durante o cateterismo, o aumento de Qp/Qs frente ao uso da sildenafil foi significativo. Observe-se por outro lado, que embora o incremento da variável Qp/Qs não tenha sido significativo no subgrupo de nove indivíduos sem resposta aguda expressiva, houve quatro casos com resposta superior a 30% frente ao vasodilatador utilizado por via oral.

Conforme critérios estabelecidos, levando-se em conta aspectos clínicos (dispneia), radiológicos, ecocardiográficos, oximétricos, mas sem conotação hierárquica, a resposta foi considerada efetiva, nos tempos mencionados, em 28 casos (Grupo A). Tendo sido considerados todos os elementos de avaliação não invasiva e invasiva, juntamente com a resposta da circulação pulmonar à sildenafil, esses pacientes foram subsequentemente encaminhados à cirurgia. Em três casos (n^{os} 29, 30 e 31, **Tabela 1**), não houve modificação no *status* clínico, nem em variáveis ecocardiográficas. Este comportamento, ao lado dos elementos de avaliação inicial, orientou no sentido de não encaminhamento ao tratamento cirúrgico, sendo os pacientes mantidos sob medicação e encaminhados ao seguimento ambulatorial.

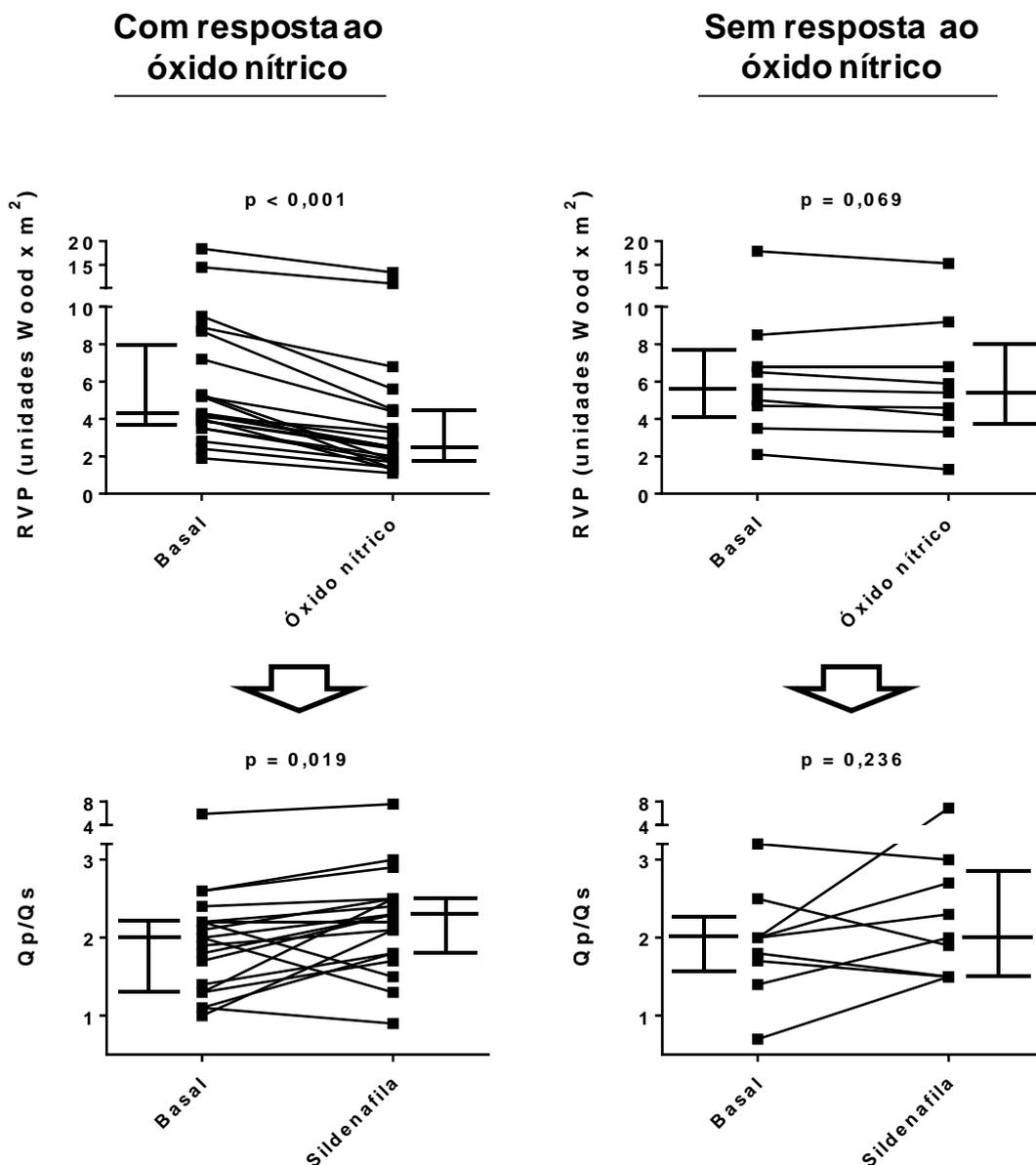


Figura 5 - Relação entre a resposta aguda da circulação pulmonar ao óxido nítrico inalado (cateterismo cardíaco) e o potencial de vasodilatação frente a administração oral da sildenafil por 8 a 89 dias. Na parte superior, respectivamente a esquerda (n=21) e a direita (n=9), pacientes com e sem resposta aguda relevante ($\geq 20\%$ em relação ao valor basal). Na parte inferior, os correspondentes efeitos da administração da sildenafil, avaliados de maneira não invasiva. RVP, resistência vascular pulmonar (cateterismo); Qp/Qs, razão entre os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico estimada pela ecocardiografia. Estão representados os níveis descritivos de probabilidade segundo o teste de Wilcoxon

4.4.1 Efeitos adversos e eventos paralelos

Não foram observados efeitos adversos atribuíveis ao uso do vasodilatador. Ressaltamos, entretanto, os cuidados que foram tomados no sentido de evitar complicações. O uso da medicação vasodilatadora foi estritamente em ambiente hospitalar e sob supervisão médica, essencial para o ajuste de medicamentos, sobretudo a administração paralela de diuréticos em vários casos, havendo necessidade do uso intravenoso em alguns. Nenhum paciente apresentou edema ou hemorragia pulmonar em decorrência da administração de sildenafil. Por outro lado, a observação em ambiente hospitalar possibilitou o pronto encaminhamento à cirurgia, a partir do momento da detecção de mudança no *status* circulatório cardiopulmonar. Não houve alterações relevantes em dados laboratoriais, em particular relacionados à coagulação e plaquetas circulantes.

Devido a condições de sazonalidade, quatro pacientes apresentaram quadro infeccioso de natureza viral durante a internação para cirurgia, um deles precedendo a administração da sildenafil (nº 22, **Tabela 1**), e três outros durante a mesma (nºs 11, 15 e 21, **Tabela 1**). Em três situações, esteve presente o vírus sincicial respiratório, de grande potencial de agressividade. Um quinto paciente (nº 18, **Tabela 1**) apresentou infecção pelo vírus sincicial respiratório nos primeiros seis meses de seguimento pós-operatório, ainda na vigência do uso da sildenafil. Todas as intercorrências pré-operatórias exigiram transferência para unidade de cuidados intermediários. Nestas circunstâncias, somam-se os efeitos da cardiopatia (“shunt” de esquerda para direita, com aumento de fluxo sanguíneo

pulmonar), do fármaco administrado (vasodilatação) e do agente infeccioso (resposta inflamatória, com alterações locais de permeabilidade alvéolo-capilar). A redução temporária na dose da sildenafil foi considerada, uma vez que o quadro viral impossibilitaria o encaminhamento imediato à cirurgia caso se fizesse necessário.

4.5 Tratamento cirúrgico

A indicação para o tratamento cirúrgico das anomalias cardíacas se fez presente para todos os pacientes categorizados como Grupo B. Para aqueles do Grupo A, a indicação se estabeleceu mediante análise de dados diagnósticos iniciais, cateterismo cardíaco e padrão de resposta ao tratamento com sildenafil. Desta forma, foram 28 e 35 os casos com indicação cirúrgica, respectivamente nos grupos A e B. Com duas exceções, a cirurgia foi realizada sob circulação extracorpórea. Para os pacientes de nºs 15 e 17, **Tabela 1**, considerou-se que o *ductus arteriosus* representava a comunicação mais relevante sob o ponto de vista anatômico, sendo o defeito intracardíaco tido como de menor importância. A operação visou, então, apenas à correção de comunicação extra-cardíaca, sem circulação extracorpórea. Na mesma linha de raciocínio, nas operações intra-cardíacas, uma pequena comunicação (4-5mm) foi mantida, em nível atrial ou ventricular (pré-existente, ou mediante uso de retalho fenestrado), sempre que estivesse presente a previsão de manejo pós-operatório mais difícil, visando à prevenção da falência direita e baixo débito cardíaco. Esta

conduta, entretanto, não foi padronizada *a priori* para uso em todos os casos.

4.6 Biópsia pulmonar intra-operatória: dados histopatológicos e sua relação com vasorreatividade

Embora houvesse a intenção de se obter fragmentos de biópsia para análise direta dos vasos pulmonares em todos os pacientes do Grupo A, foi dada ao cirurgião a opção de decidir sobre o procedimento em caráter individual, levando em conta as dificuldades do ato operatório e os riscos potencialmente presentes. Assim sendo, a biópsia pulmonar intra-operatória foi realizada em 22 pacientes.

Os achados histopatológicos confirmaram a suposição de doença vascular pulmonar de moderada a acentuada gravidade, antecipada pelos elementos clínicos e dados de cateterismo cardíaco pré-operatório. Os resultados apresentados na **Tabela 4** indicam anormalidades vasculares em todos os casos, e cinco entre os 22 pacientes analisados apresentando lesões classificadas como de graus III e IV. Estes achados foram subsequentemente revistos em termos do que eles representariam dentro da perspectiva de reversibilidade. A **Figura 6** exemplifica a observação de artérias com lesões graves em situação de coexistência com vasos apresentando alterações estruturais menos avançadas (hipertrofia medial isolada ou associada a proliferação intimal não oclusiva), tornando necessária uma distinção conceitual entre reversibilidade de determinada lesão e o potencial de regressão do processo como um todo.

Tabela 4 - Alterações vasculares pulmonares identificadas a partir de biópsia intra-operatória e analisadas de maneira qualitativa e morfométrica

No.	Identificação	Idade (meses)	Gradação das lesões mais avançadas (*)	Espessura da camada média arteriolar (†)		
				Bronquíolo terminal	Bronquíolo respiratório	Ducto alveolar
1	HLMF	24,0	II	10,6	3,2	2,0
2	MCAR	5,0	I	8,0	6,1	5,5
3	AVNN	6,0	I	1,5	-0,03	0,3
5	ELS	19,0	II	8,9	8,2	3,2
6	MRS	4,7	II	15,1	12,9	3,8
7	JSSF	8,2	I	12,2	6,0	4,8
8	MCMF	6,2	II	-	-	-0,8
10	RGF	16,1	I	-	2,4	1,4
11	LRP	18,8	III	3,6	0,94	0,97
12	GVMB	5,3	III	-	-2,0	-0,54
14	ACS	9,1	II	7,5	7,0	2,6
16	RSAP	11,9	I	1,6	0,2	-0,8
17	AVSM	21,2	III	-	-0,37	0,14
18	JPZM	4,6	I	21,2	13,4	9,9
20	ESVF	25,9	I	7,1	1,1	2,0
22	ICO	11,8	IV	9,9	4,6	1,9
21	BTSO	9,1	I	8,1	6,7	6,7
23	EVMS	7,1	I	-	2,2	0,9
24	MVSF	37,0	II	9,9	7,0	7,7
26	TMOG	7,8	II	5,5	8,6	13,3
27	LCS	8,4	IV	18,3	6,1	8,1
28	MJOS	10,0	I	4,0	8,2	5,5

Os pacientes estão identificados na mesma sequência da **Tabela 1**. Nos casos onde os valores da tabela estão ausentes, os vasos correspondentes à topografia não estavam disponíveis ou apresentavam artefato de coleta.

(*) Segundo classificação proposta por Heath D e Edwards J⁴⁵.

(†) Calculada com porcentagem em relação ao raio e expressa como escore Z, levando-se em conta valores considerados normais para a idade.

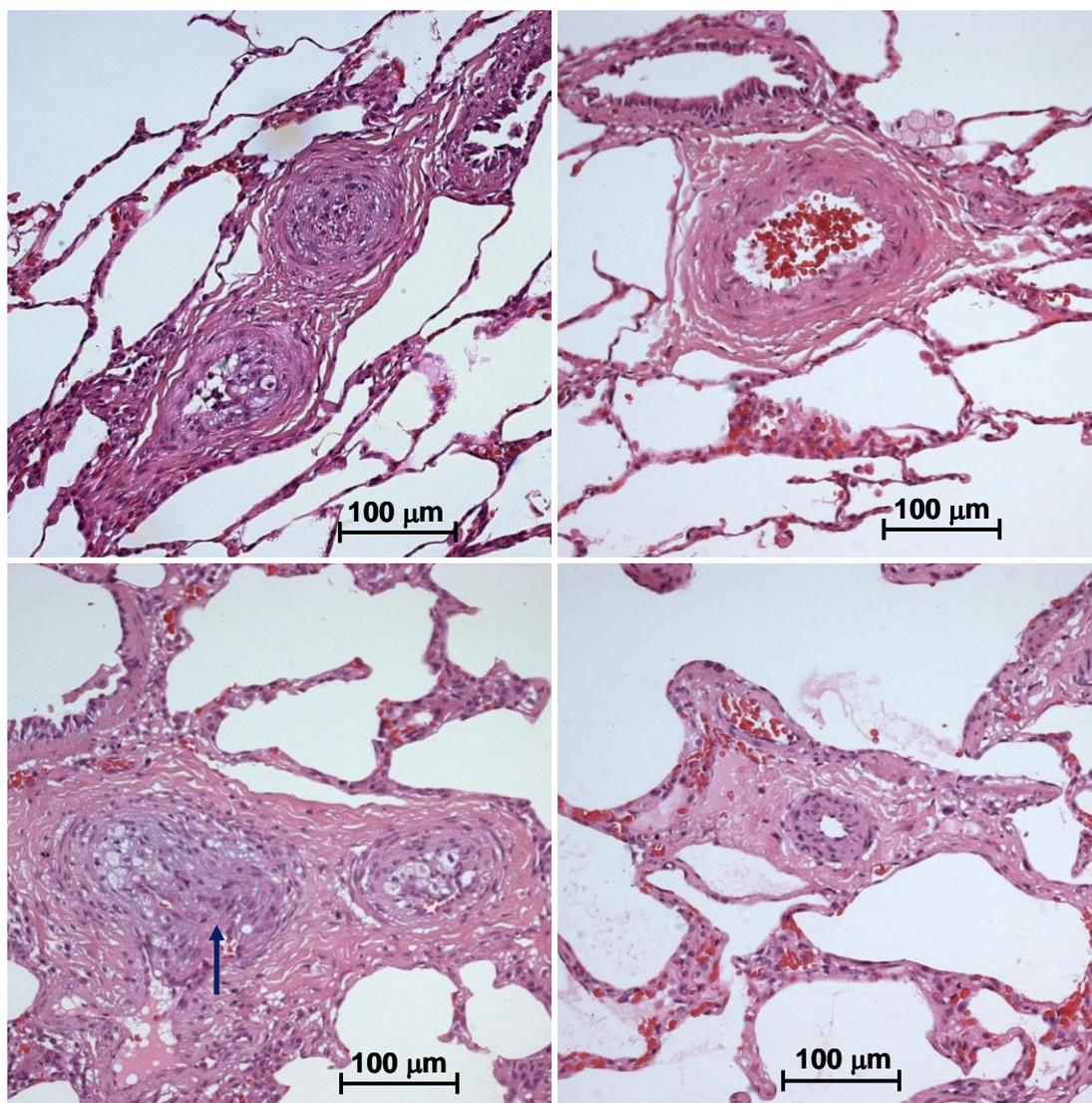
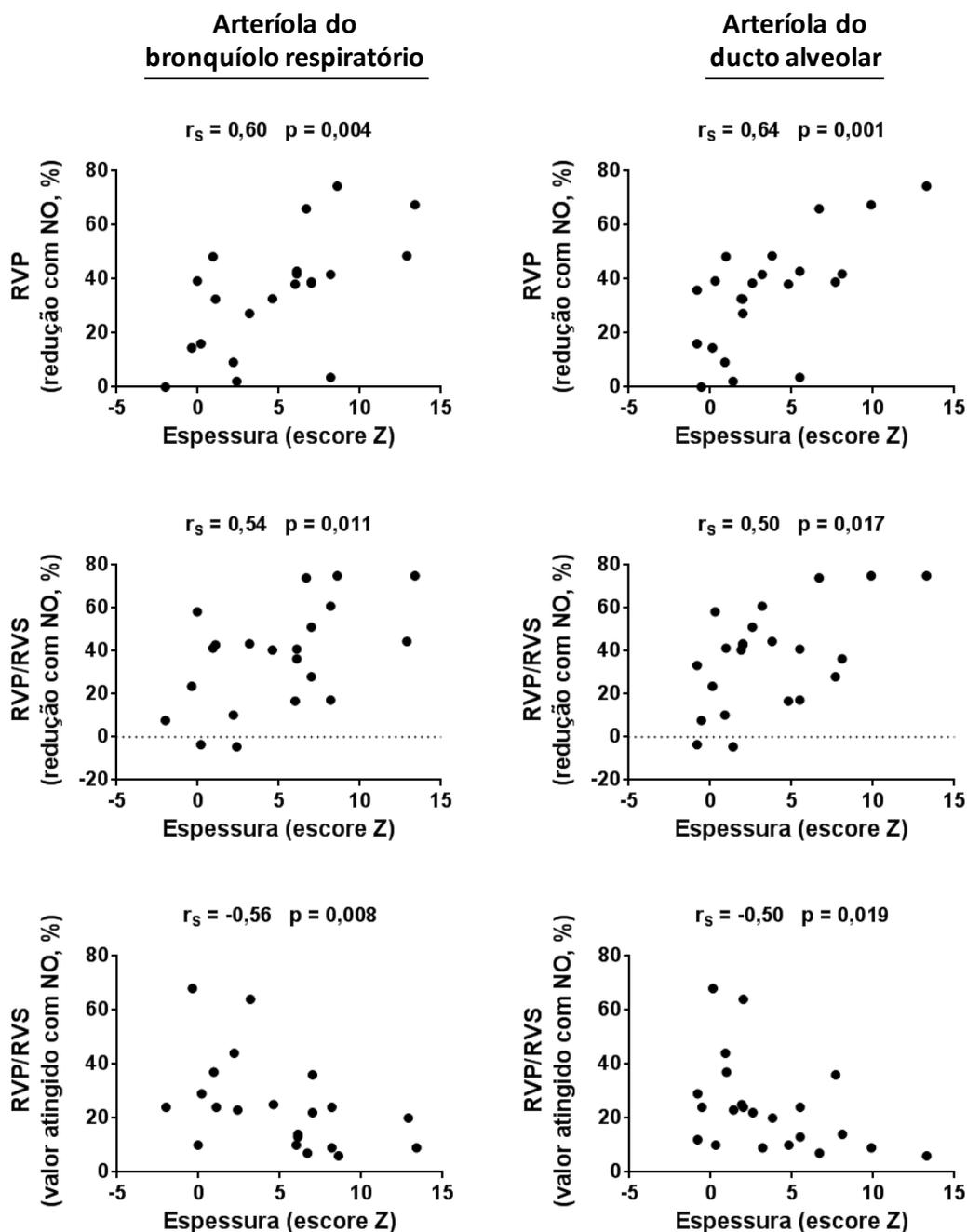


Figura 6 - Alterações vasculares pulmonares discretas a moderadas, em pacientes apresentando lesões graves, como base para a suposição de involução do processo em médio para longo prazo. Acima (esquerda e direita), paciente de 18 meses com comunicação interventricular (caso n°. 11, **Tabela 1**). À esquerda, arteríolas intra-acinares mostrando lesões intimais oclusivas (grau III). À direita, artéria pré-acinar com hipertrofia moderada de camada média sem proliferação intimal (grau I). A resistência vascular pulmonar (RVP) foi 8,7 e 4,2 U x m², respectivamente na condição basal e seis meses após a cirurgia cardíaca. Abaixo (esquerda e direita), paciente de 11 meses com comunicação interatrial e interventricular, e persistência do *ductus arteriosus* (caso n°. 21, **Tabela 1**). À esquerda, artérias pré-acinares com lesões intimais; a maior delas apresenta proliferação nodular células fusiformes, compatível com lesão plexiforme (grau IV, seta) em fase inicial. À direita, arteríola intra-acinar com discreta lesão intimal e hipertrofia medial moderada (grau II). A RVP foi 5,2 e 2,8 U x m², respectivamente antes e seis meses após o tratamento cirúrgico. Em todos os painéis, coloração por hematoxilina e eosina, com aumento 20X. Cortesia, Profa. Vera D. Aiello, Laboratório de Patologia, Instituto do Coração-HCFMUSP.

A análise morfométrica mostrou relação entre o grau de hipertrofia arteriolar e a magnitude da resposta ao óxido nítrico inalado durante o cateterismo pré-operatório. Os gráficos apresentados na **Figura 7** indicam relação direta entre hipertrofia medial e a porcentagem de redução tanto na RVP analisada em valor absoluto como em seu nível relativo ao sistêmico (RVP/RVS). Em outras palavras, indivíduos com maior grau de hipertrofia arteriolar pareceram ser os mais reativos ao óxido nítrico inalado. Esta relação esteve presente tanto para arteríolas do bronquíolo respiratório como para aquelas que acompanham o ducto alveolar.



RVP e RVS, respectivamente, resistência vascular pulmonar e sistêmica.

Figura 7 - Aspecto morfométrico das arteríolas pulmonares como base estrutural da vasorreatividade: o grau de hipertrofia da camada média, expresso como escore Z de sua espessura relativa, está em relação direta com a magnitude da resposta vasodilatadora ao óxido nítrico inalado (NO), e inversa com o nível mínimo de resistência vascular pulmonar (RVP) atingido durante o teste. As correlações com a espessura da arteríola que acompanha o bronquíolo terminal não foram significantes, os dados correspondem a 22 pacientes submetidos a biópsia pulmonar intra-operatória. Encontram-se representados os coeficientes de correlação de Spearman e respectivos níveis descritivos de probabilidade

4.7 Período pós-operatório em unidade intensiva

Na **Tabela 5**, encontram-se dispostos dados do período pós-operatório em unidade intensiva relativos ao Grupo A, o principal do estudo, e ao Grupo B, assumido como de menor gravidade e apresentado como uma referência. Por imposição metodológica, todos os pacientes do Grupo A passaram a receber a sildenafil, por sonda enteral, a partir da quarta hora após o término da circulação extracorpórea. A dose de 1,0 mg/kg/dia foi subsequentemente ajustada para 1,0 a 4,5 mg/kg/dia. No grupo B, sem uso pré-operatório da sildenafil, a mesma foi utilizada em três pacientes (n^{os} 26, 32 e 35, **Tabela 2**), na dose de 1,0 a 2,3 mg/kg/dia. O uso do óxido nítrico (acoplado ao circuito do respirador) foi considerado necessário para a maioria dos indivíduos do Grupo A, mas também para 15 pacientes do Grupo B. Apesar dos cuidados, eventos graves de instabilidade hemodinâmica e hipoxemia, atribuídos a crises hipertensivas pulmonares, ocorreram em quatro casos no Grupo A, com duas evoluções fatais imediatas (n^{os} 6 e 26, **Tabela 1**), uma terceira aos 25 dias de pós-operatório (n^o 16, **Tabela 1**), e necessidade de circulação assistida em um paciente (n^o 27, **Tabela 1**), este com recuperação plena. No Grupo B, o único desfecho fatal (n^o 14, **Tabela 2**) não guardou relação com os transtornos envolvendo a circulação pulmonar. Assim sendo, pode-se dizer que o Grupo A se caracterizou pela frequência de uso de óxido nítrico inalado, e apesar disto, incidência considerada alta (14%) de crises hipertensivas pulmonares graves.

Tabela 5 - Dados do período pós-operatório em unidade intensiva

	Grupo A (n=28)	Grupo B (n=35)	p[§]
Crise de HP de acentuada gravidade	4 (14%)	0 (0%)	0,034 (‡)
Uso de óxido nítrico	23 (82%)	15 (43%)	0,004 (†)
Permanência sob óxido nítrico (dias)	6 (3 – 8)	6 (4 – 7)	0,768 (*)
Uso de sildenafil	27 (96%)	3 (9%)	<0,001 (†)
Ventilação mecânica (dias)	6 (3 – 11)	3 (1 – 7)	0,065 (*)
Permanência na unidade (dias)	14 (9 – 21)	13 (7 – 18)	0,383 (*)
Evolução para óbito	3 (11%)	1 (3%)	0,315 (‡)

Dados apresentados como mediana e percentis 25-75, número de casos e porcentagem.

(§) Nível descritivo de probabilidade segundo os seguintes procedimentos:

(*) Teste “t” de Student.

(†) Teste de Qui-quadrado.

(‡) Teste exato de Fisher.

CEC: circulação extracorpórea; HP: hipertensão pulmonar.

4.8 Seguimento após a alta e avaliação aos seis meses

Excluídos os óbitos imediatos, 25 e 34 pacientes, respectivamente dos grupos A e B, tiveram alta para acompanhamento ambulatorial, visando à conclusão do período de estudo, aos seis meses. Todos os pacientes do Grupo A, e três indivíduos do Grupo B tiveram alta hospitalar sob uso da sildenafil, em dose diária ligeiramente inferior àquela administrada ao primeiro grupo em situação pré-operatória, ajustada para as condições individuais e uso combinado com medicação anticongestiva (1,0 a 4,5 mg/Kg/dia, com mediana e percentis 25-75 de 2,0 (1,5-3,0) mg/Kg/dia). Durante os seis primeiros meses de acompanhamento não foram registrados eventos clínicos significantes, de sorte que as condutas tomadas se

restringiram a acertar de medicação de acordo com a evolução clínica. Um paciente do Grupo A (nº 18, **Tabela 1**) apresentou infecção pelo vírus sincicial respiratório nesse período, com discretas manifestações clínicas, sendo tratado em domicílio. A avaliação aos seis meses foi realizada sob uso da sildenafil para os mesmos pacientes mencionados, variando a dose diária entre 1,0 e 4,0 mg/Kg/dia (mediana e percentis 25-75, 2,0 (1,5-3,0) mg/kg/dia). Todos pacientes do Grupo A foram submetidos ao cateterismo cardíaco, enquanto no Grupo B, a avaliação foi essencialmente não invasiva.

Tendo sido a proposta do estudo combinar o tratamento cirúrgico ao medicamentoso no sentido de se reduzir, tanto quanto possível, a carga hemodinâmica final sobre a circulação pulmonar, os dados da **Tabela 6** indicam ter sido cumprida a primeira meta, ou seja, a redução do fluxo sanguíneo pulmonar mediante o fechamento de comunicações intra ou extra-cardíacas. Com efeito, a **Tabela 6** mostra que houve redução significativa da variável Q_p/Q_s , estimada pela ecocardiografia, não apenas no Grupo B, onde o resultado seria esperado dadas as características clínicas dos pacientes, mas também e sobretudo no Grupo A. Enfatize-se que neste último, a correção das comunicações eliminou não apenas o componente de fluxo pulmonar que já era próprio do paciente na condição basal, mas também aquele criado pelo uso pré-operatório de medicação vasodilatadora.

Tabela 6 - Dados funcionais aos seis meses após a cirurgia, comparativamente à situação inicial

	Grupo A				Grupo B			
	N	Pré-op	6m Pós-op	p	n	Pré-op	6m Pós-op	p
SpO ₂ (%)	25	93 (90-95)	97 (96-98)	<0,001	34	96 (93-97)	97 (96-98)	<0,001
Qp/Qs (†)	24	2,0 (1,4-2,4)	1,1 (0,9-1,4)	0,002	27	2,8 (2,3-3,4)	1,2 (1,0-1,4)	<0,001
VTI _{VP} (‡) (cm)	22	21,8 (16,6-23,8)	17,9 (14,7-21,5)	0,181	25	22,3 (19,5-26,2)	17,4 (16,0-18,9)	<0,001

Dados apresentados como mediana e percentis 25-75.

Estão representados os níveis descritivos de probabilidade (p) segundo teste de Wilcoxon.

(†) Análise nos dois momentos, possível em 24 e 27 casos dos grupos A e B, respectivamente.

(‡) Análise possível em 22 e 25 casos dos grupos A e B, respectivamente.

Pré-op. e Pós-op., respectivamente valores obtidos na fase diagnóstica inicial e seis meses após o tratamento cirúrgico.

Qp/Qs: razão entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico, estimada pela ecocardiografia com Doppler; SpO₂: saturação periférica de oxigênio (oximetria de pulso); VTI_{VP}: integral velocidade-tempo do fluxo em veias pulmonares.

Na fase pré-operatória, o aumento na saturação periférica de oxigênio foi obtido paralelamente ao incremento do fluxo pulmonar mediante uso da sildenafil, conforme exposto anteriormente. Os dados da **Tabela 6** indicam que aos seis meses de pós-operatório, a saturação de oxigênio manteve-se normal no Grupo A, apesar da redução no fluxo. Esta observação pressupõe melhora na RVP, como resultado da operação cardíaca, mas também presumivelmente, da exposição continuada à medicação vasodilatadora, cumprindo-se desta forma, a segunda meta do tratamento. Os gráficos expostos na **Figura 8** mostram que a redução final da carga sobre a circulação pulmonar (pressão) foi o resultado não apenas da eliminação do componente de fluxo, mas também da diminuição substancial da RVP.

Observe-se ainda que tal diminuição ocorreu mesmo em casos com níveis iniciais bastante elevados.

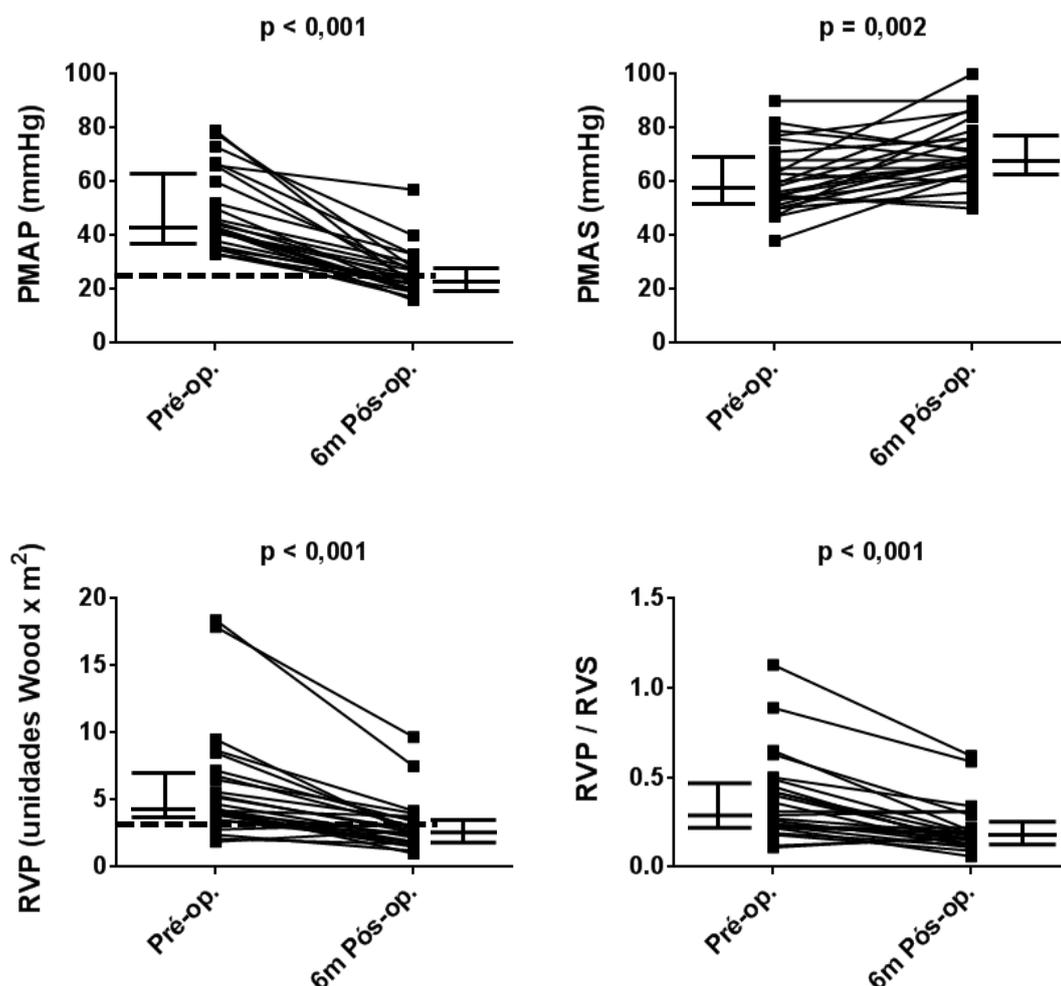


Figura 8 - Dados hemodinâmicos iniciais (Pré-op.) e aos seis meses de seguimento pós-operatório (6m Pós-op.) em 25 pacientes (Grupo A). Mediana e percentis 25-75 estão representados. Em cada um dos gráficos, nível descritivo de probabilidade (p) segundo o teste de Wilcoxon. As linhas tracejadas nos gráficos à esquerda, correspondem aos valores de pressão média arterial pulmonar (PMAP) igual a 25mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) igual a 3 U x m². PMAS, pressão média arterial sistêmica; RVP/RVS, razão entre as resistências pulmonar e sistêmica.

Em relação a critérios classicamente utilizados para a estimacão da gravidade das alteraces vasculares pulmonares e, portanto, orientaco do tratamento, ressalte-se que pacientes sem resposta considerada relevante ao oxido nítrico inalado durante o cateterismo cardíaco, apresentaram níveis de RVP antes e seis meses após a cirurgia de 6,1 (3,5-8,5) U x m² e 2,9 (1,9-4,0) U x m², respectivamente (n = 8, p = 0,012). A razão RVP/RVS teve reduco de 0,28 (0,19-0,49) para 0,18 (0,13-0,31) (p = 0,049). Os cinco pacientes com alteraces vasculares pulmonares definidas qualitativamente como graus III ou IV tiveram níveis de RVP iguais a 6,8 (4,8-13,3) U x m² e 3,0 (1,9-7,0) U X m² respectivamente antes e seis meses após a operacão cardíaca (p = 0,043). A razão RVP/RVS foi 0,42 (0,24-0,76) e 0,18 (0,10-0,44), respectivamente (p= 0,043).

4.9 Normalizaco hemodinâmica versus persistência de anormalidades

Apesar da melhora expressiva, nem todos os pacientes atingiram a completa normalidade aos seis meses após o tratamento cirúrgico. Sob o ponto de vista de avaliacão não invasiva, os dados da **Figura 9** mostram que houve indivíduos em ambos os grupos com persistência de anormalidade hemodinâmica. Com relato especificamente ao Grupo A, o cateterismo cardíaco ps-operatório revelou níveis de pressão média arterial pulmonar e/ou RVP, respectivamente, acima de 25 mmHg e 3,0 U x m² em 11 indivíduos.

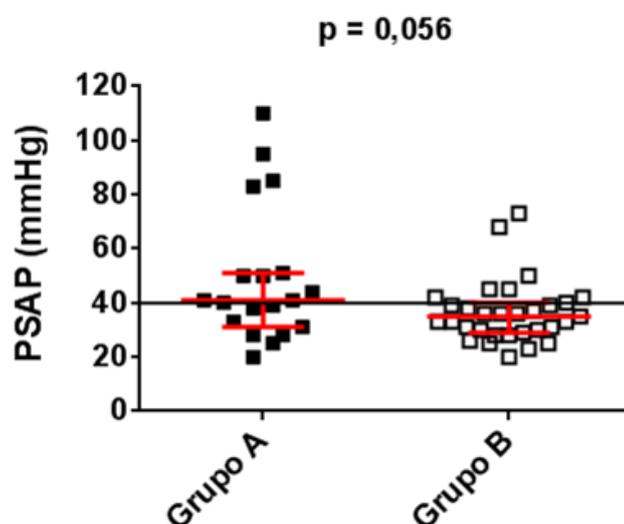


Figura 9 - Pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) aos seis meses de seguimento pós-operatório, estimada pela ecocardiografia a partir do jato de regurgitação tricúspide em 19 e 31 pacientes respectivamente dos grupos A e B, situações em que o refluxo valvar foi de magnitude suficiente para permitir a análise. Representados estão a mediana e os percentis 25-75. Diferença analisada com uso do teste de Mann-Whitney. O nível de corte identificado como 40 mmHg corresponde ao adotado para rastreamento de hipertensão pulmonar usando metodologia não invasiva (ecocardiograma) ⁷⁰

Dados pré e perioperatórios (clínicos, ecocardiográficos, hemodinâmicos, histopatológicos e relativos ao uso de vasodilatador) foram testados quanto a sua capacidade de predição de anormalidade hemodinâmica pulmonar residual. As variáveis sob investigação foram idade à cirurgia, saturação basal de oxigênio, razão Qp/Qs (ecocardiografia) basal e sua resposta à administração à sildenafil, RVP basal e em resposta ao óxido nítrico inalado, e dados histopatológicos qualitativos e morfométricos. Através da análise univariada, foram identificados quatro potenciais preditores (valores de “p” < 0,10, **Tabela 7**). Entretanto, com uso de análise multivariada e o procedimento *forward LR*, para a seleção de variáveis, a razão RVP/RVS durante a inalação de óxido nítrico foi o único preditor

identificado de hemodinâmica pulmonar alterada aos seis meses de pós-operatório. Neste sentido, incremento de 1% na variável RVP/RVS x 100 associou-se à razão de chances de 1,09 (intervalo de confiança de 95%, 1,01 a 1,18, $p = 0,036$). A área abaixo da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi igual a 0,80 (intervalo de confiança de 95%, 0,63 a 0,98) (**Figura 10**). O melhor nível de corte situou-se em 24% (sensibilidade, 73%; especificidade, 79%). A razão de chances para a ocorrência de hemodinâmica pulmonar alterada aos seis meses associada a valores RVP/RVS X 100 iguais ou superiores a 24% foi 9,78 (intervalo de confiança de 95%, 1,51 a 61,65, $p = 0,017$).

Tabela 7 - Análise de regressão logística para identificação de preditores de hemodinâmica pulmonar anormal seis meses após a cirurgia

Variáveis	Razão de chance	Intervalo de confiança 95%		p ^f
		Limite inferior	Limite superior	
Idade na operação	1,07	0,96	1,19	0,240
Saturação periférica de oxigênio	0,96	0,75	1,22	0,712
Resistência vascular pulmonar (*)				
Basal	1,40	0,95	2,07	0,092
Óxido nítrico inalado	1,43	0,96	2,13	0,080
Porcentagem de diminuição	1,03	0,98	1,08	0,213
Razão entre a resistência vascular pulmonar e a sistêmica (#)				
Basal	1,05	0,99	1,11	0,068
Óxido nítrico inalado	1,09	1,01	1,18	0,036 (†)
Porcentagem de diminuição	1,02	0,98	1,06	0,385
Razão entre os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico (§)				
Basal	1,28	0,53	3,14	0,585
Administração sildenafil	1,26	0,70	2,29	0,442
Porcentagem de diminuição	1,36	0,31	5,89	0,681
Achados de biópsia pulmonar intra-operatória (§)				
	1,31	0,57	3,01	0,526

(*) Cateterismo cardíaco pré-operatório

(‡) Avaliação ecocardiográfica pré-operatória

(§) Gradação segundo a classificação de Heath-Edwards ⁴⁵.

(†) Das quatro variáveis com um valor de "p" < 0,10, apenas a razão entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica durante a inalação com óxido nítrico foi como identificada como um preditor.

(f) Nível descritivo de probabilidade

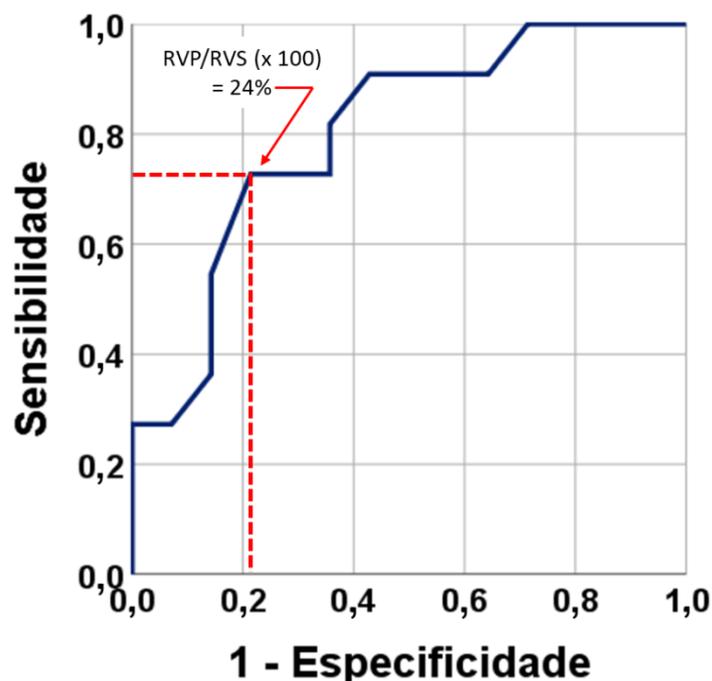


Figura 10 - Relação entre sensibilidade e especificidade na predição de anormalidade hemodinâmica pulmonar aos seis meses de seguimento pós-operatório, tendo como preditor o nível da resistência vascular pulmonar (em relação à sistêmica, RVP/RVS) atingindo durante teste com óxido nítrico inalado. Área abaixo da curva igual a 0,80 (intervalo de confiança de 95%, 0,63 a 0,98)

4.10 Seguimento de longo prazo

Em vista de ter sido constituída uma coorte, procurou-se também observar as ocorrências após os seis meses de seguimento pós-operatório. Todos os pacientes que concluíram o período formal continuaram em acompanhamento ambulatorial, planejado para ser feito com base em duas visitas anuais, sempre que possível, mas enfrentando as dificuldades conhecidas para o tipo de população estudada, como as de ordem social, domicílio distante e mutável, além de deslocamento difícil. O tipo de

atendimento planejado, com contatos telefônicos frequentes e acesso a familiares, apoio irrestrito do Serviço Social da Instituição e intervenções por parte de Conselhos Tutelares sempre que necessário, possibilitou adesão muito satisfatória às consultas e à medicação, e à realização de estudos ecocardiográficos, embora sem periodicidade regular.

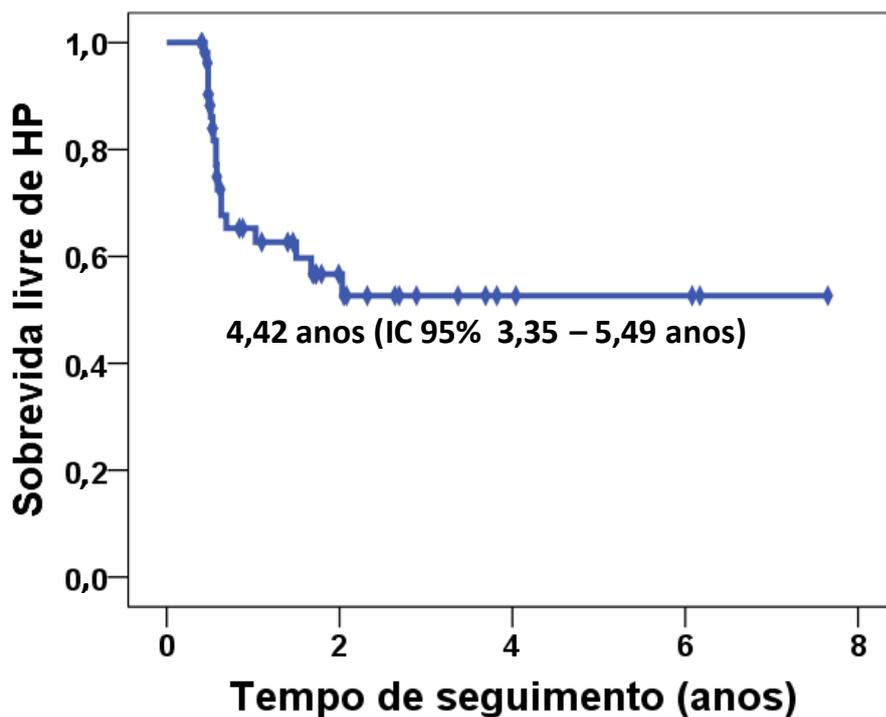
O seguimento se deu sob uso da sildenafil por todo o tempo em que se julgou necessário, com base em avaliações clínicas e ecocardiográficas. Recapitulando, todos os pacientes do Grupo A (n=25) e três pacientes do Grupo B tiveram alta hospitalar sob uso da sildenafil em doses entre 1,0 e 4,5mg/Kg/dia (mediana e percentis 25-75, 2,0 (1,3-3,0) mg/kg/dia). Na avaliação de seis meses, os mesmos pacientes encontravam-se sob uso do fármaco, em dose ajustada (1,0 a 4,0mg/Kg/dia, mediana e percentis 25-75, 2,0 (1,5-3,0) mg/kg/dia). Na visita correspondente à última avaliação ecocardiográfica (vide adiante, avaliação da pressão sistólica arterial pulmonar), nove entre 25 pacientes do Grupo A (36%) e quatro entre 34 pacientes do Grupo B (12%) encontravam-se sob uso de sildenafil na dose de 1,0 a 3,0mg/Kg/dia. Apesar dos cuidados, houve dois óbitos tardios no Grupo A (n^{os}. 12 e 17, **Tabela 1**), não diretamente atribuíveis à hipertensão pulmonar (infecção presente em ambas as situações), sendo os dois casos com vasculopatia pulmonar de grau III segundo resultado de biópsia intra-operatória. Registrou-se um óbito tardio no Grupo B (n^o. 18, **Tabela 2**).

4.11 Sobrevida livre de hipertensão pulmonar

Os gráficos apresentados a seguir foram construídos com base nos pacientes para os quais foi possível pelo menos uma medida ecocardiográfica pós-operatória aos seis meses, ou evolutivamente. Não foram, portanto, incluídos casos que embora sem evolução para óbito, não tiveram registros ambulatoriais de pressão sistólica pulmonar, em virtude de curva tênue do jato de regurgitação tricúspide. Foram 23 e 32 os casos respectivamente dos grupos A e B analisados evolutivamente (total de 55 pacientes). Nos gráficos, os grupos A e B estão identificados como “principal” e “referência”.

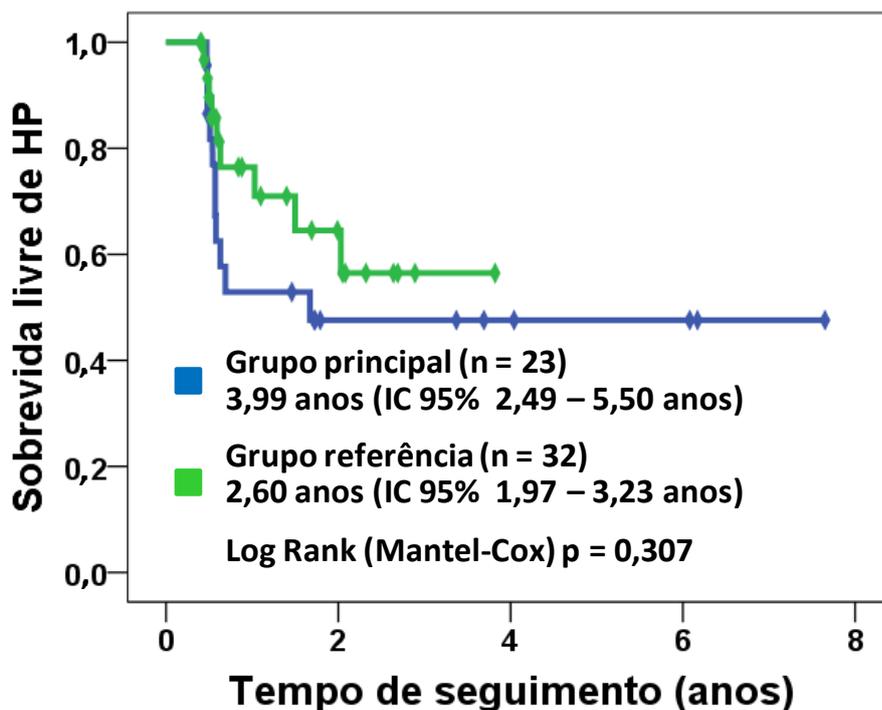
O gráfico da **Figura 11**, representando todos os 55 casos em seguimento tardio, mostra, inicialmente, um descenso da curva aos seis meses após a cirurgia. Isto foi devido à persistência de pressão sistólica pulmonar acima de 40mmHg naquele momento da avaliação e não a ocorrência de novas anormalidades. O gráfico representado na **Figura 12** mostra a repetição das observações da figura anterior, agora com os grupos originais especificados, sem diferença entre eles. É importante observar que a caracterização inicial como Grupo B (ou de referência, casos considerados de menor gravidade) não implicou necessariamente em normalização aos seis meses de observação. Os gráficos das **Figuras 13 e 14** mostram, respectivamente, a evolução global e segundo os grupos iniciais, somente de indivíduos onde se registrou pressão sistólica pulmonar igual ou inferior a 40mmHg no sexto mês de seguimento pós-operatório. Observa-se

aparecimento tardio de hipertensão pulmonar em três casos. Os óbitos computados foram todos posteriores ao registro de anormalidade pressórica. Ressalte-se, que a detecção de anormalidade pressórica ao ecocardiograma, não constituiu problema em nenhum dos grupos após dois anos. Além disso, as curvas foram consideradas semelhantes. Finalmente, o gráfico da **Figura 15**, construído apenas para pacientes com níveis tensionais (pulmonares) anormais aos seis meses de avaliação pós-operatória, mostra que existiu um potencial para normalização. Com efeito, uma fração não desprezível de pacientes (cerca de 30%) evoluiu com redução da pressão sistólica pulmonar para níveis iguais ou inferiores a 40 mmHg em avaliações sucessivas.



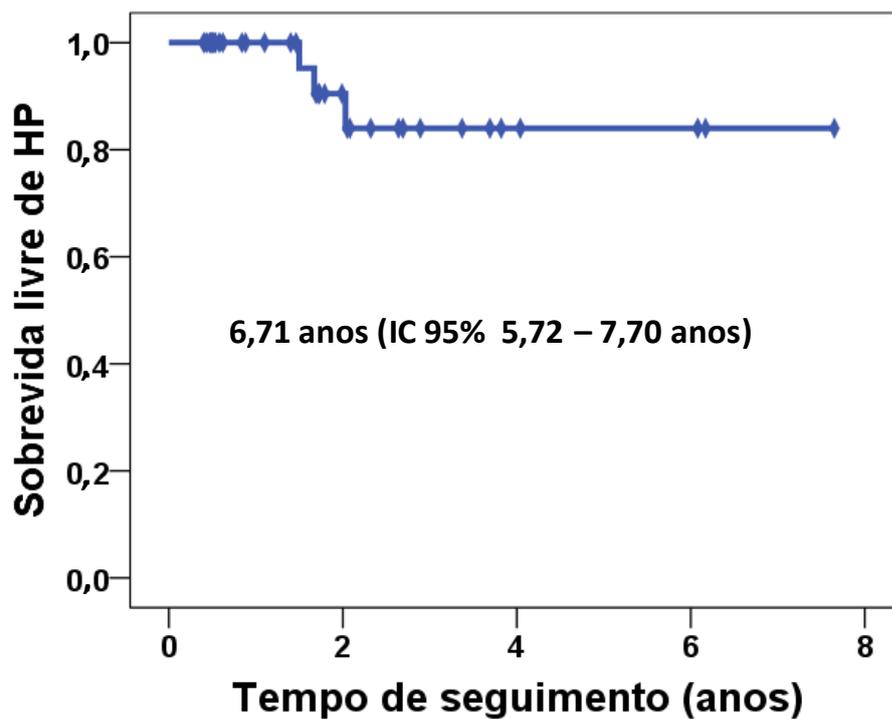
Sob risco (n) 55 39 36 35 35 35 35 35

Figura 11 - Sobrevida livre de hipertensão pulmonar (HP) em 55 pacientes (incluindo ambos os grupos do estudo) acompanhados a partir do tratamento cirúrgico. O descenso inicial deve-se à persistência de HP na avaliação de seis meses após a cirurgia, uma vez que nesse período, não foram registrados óbitos. Curva construída conforme procedimento de Kaplan-Meier



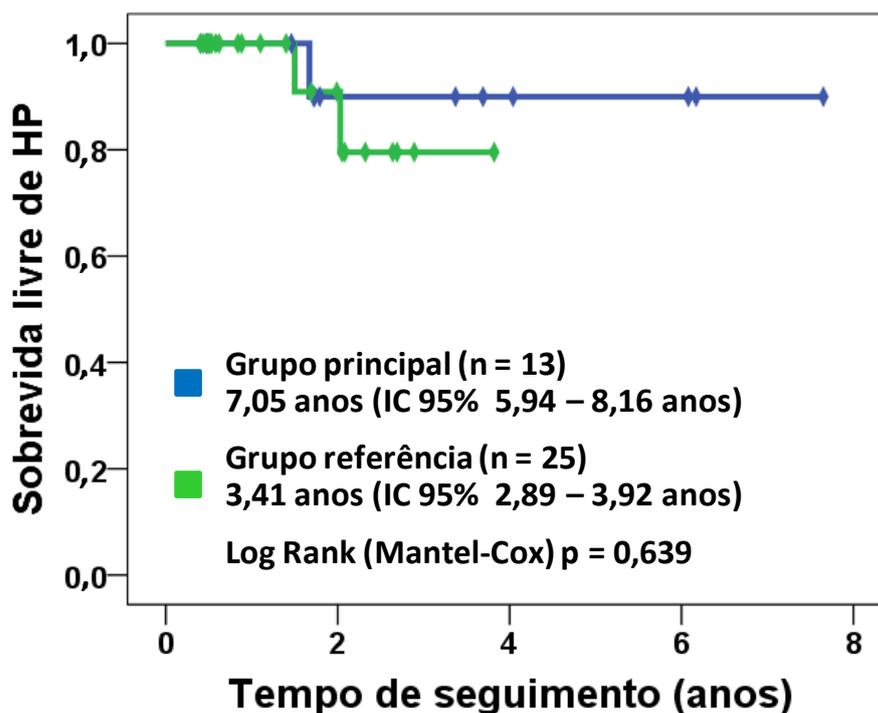
■ Sob risco (n)	23	13	12	12	12	12	12	12
■ Sob risco (n)	32	26	24	23				

Figura 12 - Sobrevida livre de hipertensão pulmonar (HP) em 55 pacientes analisados segundo o grupo em que foram classificados no estudo. O descenso inicial pela persistência de HP no sexto mês após a cirurgia é observado em ambos os grupos. Procedimento: Kaplan-Meier



Sob risco (n) 38 38 36 35 35 35 35 35

Figura 13 - Sobrevida livre de hipertensão pulmonar (HP) em 38 pacientes (ambos os grupos do estudo) que não apresentaram níveis tensionais anormais na avaliação pós-operatória de seis meses. O seguimento inicia-se no momento da cirurgia. Procedimento: Kaplan-Meier



■ Sob risco (n)	13	13	12	12	12	12	12	12
■ Sob risco (n)	25	25	24	23				

Figura 14 - Sobrevida livre de hipertensão pulmonar (HP) em 38 pacientes com níveis tensionais considerados normais aos seis meses de pós-operatório, analisados segundo o grupo em que foram classificados no estudo. O seguimento inicia-se no momento da cirurgia. Procedimento: Kaplan-Meier

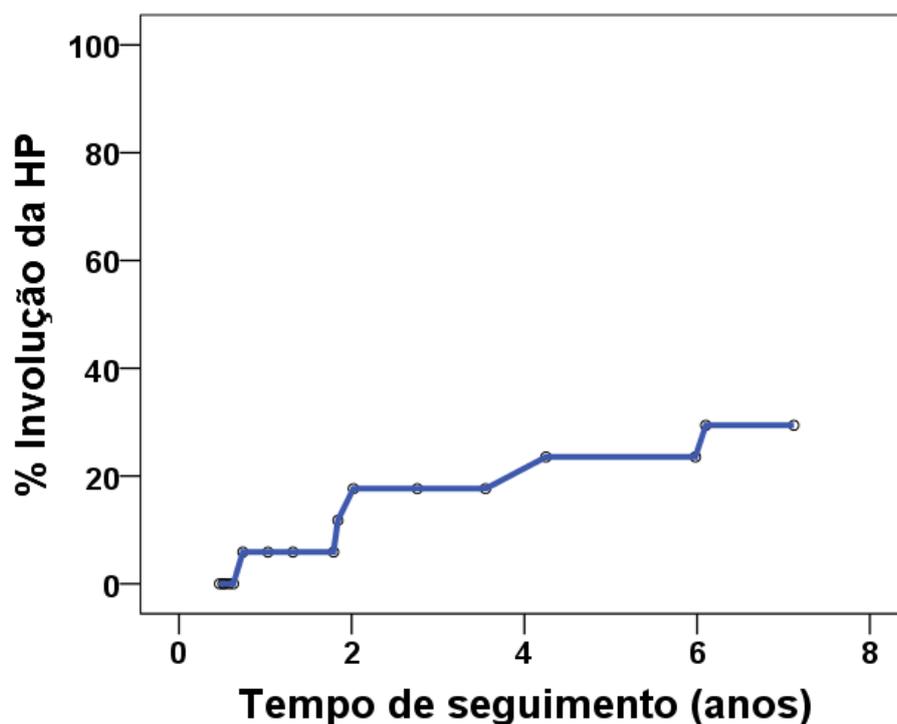


Figura 15 - Involução da hipertensão pulmonar (HP), expressa em porcentagem de casos, analisada em 17 pacientes que permaneceram com níveis tensionais considerados anormais no sexto mês de avaliação pós-operatória (critério ecocardiográfico, dez casos no Grupo A e sete casos no Grupo B). A condição “livre de HP” foi estabelecida evolutivamente em cinco casos, sendo três pertencentes ao grupo principal (Grupo A) e dois ao grupo referência (Grupo B)

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no estudo levam a reflexões sobre conceitos clássicos no manejo de pacientes com cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar, os quais têm sido revisados nas últimas décadas. Cumpre interrogar, por exemplo, se a hipertensão pulmonar continua sendo um problema relevante. Em caso de resposta positiva, quais pacientes seriam objeto de preocupação? As características dos indivíduos definidos como Grupo A, o principal do estudo, de certa forma representam um modo de ver o problema. Os dados também conduzem a uma reflexão sobre o significado da vasorreatividade pulmonar, a partir da maneira como é testada, sobretudo por vir sendo considerada, durante anos, como “divisor das águas” na decisão quanto ao encaminhamento à cirurgia. Há também elementos que permitem discutir o que significa a identificação de lesões vasculares pulmonares de graus III, IV ou acima, em termos de estratégias de tratamento e evolução de médio e longo prazo. Finalmente, pode-se discutir onde se quer e se pode chegar com os tratamentos atualmente disponíveis. Evidentemente, gostaríamos de discutir todos estes aspectos dentro de uma realidade de ocorrências fatais imediatas inferiores a 10%. Infelizmente, apesar dos cuidados, não foi possível atingir esta meta. Tendo acompanhado as evoluções caso a caso, ficamos com a impressão de que a mortalidade de 10,7%, observada no Grupo A, dificilmente seria modificada de modo expressivo no contexto dos pacientes e das ações atuais.

5.1 A questão da vasorreatividade pulmonar

Durante décadas, a decisão quanto à operabilidade em portadores de cardiopatias congênitas associadas à hipertensão pulmonar (em geral, HAP) tem sido baseada principalmente em medidas hemodinâmicas. É interessante notar que apesar das conhecidas dificuldades na obtenção de variáveis hemodinâmicas através do cateterismo cardíaco ²³, a resposta aguda da circulação pulmonar a estímulos vasodilatadores continua sendo utilizada como critério central na estimação da gravidade da doença vascular pulmonar e, portanto, no estabelecimento da operabilidade, mesmo em publicações recentes ⁷¹. Isto porque o potencial de regressão das alterações vasculares pulmonares (que não deveria ser colocado como elemento central na definição de operabilidade) tem sido estimado com base na possibilidade de se produzir vasodilatação de forma aguda. Em outras palavras, o paradigma que deve ser revisado de forma crítica é: frente à resposta vasodilatadora aguda, presume-se que as alterações vasculares pulmonares são de natureza dinâmica, portanto reversíveis, indicando bom resultado imediato e de longo prazo após o reparo da anomalia cardíaca. Ora, tal associação de ideias, nesta amplitude, nunca foi demonstrada com fundamentação em dados evolutivos de ordem hemodinâmica e histopatológica, muito menos estratificada em termos da idade à operação, tipo de cardiopatia, presença ou ausência de síndromes associadas, etc.

No presente estudo, procurou-se ampliar o conceito da resposta vasodilatadora através da administração de inibidor de fosfodiesterase 5

(sildenafil), não de forma aguda sob efeito de anestésicos e ventilação mecânica, mas ao longo de dias ou semanas, com uso da via oral. A partir deste protocolo, foi possível observar: 1, resposta vasodilatadora efetiva à sildenafil; 2, maior frequência de resposta entre os pacientes com prévia redução da RVP ($\geq 20\%$) frente ao óxido nítrico inalado; e 3, resposta expressiva à sildenafil (incremento na variável Qp/Qs superior a 30%) em alguns indivíduos sem modificações hemodinâmicas relevantes durante o teste agudo. Além de suscitar uma discussão sobre como deveria ser investigada resposta vasodilatadora na prática clínica, as observações sugerem que fármacos com potencial indicação de uso pós-operatório em indivíduos com hipertensão pulmonar persistente poderiam (ou deveriam) ter sua efetividade previamente testada nestes mesmos indivíduos. Em outras palavras, embora com benefício ainda não completamente comprovado, a observação de que um fármaco de uso oral é capaz de produzir vasodilatação pulmonar em determinado paciente com alterações hemodinâmicas moderadas a acentuadas influencia positivamente a orientação para o tratamento cirúrgico da anomalia cardíaca, ao lado de outros elementos diagnósticos. Este foi o raciocínio que orientou as ações no presente estudo, sem a intenção de se estabelecer, *a priori*, um vínculo direto entre vasorreatividade e reversibilidade das alterações vasculares estruturais.

5.2 Revendo a biópsia pulmonar com vistas à possibilidade de remodelamento reverso

Considerados de maneira apropriada, os elementos histopatológicos podem auxiliar na compreensão da relação entre vasorreatividade e potencial de reversibilidade das lesões vasculares pulmonares. Em humanos, torna-se difícil documentar a regressão das anormalidades vasculares através de biópsias pulmonares sucessivas. Neste sentido, o caráter “reversível” ou “irreversível” tem sido estabelecido para a hipertensão pulmonar enquanto condição hemodinâmica, não para a doença vascular pulmonar analisada sequencialmente em seus aspectos histológicos. Por exemplo, a situação de normalidade hemodinâmica, aos seis meses ou um ano de seguimento pós-operatório, tem sido usada para caracterização de “doença reversível”, retrospectivamente ⁷²⁻⁷⁴.

Desde a publicação de 1958 ⁴⁵, lesões vasculares pulmonares de graus I, II e III têm sido consideradas como de menor gravidade. Para os especialistas mais conservadores, apenas as lesões de graus I e II, correspondentes à hipertrofia da camada média arterial e proliferação intimal não oclusiva, devem ser consideradas reversíveis. Trata-se, então, de reversibilidade presumida, não de regressão demonstrada. Em 1984, Wagenvoort e colaboradores sugerem a possibilidade de real regressão a partir de observações em duas biópsias sucessivas, em pacientes submetidos a bandagem da arterial pulmonar e depois, a reparo da anomalia cardíaca ⁵².

O problema que se apresenta é o estabelecimento das condições de reversibilidade e irreversibilidade com base em lesões de distribuição muitas vezes esparsa, como por exemplo, as de graus III e IV. Na tentativa de lidar com esta situação, Rabinovitch e colaboradores propõem uma análise pormenorizada das alterações vasculares mais prevalentes, incluindo a determinação do grau de hipertrofia da camada média e a densidade de arteríolas em relação ao número de alvéolos ⁴⁷. Propõem, entretanto, que a regressão das anormalidades (medida através de indicadores hemodinâmicos) depende também da idade em que são observadas ¹³. A densidade de vasos pulmonares tem sido apontada como indicador de reversibilidade do processo também por outros autores ⁷⁵, mas sempre se referindo à esta última com base hemodinâmica. Nos tempos atuais, em que o potencial de regressão das anormalidades vasculares continua sendo predito a partir de observações feitas em tecido pulmonar e verificado subsequentemente por meio de dados indiretos (hemodinâmicos), não apenas alterações na estrutura dos vasos, mas também moléculas sinalizadoras, proteínas específicas e elementos inflamatórios são apresentados como potenciais candidatos a marcadores de reversibilidade ⁷⁴.

No presente estudo, por meio de análise morfométrica, foi possível caracterizar a hipertrofia da parede arteriolar, sobretudo de vasos intracinares, como o substrato estrutural da resposta vasodilatadora ao óxido nítrico inalado. Especificamente, a resposta ao óxido nítrico relacionou-se de maneira direta ao grau de hipertrofia arteriolar. Interessantemente, a relação

direta entre a muscularização de arteríolas de ductos e paredes alveolares, assim como a espessura medial de vasos já muscularizados e a resposta hemodinâmica ao óxido nítrico inalado já havia sido anteriormente demonstrada em modelo animal de hipertensão pulmonar por hipóxia ⁷⁶. Ademais, o óxido nítrico mostrou-se melhor vasodilatador em relação à prostaciclina em modelo experimental envolvendo “shunt” aortopulmonar e caracterizado pela presença de hipertrofia medial ⁷⁷. Pode-se especular que a produção de óxido nítrico, reconhecidamente defectiva em HAP, esteja particularmente comprometida em indivíduos com hipertrofia arterial pulmonar pronunciada, tornando-os mais responsivos ao óxido nítrico exógeno.

Estas observações colocam a hipertrofia / hiperplasia muscular em posição central na determinação da vasorreatividade, e levam a olhar mais para o espessamento medial do que para as lesões de graus III ou acima quando se pensa a respeito da reversibilidade. Com efeito, no presente estudo, procurou-se documentar a presença de vasos com alterações de graus I ou II, sobretudo em indivíduos com lesões mais avançadas, como possível explicação para sua evolução favorável. No singelo subgrupo de cinco pacientes com lesões vasculares pulmonares de graus III ou IV, tendo sido eles mantidos sob uso da sildenafil, observou-se redução significativa e clinicamente relevante da RVP aos seis meses de seguimento pós-operatório.

5.3 Criando condições para possível regressão das alterações vasculares pulmonares

Em termos de evolução pós-operatória de médio e longo prazo, interessa responder algumas questões. Os transtornos da circulação pulmonar continuam representando limitação para o sucesso definitivo no tratamento de pacientes pediátricos com comunicações cardíacas? Em caso de resposta afirmativa, quais seriam os pacientes sob o risco de anormalidade hemodinâmica residual? Qual o benefício efetivo do tratamento em indivíduos com melhora hemodinâmica, porém sem normalização?

Dados recentes indicam que a hipertensão pulmonar persistente já a partir do período pós-operatório imediato, a progressiva, assim como a detectada distante da operação cardíaca seguem como problema prevalente em cardiologia pediátrica ⁷⁸. Sem dúvida, o tipo de anomalia cardíaca segue sendo um fator importante. Pacientes com defeitos conotrunciais, em particular a transposição das grandes artérias, constituem particular grupo de risco, mesmo com a correção neonatal ⁷⁹⁻⁸¹. Hipertensão pulmonar de diagnóstico tardio também tem sido relatada para esta anomalia ⁸². Independentemente da cardiopatia, a hipertensão pulmonar pós-operatória tardia tem se mostrado com prognóstico sombrio na população pediátrica, com mortalidade em três anos ao redor de 23%, mesmo em regiões desenvolvidas ⁸³.

Embora uma gama de estudos tenha tido como foco a identificação de fatores potencialmente relacionados à hipertensão pulmonar com incidência

no período pós-operatório imediato e suas consequências graves, são poucos os trabalhos visando à caracterização de situações de risco para a HAP persistente. Por exemplo, em estudo retrospectivo, mas multicêntrico e envolvendo casuística expressiva, Balzer e colaboradores identificaram que uma razão entre resistências vasculares (RVP/RVS) levada abaixo de 0,33 mediante inalação com óxido nítrico (até 80 ppm) combinados, em cateterismo pré-operatório, constituiu fator de proteção para eventos pós-operatórios graves como falência ventricular direita e evolução para óbito ²⁴. No presente estudo, embora com número relativamente pequeno de pacientes (Grupo A), foi possível demonstrar que indivíduos com razão RVP/RVS abaixo de 0,24, sob uso de óxido nítrico (40 ppm), tiveram razão de chances para anormalidade hemodinâmica persistente cerca de dez vezes menor quando comparados aos que não atingiram este critério. Esta constatação sobre o potencial de normalização, entretanto, somente se torna válida para pacientes mantidos sob uso da sildenafil.

Outras variáveis foram testadas quanto à possível relação com a normalização hemodinâmica ou persistência de hipertensão pulmonar. Poder-se-ia interrogar porque a magnitude de hipertrofia da camada média arteriolar, diretamente relacionada à resposta aguda ao óxido nítrico, não guardou associação com a normalização hemodinâmica aos seis meses de seguimento. No entanto, a relação temporal entre o cateterismo pré-operatório e a biópsia pulmonar foi estreita. Esta última distanciou-se seis meses da reavaliação hemodinâmica, período em que outros modificadores estiveram presentes, incluindo a eliminação da comunicação cardíaca e a

ação da sildenafil por tempo mais longo. Poder-se-ia, por outro lado, ter encontrado alguma relação entre a ocorrência de lesões vasculares mais avançadas (de graus III ou IV) e persistência de alterações hemodinâmicas, conforme previamente demonstrados ¹³. Mas no presente estudo, tais lesões estiveram presentes em pacientes com idade inferior a dois anos, considerada por aqueles autores como limite para a ocorrência da associação mais estreita. Por fim, com respeito à ausência de relação entre o tipo de anomalia cardíaca e a persistência de hipertensão pulmonar, ressalte-se que defeitos conotruncais, que correspondem à situação de maior risco, não estiveram presentes entre as indicações para tratamento cirúrgico.

Com relação à melhora hemodinâmica sem que sejam atingidos níveis de normalidade, torna-se difícil afirmar o seu papel dentro de um possível processo de desaceleração ou mesmo de regressão das anormalidades vasculares estruturais. Entretanto, pode-se especular a respeito, e algumas considerações podem ser pertinentes. Desde os anos 80, no século anterior, tem havido inúmeras publicações envolvendo estratégias no sentido de se reduzir a carga pressórica imposta à circulação pulmonar, com finalidade diversa. Na maioria das vezes, tem sido utilizada a bandagem arterial pulmonar para esta finalidade. Entretanto, em raras situações a bandagem pulmonar tem sido usada na expectativa de se induzir regressão das alterações vasculares estruturais ⁵². Um fato importante a ser considerado é que a bandagem realizada como etapa inicial da correção biventricular de cardiopatias congênitas em dois estágios, ainda

que mantida por vários meses, nem sempre confere normalidade pressórica à circulação pulmonar ⁸⁴. Ainda assim, tem sido realizada visando à prevenção da progressão da doença vascular pulmonar. No presente estudo, redução da carga pressórica sobre a circulação pulmonar foi documentada aos seis meses de seguimento, ainda que sem normalização em alguns casos. A estratégia escolhida para esta finalidade foi a eliminação do defeito septal (na quase totalidade dos casos) associada a estresse farmacológico. Como não foram realizadas medidas hemodinâmicas sucessivas a partir do momento da operação e subsequentemente aos seis meses de seguimento, não é possível saber se os níveis pressóricos observados naquele momento correspondiam ao menor valor possível de ser obtido, ou a um ponto de uma curva em descenso. As medidas não invasivas feitas subsequentemente sugeriram estarmos diante desta segunda possibilidade em alguns casos, valorizando os esforços no sentido de redução de carga.

Em modelos experimentais de hipertensão pulmonar, tem sido possível demonstrar com maior clareza a relação entre supressão da carga pressórica e regressão de anormalidades vasculares pulmonares, ou sua prevenção. Em ratos submetidos à injeção de monocrotalina associada a lobectomia pulmonar, alterações vasculares pulmonares foram revertidas mediante transplante do órgão para receptor (ambiente) livre de regime hipertensivo. Na presença de normalização pressórica, a regressão da muscularização e da hipertrofia medial ocorreu paralelamente à redução da atividade celular proliferativa ⁸⁵. Em outra situação também envolvendo ratos

injetados com monocrotalina e bandagem unilateral de artéria pulmonar, demonstrou-se proteção do órgão ipsilateral em relação ao desenvolvimento de doença vascular caracterizada, entre outros elementos, pela presença de macrófagos perivasculares, estresse oxidativo, expressão de citocinas inflamatórias e atividade proliferativa⁸⁶. A sequência de eventos hoje aceita como elo de ligação entre redução da carga hemodinâmica e remodelamento reverso dos vasos pulmonares, pode então ser resumida da seguinte forma: a eliminação da carga pressórica daria início a reprogramação molecular (envolvendo receptores para diversos elementos, reorganização de citoesqueleto a partir de interações com o meio extracelular, modificação de diversas vias de sinalização citoplasmática e nuclear); subseqüentemente e como consequência, haveria reversão nas características fenotípicas de células “musculares” (este “switching” tem sido demonstrado também para as células endoteliais), a partir de um aspecto mais secretor, na direção de uma nova aparência contrátil; estas modificações, com indução de apoptose e inibição de fenômenos proliferativos, levariam à redução da hipertrofia medial e eventualmente (dependendo do modelo em questão), regressão de lesões intimaes.

É interessante notar que em modelo semelhante (monocrotalina injetada em ratos), a administração da sildenafil promoveu redução na expressão de genes relacionados à fibrose miocárdica (em ventrículo direito) como colágeno tipo 1A2 e 3A1, além de metaloproteases, efeito este indireto e decorrente de redução de carga pressórica em território pulmonar⁸⁷. Estas observações levam à especulação de que semelhantes eventos possam

ocorrer também em humanos, feitas as devidas ressalvas em relação ao tempo de evolução e à gravidade da doença, assim como, de acordo com o que foi exposto, à possibilidade de melhora apenas parcial das alterações hemodinâmicas.

5.4 Elementos sugerindo real benefício oferecido?

A evolução tardia não foi analisada visando ao cumprimento de nenhum dos objetivos especificados. Dado o longo período de inclusão dos casos, sobretudo porque pacientes com características do Grupo A não tiveram incidência expressiva, julgou-se apropriado reportar alguns dados relativos ao seguimento. Aqui, a inclusão de dados do Grupo B pareceu relevante. Na etapa inicial, pacientes caracterizados como Grupo B foram incluídos visando demonstrar como o Grupo A divergia em termos de gravidade. Comparativamente a pacientes orientados para tratamento cirúrgico sem maior preocupação em relação à hipertensão pulmonar (segundo os critérios estabelecidos), indivíduos caracterizados como Grupo A apresentaram fluxo pulmonar e saturação de oxigênio significativamente inferiores. Com relação ao seguimento tardio (Grupo A), e diante da dificuldade de se incluir um grupo controle típico (implicaria encaminhar à cirurgia pacientes de gravidade pelo menos moderada sem se considerar a terapia vasodilatadora em nenhum momento), a ideia aventada foi a de que a semelhança evolutiva a casos considerados de menor gravidade (Grupo B) constituiria evidência adicional da efetividade dos tratamentos oferecidos.

Observou-se, em primeiro lugar, em relação à pressão sistólica arterial pulmonar, variável obtida de forma não invasiva sempre que possível, que o Grupo A se aproximou consideravelmente do Grupo B aos seis meses de seguimento. As curvas de sobrevida livre de evento mostraram-se semelhantes nas duas situações analisadas, considerando-se a anormalidade pressórica como persistente aos seis meses, ou observando sua reincidência a partir daquele momento. Ressalte-se que em qualquer das situações, a hipertensão pulmonar residual não constituiu um problema relevante para nenhum dos grupos a partir de dois anos, fato importante para o planejamento do seguimento pós-operatório desses indivíduos. Assim sendo, os dados de acompanhamento em longo prazo somam-se às observações feitas aos seis meses no sentido de sugerir que o uso da terapia vasodilatadora pode agregar benefício ao tratamento cirúrgico da anomalia cardíaca em pacientes com características clínicas tais como as definidas para o Grupo A no presente estudo.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

A partir dos objetivos enunciados e com base nos dados que foram obtidos no estudo foi possível concluir:

1. Em termos de resultados imediatos, apesar de todos os cuidados adotados no manejo pré-operatório, incluindo a administração da sildenafil, não foi possível reduzir a mortalidade de pacientes com as características descritas para o Grupo A, a níveis inferiores a 10%. No estudo, a mesma situou-se em 10,7%.
2. Foi possível demonstrar vasorreatividade pulmonar nestes pacientes, tanto de forma aguda, induzida pelo óxido nítrico, como de maneira mais protraída, pela administração oral da sildenafil. O substrato estrutural para a resposta ao óxido nítrico inalado foi a espessura da camada muscular de arteríolas pulmonares intracinares, sendo a magnitude daquela diretamente proporcional a esta. Observou-se resposta à sildenafil em alguns indivíduos considerados não responsivos ao óxido nítrico.
3. Pacientes com perfil descrito como Grupo A, submetidos ao tratamento cirúrgico cardíaco e mantidos sob uso da sildenafil por seis meses, tiveram redução significativa na pressão média arterial e na resistência vascular pulmonar. Isto foi observado mesmo em indivíduos com lesões vasculares avançadas à análise qualitativa de biópsias pulmonares. A situação de completa normalização

hemodinâmica teve como preditor o nível mínimo de RVP que se conseguiu atingir durante o teste pré-operatório com óxido nítrico inalado.

4. Dada a real possibilidade de se conseguir a redução ou até mesmo a eliminação de carga hemodinâmica imposta à circulação pulmonar e de outro lado, a segurança que hoje se tem em relação à administração da sildenafil à população pediátrica, fica a impressão de que a terapia vasodilatadora agrega benefício ao tratamento cirúrgico de pacientes com gravidade pelo menos moderada, criando ambiente favorável para possível início de remodelamento reverso.

7 Considerações finais e perspectivas

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Neste estudo, a gravidade dos pacientes caracterizados como Grupo A foi inicialmente presumida, a partir de observações clínicas e subsequentemente comprovada por dados hemodinâmicos e histopatológicos. Desde o início, portanto, ficou clara a necessidade de se criar um algoritmo através do qual todos os pacientes pudessem ter seu diagnóstico elaborado e sua orientação de tratamento conduzida de maneira uniforme. Esta foi uma meta não especificada como objetivo, mas atingida com sucesso. Além disso, houve compreensão e comprometimento por parte de toda a Equipe Multiprofissional em relação a todas as etapas de diagnóstico e tratamento.

Com respeito aos procedimentos diagnósticos, existe um anseio no sentido de torná-los cada vez menos invasivos. Entretanto com todas as dificuldades de realização e interpretação de dados do cateterismo cardíaco em pacientes pediátricos, é importante lembrar que a comunidade científica internacional tem por hábito raciocinar a partir de variáveis hemodinâmicas obtidas por medida direta, e exige estas informações nas publicações de modo enfático. Por outro lado, a indicação de biópsia pulmonar necessita ser revista diante da possibilidade de obtenção de dados quantitativos. Neste estudo, resultados obtidos de ambas as avaliações (hemodinâmica e histopatológica) foram cruciais para a compreensão de eventos fisiopatológicos em curso. Foi possível observar, por exemplo, que a

vasorreatividade e gravidade não são dissociáveis em nenhuma das direções.

Colocando o problema em perspectiva, constata-se que existe a necessidade de se estabelecer diretrizes de manejo diagnóstico e terapêutico para diversas outras condições em cardiopatias congênitas e adquiridas com implicações de tratamento cirúrgico. Apenas para citar exemplos, é necessário rever o lugar da bandagem arterial pulmonar como estratégia para redução de carga hemodinâmica, assim como o manejo da circulação nos pulmões quando esta não se encontra conectada a um ventrículo funcional. Em cardiopatias adquiridas, está em foco o comportamento da circulação pulmonar em doenças miocárdicas e sua implicação em relação ao transplante cardíaco. Nas duas situações (doença congênita e adquirida) muito se tem aprendido sobre o uso da circulação assistida no manejo da hipertensão pulmonar avançada em pacientes em estado crítico. Em paralelo, inúmeras linhas de investigação estão em curso no sentido de se compreender melhor os fatores genéticos e epigenéticos implicados, assim como os eventos celulares e moleculares que poderão se tornar alvos específicos de intervenções medicamentosas no futuro.

8 Anexos

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Tratamento combinado medicamentoso e cirúrgico em crianças portadoras de cardiopatias congênitas associadas à hipertensão arterial pulmonar, e possível implicação com marcadores genéticos e inflamatórios.

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Antonio Augusto B. Lopes

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente e Pesquisador da Unid. Clin. Cardiol. Ped. Cardiop. Cong. Adulto

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 34.143

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração (InCor) – HC.FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos e 6 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Termo de consentimento para o uso de tratamento combinado medicamentoso e cirúrgico em crianças com cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar

Esta nossa conversa é um convite para que o seu filho (a) participe conosco de um dos estudos que estão sendo feitos aqui na Instituição visando uma melhoria no tratamento do problema que ele (a) tem. Vamos explicar melhor a vocês qual é esse problema e o que estamos fazendo para cuidar melhor.

Algumas crianças com defeitos de nascimento no coração têm a pressão alta dentro dos pulmões. É parecido com a pressão alta medida no braço. A diferença, é que não existe um aparelhinho simples para medir lá dentro, então, é através do cateterismo que ficamos sabendo se o seu filho (a) tem pressão alta dentro dos pulmões. Crianças com pressão alta nos pulmões não podem ir direto para a operação do coração. O risco é muito alto. No passado, muitas dessas crianças faleceram na operação ou meses depois. Hoje temos remédios específicos para baixar essa pressão, mas para incluir seu filho (a) nesse tipo de tratamento, só com o consentimento de vocês.

Antes de tratarmos seu filho (a), ele (a) terá que realizar vários exames: exames de sangue, ecocardiograma e o cateterismo cardíaco. Mas o cateterismo precisa ser feito mesmo que ele (a) não participe do estudo, pois ele é feito normalmente para sabermos se a operação pode ser feita com segurança.

Em alguns casos, quando a pressão dentro dos pulmões é muito alta, um segundo cateterismo é necessário (mais simples que o primeiro) para sabermos se o tratamento abaixou a pressão e se o seu filho (a) pode ser operado com maior segurança.

Para crianças com pressão alta nos pulmões, o tratamento inicial é feito dentro do hospital. Neste sentido, precisaremos da máxima paciência e colaboração de vocês, porque a sua criança pode precisar ficar algumas semanas no hospital. Não é seguro fazer este tipo de tratamento em casa, pelo menos nas primeiras semanas. Sua permanência com seu filho (a) é permitida nas 24 horas do dia.

Os medicamentos serão dados por boca. Só depois de alguns dias ou semanas é que poderemos dizer se os remédios estão fazendo efeito, e se a sua criança poderá ser operada com maior segurança. Na maioria das crianças, esses remédios não causam nenhum incômodo ou causam incômodos leves que a gente resolve com facilidade. Se for necessário um período mais longo de tratamento (alguns meses, por exemplo) sua criança terá alta hospitalar, e virá a consultas a cada 15 ou 30 dias. Mas a primeira parte do tratamento deve ser dentro do hospital.

Se o tratamento tiver sucesso, se a pressão diminuir dentro dos pulmões da criança, ela será encaminhada para a operação para tentar resolver o problema do coração. Neste caso, mesmo depois da alta hospitalar, os medicamentos continuarão sendo dados em casa, por pelo menos seis meses. Passados seis meses da operação, sua criança fará um segundo cateterismo (este bem curto) para sabermos se os remédios poderão ser retirados, ou se ela continuará precisando desses remédios por mais tempo. Infelizmente, não temos um jeito seguro de dizer que o remédio deve ser dado ou deve ser retirado, a não ser através do cateterismo. Mesmo que tudo esteja normalizado seis meses depois da operação, sua criança permanecerá em acompanhamento ambulatorial conosco, com consultar duas a três vezes por ano, como fazem todas as crianças com problemas no coração.

Durante todo o curso do tratamento, antes da operação ou depois dela, plantonistas de nossa equipe estarão à disposição por 24 horas em nosso pronto-socorro, a fim de esclarecer dúvidas ou resolver problemas que porventura vierem a aparecer. O principal investigador é o Dr. Antonio Augusto Lopes, que pode ser encontrado no endereço Instituto do Coração (InCor), Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Telefone (11) 3069-5000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel:

3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Caso você não concorde que seu filho participe do estudo, ou decida retirá-lo do mesmo, ele continuará a ter acesso a todo o tratamento e acompanhamento médico que tem sido oferecido no Instituto do Coração, sem prejuízo.

Os resultados deste estudo serão analisados com dados de todas as crianças incluídas. Nenhuma criança ou seus responsáveis serão identificados. Todos terão direito a confidencialidade, e serão informados quanto ao andamento do estudo. Todos os resultados serão mantidos em sigilo, e serão utilizados exclusivamente com finalidade médica.

Não existem despesas com relação a exames ou consultas, normais ou extraordinárias. Entretanto, esclarecemos que não haverá compensação financeira por sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Tratamento combinado medicamentoso e cirúrgico em crianças portadoras de cardiopatias congênitas associadas à hipertensão arterial pulmonar, e possível relação com marcadores genéticos e inflamatórios".

Eu discuti com o Dr. Antonio Augusto Lopes sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo 2 - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

À
Comissão Científica do InCor

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU ad referendum** em 25.04.14 a execução do subprojeto intitulado "**Efeito do tratamento medicamentoso para a hipertensão arterial pulmonar na evolução de crianças com anomalias cardíacas congênitas submetidas ao reparo cirúrgico**", que será **tese de doutorado** de Ana Maria Thomaz, sob orientação de Antonio Augusto Barbosa Lopes.

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa nº 0502/11**, intitulado "**Tratamento combinado medicamentoso e cirúrgico em crianças portadoras de cardiopatias congênitas associadas à hipertensão arterial pulmonar, e possível implicação de marcadores genéticos e inflamatórios**", aprovado por esta CAPPesq em 28.09.11.

CAPPesq, 25 de Abril de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

28 / 04 / 14

ANEXO 3 - Variáveis hemodinâmicas em pacientes do Grupo A na situação pré-operatória e aos seis meses após a cirurgia

Nº	Identificação	Pressão média arterial pulmonar (PMAP - mmHg)				Pressão arterial média (PAM) (mmHg)				Resistência vascular pulmonar (RVP) (U x m ²)				Razão entre as resistências pulmonar e sistêmica (RVP/RVS)			
		Pré-operatório		Pós-op. 6 meses		Pré-operatório		Pós-op. 6 meses		Pré-operatório		Pós-op. 6 meses		Pré-operatório		Pós-op. 6 meses	
		Basal	Oxido Nítrico	Sildenafil		Basal	Oxido Nítrico	Sildenafil		Basal	Oxido Nítrico	Sildenafil		Basal	Oxido Nítrico	Sildenafil	
1	HLMF	73	63	40	90	80	13,4	18,4	13,4	7,5	0,64	0,62	1,13	0,64	0,62		
2	MCAR	38	29	22	55	55	2	3,5	2	2,4	0,13	0,22	0,22	0,13	0,22		
3	AVNN	33	30	22	38	50	1,7	2,8	1,7	3,2	0,1	0,18	0,24	0,1	0,18		
4	NCFS	33	33	22	51	50	3,3	3,5	3,3	1,9	0,16	0,12	0,19	0,16	0,12		
5	ELS	36	30	22	54	44	1,4	2,4	1,4	1,2	0,09	0,11	0,23	0,09	0,11		
6	MRS	43	35	-	53	39	1,8	3,5	1,8	-	0,2	-	0,36	0,2	-		
7	JSSF	35	33	17	54	49	2,1	2,1	1,3	1,3	0,1	0,16	0,12	0,1	0,16		
8	MCMF	33	39	19	50	48	2,5	3,9	2,5	1,5	0,09	0,09	0,18	0,12	0,09		
9	ECS	35	33	24	47	49	1,1	1,9	1,1	1,1	0,06	0,17	0,11	0,06	0,17		
10	RGF	45	44	23	56	52	4,7	4,7	4,6	2,2	0,23	0,19	0,22	0,23	0,19		
11	LRP	78	55	28	79	61	8,7	8,7	4,5	4,5	0,37	0,29	0,63	0,37	0,29		
12	GVMIB	44	43	28	77	68	6,8	6,8	6,8	3	0,24	0,13	0,26	0,24	0,13		
13	JPAR	50	50	19	53	60	8,5	8,5	9,2	2,8	0,4	0,15	0,4	0,4	0,15		
14	ACS	43	39	19	50	51	2,4	3,9	2,4	2,4	0,22	0,12	0,45	0,22	0,12		
15	AFC	41	36	27	59	58	4,1	4,1	3,3	2,4	0,16	0,16	0,24	0,16	0,16		
16	RSAP	49	44	25	47	44	5	5	4,2	4,2	0,29	-	0,28	0,29	-		
17	AVSM	66	73	57	76	89	17,9	17,9	15,3	9,7	0,68	0,59	0,89	0,68	0,59		
18	JPZM	42	33	19	58	58	4	4	1,3	1,8	0,09	0,11	0,36	0,09	0,11		
19	NAOS	46	36	30	65	75	4,2	4,2	2,5	3,8	0,2	0,31	0,31	0,2	0,31		
20	ESVF	43	33	20	68	62	4,3	4,3	2,9	1,9	0,24	0,14	0,42	0,24	0,14		
21	BTSO	52	53	33	63	64	66	66	3,5	2,8	0,25	0,18	0,42	0,25	0,18		
22	ICO	66	35	23	60	60	5,3	5,3	1,8	2,6	0,07	0,19	0,27	0,07	0,19		
23	EVMS	41	39	25	47	50	6,5	6,5	5,9	4	0,44	0,19	0,49	0,44	0,19		
24	MVSF	67	64	33	71	73	7,2	7,2	4,4	3,4	0,36	0,34	0,5	0,36	0,34		
25	GCBR	79	80	21	82	80	9,5	9,5	5,6	2,4	0,37	0,2	0,65	0,37	0,2		
26	TMOG	52	30	-	63	56	5,2	5,2	1,33	-	0,06	-	0,24	0,06	-		
27	LCS	42	42	16	55	55	4,3	4,3	2,5	1	0,14	0,06	0,22	0,14	0,06		
28	MJOS	60	71	27	63	75	5,4	5,4	5,4	3,6	0,24	0,31	0,29	0,24	0,31		
29	ACPSS	62	56	-	79	74	8,9	8,9	6,8	-	0,5	-	0,74	0,5	-		
30	AKAF	54	-	-	56	-	4,6	4,6	-	-	0,4	-	0,4	-	-		
31	APA	76	62	-	73	73	14,5	14,5	11	-	0,72	-	0,94	0,72	-		

U x m². Unidades Wood x m². As células que estão sem os respectivos valores correspondem aos óbitos.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance Of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-9.
2. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, et al. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2010;13:26-34.
3. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241-7.
4. Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J. et al: Congenital heart disease. In: Libby P, Bonow R, Mann D, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular disease*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007.
5. Hoffman JI. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24:141-5.
6. Lopes AA, Barreto AC, Moreira VM, et al. Cardiopatias congênitas com comunicações intra ou extra-cardíacas no paciente pediátrico. In: Fuster V, Khalil Filho R, Albuquerque CP. *Medicina cardiovascular – reduzindo impacto das doenças*. 1^a ed. São Paulo: Atheneu; 2016. 2 volumes.
7. Beghetti M, Tissot C. Pulmonary hypertension in congenital shunts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1179-93.

8. van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: translational opportunities to study the reversibility of pulmonary vascular disease. *Eur Heart J*. 2017;38(26):2034-41.
9. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. A pulmonary arterial hypertension in paediatric and adults patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*. 2009;18(113):154-61.
10. Steele PM, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease – long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1987; 76(5):1037-42.
11. Vogel M, Berger F, Kramer A, et al. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1999;82(1):30-3.
12. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137 (6 Suppl): 52S-61S.
13. Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after Repair of congenital heart defects. *Circulation*. 1984;69(4):655-67.
14. Lopes AA. Pre-operative pulmonary hypertension in congenital heart disease and aspects of Eisenmenger's syndrome in children. In: Beghetti M, et al. *Pediatr Pulm Hypertension*. 1^a ed. Munich: Elsevier, 2011. p. 187-207.

15. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from Congenital Heart Disease and Pediatric Taskforces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ.* 2014;4(2):330-41.
16. Sanders SP, Yeager S, Williams RG. Measurement of systemic and pulmonary blood flow and Qp/Qs ratio using Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1983;51:952-6.
17. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods of obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: Snider AR, Gersony RA, Serwer GA, Ritter SB. (eds). *Echocardiography in Pediatric Heart Disease.* 2nd ed. Missouri: Mosby; 1997. p.133-234.
18. Lopes AA, O'Leary P. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young.* 2009; 19(E-Suppl. 1): 8-12.
19. Beghetti M, Galiè N, Bonnet D. Can "inoperable" congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality? *Congenit Heart Dis.* 2012;7(1):3-11.
20. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
21. Lindahl SG. Oxygen consumption and carbon dioxide elimination in infants and children during anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth.* 1989;62(1):70-6.

22. LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res.* 1970;4:23-30.
23. Wilkinson JL. Congenital heart disease. Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart.* 2001;85:113-20.
24. Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al. Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP Test 1). The INOP Test study group. *Circulation.* 2002;106 (suppl. I): I76-I81.
25. Lopes AA, Miranda RA, Gonçalves RC, et al. A computer-based matrix for rapid calculation of pulmonary hemodynamic parameters in congenital heart disease. *Ann Thorac Med.* 2009;4(3):124-7.
26. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement of the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016;102:ii23-ii29.
27. Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 71(5):665-70.
28. Myers PO, Tissot C, Beghetti M. Assessment of operability of patients with pulmonary arterial hypertension associated with heart disease. Do we have the good tools to predict success? *Circ J.* 2014; 78(1):4-11.
29. Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2 Suppl.):S57-S69.

30. Cerro MJ, Moledina S, Haworth SG, et al. Cardiac catheterization in children with pulmonary hypertensive vascular disease: consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute, Pediatric and Congenital Heart Disease Task Force. *Pulm Circ.* 2016; 6(1):118-25.
31. Atz AM, Adatia I, Lock JE, et al. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):813-9.
32. Cannon BC, Feltes TF, Fraley JK, et al. Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension: factors related to nitric oxide response. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(5):565-9.
33. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1986;89(4):497-503.
34. Lock JE, Einzig S, Bass JL, et al. The pulmonary vascular response to oxygen and its influence on operative results in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol.* 1982;3(1):41-6.
35. Kannan BR, Sivasankaran S, Tharakan JA, et al. Long-term outcome of patients operated for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance. *Indian Heart J* 2003;55(2):161-6.
36. Bush A, Busst C, Booth K, et al. Does prostacyclin enhance the selective pulmonary vasodilator effect of oxygen in children with congenital heart disease? *Circulation.* 1986;74(1):135-44.
37. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation.* 2001;103(4):544-8.

38. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, et al. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(1):98-104.
39. Apitz C, Reyes JT, Holtby H, et al. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):1456-62.
40. Oliveira EC, Ribeiro ALP, Amaral CFS. Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: a head-to-head comparison with inhaled nitric oxide. *Respir Med.* 2010;104(4):606-11.
41. Singh R, Choudhury M, Saxena A, et al. Inhaled nitroglycerin versus inhaled milrinone in children with congenital heart disease suffering from pulmonary artery hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(5):797-801.
42. Xiang-Rong Z, Zhang R, Xin J, et al. Usefulness of intravenous adenosine in idiopathic pulmonary arterial hypertension as a screening agent for identifying long-term responders to calcium channel blockers. *Am J Cardiol.* 2012;109(12):1801-6.
43. Maron BA, Bhatt DL, Nykiel M, et al. Protocol for vasoreactivity testing with epoprostenol in pulmonary hypertension. *Crit Pathw Cardiol.* 2012;11(1):40-2.
44. Takatsuki S, Parker DK, Doran AK, et al. Acute pulmonary vasodilator testing with inhaled treprostinil in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(4):1006-12.

-
45. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958;18(4 Part 1):533-47.
46. Aiello VD, Canzian M. Histopathology images of pulmonary vascular disease: part 1. *PVRI Review*. 2009;1(1):34-8.
47. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1978;58(6):1107-22.
48. Koslik-Feldman R, Hansmann G, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102 Suppl 2:ii42-8.
49. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analyses of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112(6):1600-9.
50. Lopes AA. Pulmonary hypertension secondary to congenital systemic-to-pulmonary (left-to-right) shunts. In: Yuan JX-J, Garcia JGN, Hales CA, Rich S, Archer SL, Wes JB. (eds). *Textbook of Pulmonary Vascular Disease*. 1st edition. New York: Springer Science + Business Media, 2011. p. 1139-1151.
51. Gan HL, Zhang JQ, Zhou QW, et al. Patients with congenital systemic-to-pulmonary shunts and increased pulmonary vascular resistance. *PLoS One*. 2014;9(1):e83976.

-
52. Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Draulans-Noe Y. Reversibility of plexogenic pulmonary arteriopathy following banding of the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87(6):876-86.
53. Shimoda LA, Laurie SS. Vascular remodeling in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(3):297-309.
54. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med.* 2008;23(5):329-34.
55. Adatia I, Beghetti M. Immediate postoperative care. *Cardiol Young.* 2009;19 (E-Suppl.1):23-7.
56. Adatia I, Beghetti M. Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009;19(4):315-9.
57. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, et al. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):71-7.
58. Uhm JY, Jhang WK, Park JJ, et al. Postoperative use of sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(4):515-20.
59. Fraise A, Butrous G, Taylor MB, et al. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):502-9.

60. Palma G, Giordano R, Russolillo V, et al. Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):238-42.
61. Xu Z, Zhu L, Liu X, et al. Iloprost for children with pulmonary hypertension after surgery to correct congenital heart disease. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(6):588-95.
62. Frost AE, Quiñones MA, Zoghbi WA, et al. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(4):501-3.
63. Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, et al. Atrial septal defect closure in a patient with “irreversible” pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiol*. 2006;110(1):104-7.
64. Ussia GP, Mulè M, Caruso E, et al. Combined endothelin receptor antagonist and transcatheter interventional therapy of patent ductus arteriosus with severe pulmonary artery hypertension. *Int J Cardiol*. 2007;116(3):427-9.
65. Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, et al. Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after long-term sildenafil therapy. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(5):1629-30.
66. Hirabayashi A, Miyaji K, Akagi T. Continuous epoprostenol therapy and septal defect closure in a patient with severe pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(5):688-91.

67. Hoetzenecker K, Ankersmit HJ, Bonderman D, et al. Atrial septal defect repair after a 10-month treatment with bosentan in a patient with severe pulmonary arterial hypertension: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(3):760-1.
68. Gatzoulis MA, Giannakoulas G. Sinus venosus atrial septal defect in a 31-year-old female patient: a case for surgical repair. *Eur Respir Rev.* 2010;19(118):340-4.
69. Beghetti M, Galiè N, Bonnet D. Can “inoperable” congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or Reality? *Congenit Heart Dis.* 2012;7(1):3-11.
70. Bossone E, D’Andrea A, D’Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(1):1-14.
71. Hosseinpour AR, Perez MH, Longchamp D, et al. Age is not a good predictor of irreversibility of pulmonary hypertension in congenital cardiac malformations with left-to-right shunt. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(2):210-6.
72. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation.* 2009;119(3):374-81.
73. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, et al. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(5):657-62.
74. Huang L, Li L, Hu E, et al. Potential biomarkers and targets in reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease: an explorative study. *Pulm Circ.* 2018;8(2):2045893218755987.

75. Choe KO, Cho BK, Choi BW, et al. Histologic changes of pulmonary arteries in congenital heart disease with left-to-right shunt (part 1): correlated with preoperative pulmonary hemodynamics. Emphasizing the significance of pulmonary arterial concentration. *Yonsei Med J.* 2002;43(1): 73-81.
76. Jiang BH, Maruyama J, Yokochi A, et al. Correlation of inhaled nitric oxide induced reduction of pulmonary artery pressure and vascular changes. *Eur Respir J.* 2002;20(1):52-8.
77. Wauthy P, Abdel Kafi S, Mooi WJ, et al. Inhaled nitric oxide versus prostacyclin in chronic shunt-induced pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1434-41.
78. Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(20):2551-69.
79. Zijlstra WM, Elmasry O, Peplinkhuizen S, et al. Pulmonary arterial hypertension in children after neonatal arterial switch operation. *Heart.* 2017;103(16):1244-49.
80. Porayette P, van Amerom JF, Yoo SJ, et al. MRI shows limited mixing between systemic and pulmonary circulations in foetal transposition of the great arteries: a potential cause of in utero pulmonary vascular disease. *Cardiol Young.* 2015;25(4):737-44.
81. Karimi M, Kirshbom PM, Kopf GS, et al. Persistent pulmonary hypertension in a neonate with transposition of great arteries and intact ventricular septum: A case report and review of the literature. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015;6(3):462-5.
82. Chan E, Alejos J. Pulmonary hypertension in patients after repair of transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(2):161-4.

83. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009;95(4):312-7.
84. Ohashi N, Matsushima M, Maeda M, et al. Two-stage procedure for pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome with congenital heart disease. *Circ J*. 2006;70(11):1446-50.
85. O'Blenes SB, Fischer S, McIntyre B, et al. Hemodynamic unloading leads to regression of pulmonary vascular disease in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(2):279-89.
86. Abe K, Shinoda M, Tanaka M, et al. Haemodynamic unloading reverses occlusive vascular lesions in severe pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 2016;111(1):16-25.
87. Schäfer S, Ellinghaus P, Janssen W, et al. Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 does not prevent pressure-overload-induced right-ventricular remodelling. *Cardiovasc Res*. 2009;82(1): 30-9.