

CLAUDIA REGINA PINHEIRO DE CASTRO GRAU

**Análise ecocardiográfica evolutiva tardia da função
ventricular direita no pós-operatório da tetralogia de Fallot:
associação com alterações histopatológicas preexistentes
do miocárdio**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof. Dra. Vera Demarchi
Aiello

**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

Grau, Claudia Regina Pinheiro de Castro
Análise ecocardiográfica evolutiva tardia da
função ventricular direita no pós-operatório da
tetralogia de Fallot : associação com alterações
histopatológicas preexistentes do miocárdio /
Claudia Regina Pinheiro de Castro Grau. -- São
Paulo, 2018.

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

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Vera Demarchi Aiello.

Descritores: 1.Tetralogia de Fallot/cirurgia
2.Cardiopatas/congênito 3.Função ventricular
direita 4.Fibrose 5.Ecocardiograma tridimensional
6.Criança

USP/FM/DBD-080/18

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

*Ao meu esposo Renato Grau, amor da minha vida, agradeço e dedico os quatro anos deste trabalho a sua cumplicidade e compreensão, por ser o maior estimulador dos meus sonhos e minha verdadeira fonte de energia.
A você meu infinito amor.*

Aos meus filhos amados, Luiza que ilumina todos os dias da minha vida com sua meiguice e sorriso contagiante, e Pedro (“in memoriam”) nosso abençoado e eterno anjo, a verdadeira luz que nunca se apaga e guia meu caminho.

À minha amada e querida mãe, Sonia, melhor amiga, companheira incansável de todos os momentos, aquela que não apenas me deu a vida, mas que me ensinou os verdadeiros conceitos, e, com seu amor incondicional, acompanhou toda a minha trajetória.

*Ao meu amado pai, Airton (“in memoriam”), exemplo de superação e bondade, aquele que me ensinou a enfrentar a vida com honestidade, força, determinação e a nunca desistir.
Saudades!*

Aos meus irmãos Airton e Daniela, por fazerem parte da minha história, apoiando-me, sorrindo, vibrando e chorando nos momentos de tristeza, sempre unidos pelo maior sentimento da vida: o amor.

*Aos meus sogros Waldemar e Vera,
pelo carinho que sempre dispuseram.*

A meus queridos cunhados Renata, Nico, Cláudia e Eduardo, e sobrinhos amados Isa, Fê, Manu, Pati, Nini e Bela, por fazerem parte da minha família, trazendo muitas alegrias e muito amor, apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

À minha querida mestra Prof. Dra. Vera Demarchi Aiello: não tenho palavras para agradecer seu acolhimento, seu carinho e sua dedicação. Durante quatro anos, fui abençoada em tê-la como orientadora, perfeita nas suas colocações, incentivando e participando ativamente dos nossos momentos de glória, e acalmando meu coração naqueles mais difíceis. Estar ao seu lado e poder compartilhar da sua sabedoria foi um presente. Muito obrigada: senhora, minha “anja” e amiga do coração.

À Dra. Maria Cristina Abduch, a você, querida Cris, não existem palavras suficientes e significativas que me permitam agradecer a oportunidade de aprender e compartilhar todo o seu conhecimento. Seu apoio, incentivo, carinho e comprometimento foram fundamentais para minha trajetória. Com todo meu carinho, agradeço a você de coração.

À Dra. Maria Angélica Binotto, mentora deste projeto e a verdadeira incentivadora do meu doutorado.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior, pelo apoio, pela confiança, e pelo incentivo a este projeto e a minha carreira.

À minha amiga e irmã do coração, Glaucia Maria Penha Tavares, querida Glau, que sempre esteve ao meu lado nos momentos de glória deste projeto e na minha vida pessoal, nos momentos felizes e no mais doloroso.

À minha amiga e irmã do coração Renata Cassar, Re, presente sempre em todos os momentos: agradeço por sua amizade e carinho.

À minha querida amiga Renata Perazzo, Renatinha, companheira de todos os meus dias de trabalho no InCor e que torna a nossa pesada rotina em dias alegres. Muito obrigada por seu apoio e carinho.

Ao Prof. Dr. Antônio Augusto Lopes, amigo e grande incentivador do meu trabalho.

Ao Dr. João César Nunes Sbrano, que apoiou este projeto e autorizou minha dedicação.

A todos os médicos assistentes, residentes, equipe de enfermagem e funcionários do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração- HCFMUSP, pelo apoio durante estes quatro anos.

Às queridas funcionárias do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração – HCFMUSP, Telma Souza, Adriana Xavier e Cristiane Camargo Lima, pela disponibilidade em ajudar, pelo carinho e pelo apoio.

À Comissão de pós-graduação do Instituto do Coração- HCFMUSP, pela orientação e pelo estímulo oferecidos.

A todos meus amigos queridos que fazem parte da minha história que, com apoio e carinho no momento mais doloroso, incentivaram para que eu seguisse meu caminho.

A todos os pacientes e seus familiares, pela grande cooperação e confiança.

*“Minha filha, este é o dia mais triste e difícil da sua vida.
Chore, respire fundo, levante a cabeça e siga seu caminho que está
predestinado”.*

Airton Sebastião Pinheiro Castro, meu pai (*in memoriam*)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de *International 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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Disfunção ventricular direita na evolução pós-operatória da tetralogia de Fallot	3
1.2 Avaliação ecocardiográfica da função ventricular direita.....	7
1.3 As alterações histopatológicas do miocárdio na tetralogia de Fallot	13
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo primário	17
2.2 Objetivos secundários.....	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	19
3.1 Desenho do estudo.....	19
3.1.1 Critérios de inclusão.....	19
3.2 População estudada	20
3.3 Estudo ecocardiográfico transtorácico	21
3.3.1 Avaliação das lesões residuais no pós-operatório tardio.....	22
3.3.2 Avaliação da dimensão do ventrículo direito	24
3.3.3 Avaliação da função sistólica do ventrículo direito.....	24
<i>3.3.3.1 Parâmetros ecocardiográficos convencionais.....</i>	<i>25</i>
<i>3.3.3.2 Avaliação da deformação miocárdica do ventrículo direito</i>	<i>29</i>
3.3.4 Avaliação da função diastólica do ventrículo direito	30
3.3.5 Avaliação ecocardiográfica tridimensional do ventrículo direito..	34
3.4 Características histopatológicas do miocárdio do ventrículo direito	35
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38

5 RESULTADOS	40
5.1 População estudada	40
5.2 Análise histomorfométrica da fração de área de colágeno no miocárdio do ventrículo direito	41
5.3 Análise descritiva das lesões residuais no pós-operatório tardio... ..	42
5.4 Análise descritiva dos parâmetros ecocardiográficos na avaliação do ventrículo direito no pós-operatório tardio	42
5.5 Dimensão da cavidade ventricular direita no pós-operatório tardio	45
5.6 Avaliação ecocardiográfica da função sistólica do ventrículo direito no pós-operatório tardio	48
5.6.1 Parâmetros ecocardiográficos convencionais.....	48
5.6.2 Deformação miocárdica pela técnica do <i>Speckle Tracking</i> na evolução pós-operatória tardia.....	51
5.6.3 Avaliação ecocardiográfica tridimensional no pós-operatório tardio	52
5.7 Avaliação ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo direito no pós-operatório tardio	52
5.8 Insuficiência pulmonar e parâmetros ecocardiográficos da avaliação da função ventricular direita no pós-operatório tardio.....	56
5.9 Fração da área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e dimensões da cavidade ventricular direita.....	58
5.10 Área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e parâmetros ecocardiográficos da função ventricular direita na evolução pós-operatória tardia.....	58
5.11 Área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e a presença de lesão residual na evolução pós-operatória tardia.....	65
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Estudo ecocardiográfico no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot	70
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	84
8 CONCLUSÕES	86
9 ANEXOS	88
9.1 ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ..	88
9.2 ANEXO B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa	91
10 REFERÊNCIAS	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\beta 1$	fator de crescimento
A	pico de velocidade da onda de contração atrial
a'	pico de velocidade miocárdica diastólica tardia
AVI	aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica
CIV	comunicação interventricular
Diast	diástole
DP	desvio padrão
E	pico de velocidade da onda de enchimento diastólico precoce
E/A	relação entre o pico de velocidade de enchimento diastólico e o pico de velocidade de contração atrial
E/e'	relação entre o pico de velocidade de enchimento diastólico e a velocidade miocárdica diastólica precoce
e'	pico de velocidade miocárdica diastólica precoce
ETT 2D	ecocardiograma transtorácico bidimensional
ETT 3D	ecocardiograma transtorácico tridimensional
F	sexo feminino
FAC	variação fracional da área do ventrículo direito
GLS triv	<i>strain</i> no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico
GLS	<i>strain</i> longitudinal global sistólico
GLSRs	<i>strain rate</i> longitudinal global sistólico
H1F1A	fator indutor de hipóxia 1 α
IPM	índice de <i>performance</i> miocárdica
m	meses
M	sexo masculino
N	população estudada
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PHT	medida do tempo de meia pressão
PO	pós-operatório
PO1	pós-operatório em médio prazo, entre o trigésimo e nonagésimo dia

PO2	pós-operatória tardio, média noventa e seis meses
Preop	momento da internação, média três dias antes da cirurgia
S'	pico de velocidade miocárdica sistólica
Sist	sístole
SIV	septo ventricular
STE- 2D	<i>speckle tracking echocardiography</i> pelo modo bidimensional
STE	<i>speckle tracking echocardiography</i>
TAPSE	excursão sistólica do plano do anel da valva tricúspide em direção ao ápice
TCI	tempo de contração isovolumétrica
TDI	Doppler tecidual
TF	tetralogia de Fallot
TGFB1	fator mediador da fibrose
TP	tronco pulmonar
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	ventrículo direito
Vol AD	volume do átrio direito
VSVD	via de saída do ventrículo direito

LISTA DE SÍMBOLOS

>	maior
%	porcentagem
μm	micrômetros
<	menor
=	igual
≥	maior ou igual
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
cm/s²	centímetros por segundo quadrado
kg	quilograma
m²	metro quadrado
MHz	mega-hertz
ml/m²	milímetros por metro quadrado
mm	milímetro
mm/s	milímetros de segundo
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundo
ng/ml	nanograma por mililitro
pg/ml	picograma por mililitro
s	segundo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Medida da excursão sistólica do plano do anel tricúspide em direção ao ápice (TAPSE)25
- Figura 2** - Variação fracional da área (FAC) registrada pela diferença entre área diastólica final (DIAST) e a área sistólica final (SIST) dividida pela área diastólica final26
- Figura 3** - Curva espectral obtida pela análise do Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide. Análise do pico de velocidade da onda miocárdica sistólica (S').27
- Figura 4** - Curva espectral obtida pela análise do Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide. Análise da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI).28
- Figura 5** - Análise dos intervalos de tempo durante o ciclo cardíaco pelo Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide e cálculo do índice *de performance* miocárdica (Índice de Tei) = $a + b/b$; $a = \text{TCI} + \text{TRIV}$; $b = \text{duração da onda sistólica (S')}$29
- Figura 6** – Análise do *strain* longitudinal sistólico global do ventrículo direito e nos seis segmentos (basal, médio e apical) da parede livre e septo ventricular por meio da técnica do *speckle tracking*.30
- Figura 7** - Doppler pulsátil transvalvar tricúspide registrando o pico de velocidade da onda de enchimento diastólico precoce (E) e da onda de contração atrial (A).....31
- Figura 8** - Curva espectral obtida pela análise do Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide. Análise do pico da velocidade da onda miocárdica diastólica precoce (e') e tardia (a').32
- Figura 9** - Doppler pulsátil demonstrando o fluxo anterógrado diastólico pulmonar coincidente com a onda de contração atrial no tronco pulmonar33
- Figura 10** – Análise dos intervalos de tempo durante o ciclo cardíaco pelo Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide para o cálculo do tempo correspondente ao pico do TRIV utilizado para análise *off-line strain* no pico do TRIV34

Figura 11 – Reconstrução tridimensional do ventrículo direito	35
Figura 12 - Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno exemplificando área focal de intensa fibrose perimisial em vermelho	36

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Valores individuais da área diastólica final do ventrículo direito indexada para superfície corpórea em relação ao valor normal médio (linha contínua), e limites superior (+2DP) e inferior (-2DP) da literatura (linhas pontilhadas).....46
- Gráfico 2** – Valores individuais do volume diastólico final do ventrículo direito indexados para superfície corpórea em relação ao valor normal médio (linha contínua), e limites superior (+2DP) e inferior (-2DP) da literatura (linhas pontilhadas).....46
- Gráfico 3** – Valores individuais do volume sistólico final do ventrículo direito indexados para superfície corpórea em relação ao valor normal médio (linha contínua), e limites superior (+2DP) e inferior (-2DP) da literatura (linhas pontilhadas).....47
- Gráfico 4** – Correlação entre a área diastólica final pelo modo bidimensional (2D) e volume diastólico final pelo modo tridimensional (3D) indexados pela superfície corpórea47
- Gráfico 5** – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da velocidade miocárdica sistólica (S') do ventrículo direito avaliada pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e durante a evolução pós-operatória49
- Gráfico 6** – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e durante a evolução pós-operatória50
- Gráfico 7** - Cálculo do escore Z demonstrando a distribuição do valor do *strain* longitudinal sistólico global e regional em relação aos valores normais52
- Gráfico 8** – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e durante a evolução pós-operatória54
- Gráfico 9** – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da velocidade miocárdica diastólica tardia (a') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no momento pré-operatório e durante a evolução pós-operatória.55

- Gráfico 10** – Análise comparativa entre a área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e o valor da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') avaliada pelo Doppler tecidual no pós-operatório tardio.....61
- Gráfico 11** – Correlação entre a fração de área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e a velocidade diastólica precoce (e') no pós-operatório tardio.....61
- Gráfico 12** – Correlação entre a fração de área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e a relação E/e' no pós-operatório tardio.....63
- Gráfico 13** – Correlação entre o grau de fibrose intersticial miocárdica do ventrículo direito e o valor do *strain* sistólico no segmento médio do septo interventricular no pós-operatório tardio.....65

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Análise descritiva das características demográficas e clínica dos pacientes no pós-operatório tardio.40
- Tabela 2** - Técnica cirúrgica descrita para correção da tetralogia de Fallot na primeira fase do estudo41
- Tabela 3** - Análise descritiva da área de fibrose miocárdica na via de entrada do ventrículo direito (VD) em biopsias obtidas na primeira fase do estudo41
- Tabela 4** - Análise descritiva das lesões residuais no pós-operatório tardio.....42
- Tabela 5** - Análise descritiva das dimensões do ventrículo direito ao bidimensional no pós-operatório tardio.....43
- Tabela 6** - Análise descritiva dos parâmetros ecocardiográficos convencionais da função ventricular direita no pós-operatório tardio.....43
- Tabela 7** - Análise descritiva dos índices de deformação miocárdica do ventrículo direito pela técnica do *speckle tracking* no pós-operatório tardio.....44
- Tabela 8** - Análise descritiva da avaliação tridimensional dos volumes e da fração de ejeção do ventrículo direito no pós-operatório tardio.....44
- Tabela 9** – Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da velocidade miocárdica sistólica (S') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória49
- Tabela 10** – Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória.....50
- Tabela 11** – Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória.....54

Tabela 12	– Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da velocidade miocárdica diastólica tardia (a') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória.....	55
Tabela 13	- Análise descritiva do grau de insuficiência pulmonar categorizado no pós-operatório tardio	57
Tabela 14	- Insuficiência pulmonar categorizada e as variáveis ecocardiográficas da avaliação da função ventricular direita no pós-operatório tardio.....	57
Tabela 15	- Fração de área de fibrose miocárdica e parâmetros ecocardiográficos convencionais da função ventricular no pós-operatório tardio.....	59
Tabela 16	- Fração de área de fibrose miocárdica e parâmetros ecocardiográficos da deformação miocárdica no pós-operatório tardio.....	60
Tabela 17	– Análise comparativa entre a área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e o valor da relação E/e' no ventrículo direito no pós-operatório tardio.....	62
Tabela 18	- Coeficiente de correlação de Pearson entre a fibrose miocárdica e as variáveis ecocardiográficas convencionais da avaliação da função ventricular direita no pós-operatório tardio	63
Tabela 19	- Coeficiente de correlação de Pearson entre a fibrose miocárdica intersticial do ventrículo direito, e parâmetros de deformação miocárdica global e regional	64
Tabela 20	- Área de fibrose miocárdica no ventrículo direito e grau de insuficiência pulmonar	66

RESUMO

Grau CRPC. *Análise ecocardiográfica evolutiva tardia da função ventricular direita no pós-operatório da tetralogia de Fallot: associação com alterações histopatológicas preexistentes do miocárdio* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Previamente, demonstramos que o remodelamento histológico do miocárdio à época da correção da tetralogia de Fallot (TF) influenciou na função do ventrículo direito (VD) no pós-operatório (PO) precoce. O impacto da fibrose miocárdica na função ventricular no PO tardio ainda é desconhecido. O objetivo deste estudo foi avaliar ecocardiograficamente na mesma coorte de pacientes a função do VD no PO tardio, comparando com dados anteriormente obtidos por ecocardiografia convencional e morfometria miocárdica. **Métodos:** Estudamos 20 pacientes no PO da TF (tempo de seguimento = $96,6 \pm 13,3$ meses), 15 homens (75%), idade média no PO tardio (PO2) $128,3 \pm 25,7$ meses. As velocidades miocárdicas do VD diastólica precoce (e'), tardia (a') e sistólica (S') foram avaliadas pelo Doppler tecidual no pré-operatório, três dias após a cirurgia, entre 30°-90° dia e no PO2. Parâmetros convencionais, como a excursão sistólica do anel da valva tricúspide (TAPSE), variação fracional da área (FAC), volume do átrio direito indexado, pico da velocidade de enchimento diastólico precoce (E) do fluxo transvalvar tricúspide e da deformação miocárdica global e regional, *strain* longitudinal sistólico (GLS), *strain rate* sistólico (GLSRs) e o *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (GLS_{TRIV}), foram analisados apenas no PO2. Também, nesta fase, realizamos a análise tridimensional da fração de ejeção, e dos volumes diastólico e sistólico finais do VD. **Resultados:** A velocidade a' diminuiu nas avaliações iniciais e persistiu anormal no PO2 (RM ANOVA $p < 0,001$). Houve correlação negativa significativa entre a velocidade e' no PO2 e a fração de área de fibrose miocárdica (FIBR) ($p = 0,02$; $r = -0,54$), e correlação positiva entre FIBR e a relação E/e' ($p = 0,0002$; $r = 0,787$). No PO2, o TAPSE ($1,50 \pm 0,19$ cm) foi reduzido e FAC normal ($47,51 \pm 7,56\%$). O valor do GLS global foi $18,48 \pm 2,97\%$, com Z score < -2 em 16 pacientes e diferiu regionalmente no segmento médio do septo (Z score < -2 em 5 pacientes) e no segmento médio da parede lateral (Z score < -2 em 1 paciente). Houve correlação negativa entre FIBR e GLS no segmento médio septal ($p = 0,0376$; $r = -0,493$), entretanto sem influência no GLS global. No PO2, a insuficiência pulmonar residual foi moderada ou acentuada em 15 pac (75%), sem diferença quanto à FIBR miocárdica em relação ao grau leve ($p = 0,58$). Estavam aumentados os volumes indexados: diastólico final médio ($89,5 \pm 34,3$ ml/m²; Z score >2 DP em 12 pacientes) e sistólico ($40,6 \pm 9,1$ ml/m²; Z score >2 DP em 14 pacientes). A fração de ejeção média foi normal $51,8 \pm 6,9\%$ e não houve correlação com a FIBR. **Conclusões:** A avaliação ecocardiográfica tardia identificou alterações evolutivas e

adaptativas das funções sistólica e diastólica do VD, com função sistólica preservada e função diastólica anormal e associada ao grau de FIBR avaliado em amostras operatórias; o estudo da deformação miocárdica revelou alterações globais e regionais, possivelmente relacionadas à arquitetura do miocárdio nessa malformação e às adaptações decorrentes da interposição de retalhos e suturas cirúrgicas; a avaliação pelo modo tridimensional correlacionou-se positivamente com as medidas obtidas no modo bidimensional; a insuficiência pulmonar foi lesão residual altamente prevalente.

Descritores: tetralogia de Fallot/cirurgia; cardiopatias/congênito; função ventricular direita; fibrose; ecocardiograma tridimensional; criança

ABSTRACT

Grau CRPC. *Late evolutive echocardiographic analysis of the right ventricular function in the postoperative of tetralogy of Fallot: association with preexistent histopathological changes in the myocardium* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: We have previously demonstrated that the myocardial remodeling at the time of corrective surgery in tetralogy of Fallot (TF) patients influenced the right ventricular (RV) function in the early post-operative period (PO). The impact of myocardial fibrosis in late follow up (LFU) has not been investigated so far. Our objective was to analyze in the same cohort of patients in LFU, the RV function, comparing the obtained results with echocardiographic data from the early PO and with myocardial morphometry.

Methods: 20 patients in the late FLU of TF correction were studied (time of follow up = 96.6 ± 13.3 months), 15 men (75%), mean age at LFU 128.3 ± 25.7 months. The early (e') and late (a') diastolic and the systolic (S') myocardial velocities were evaluated through tissue Doppler in the pre-operative period, three days after surgery, between the 30°-90° days and in LFU. We analyzed conventional echocardiographic parameters like the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), the fractional area change (FAC), the indexed right atrial volume, the peak early diastolic filling velocity (E) and of myocardial deformation: global longitudinal strain (GLS), global longitudinal systolic strain rate (GLSRs) and global longitudinal strain at the peak of the isovolumetric relaxation time (GLS_{TRIV}) in the LFU. Also in LFU we analyzed by tridimensional echocardiography the ejection fraction and the final RV diastolic and systolic volumes. **Results:** The a' velocity decreased in the initial evaluations and persisted abnormal in LFU (RM ANOVA, $p < 0.001$). There was a significant and negative correlation between e' in LFU and the area fraction of myocardial fibrosis (FIBR) ($p = 0.02$; $r = -0.54$) and a positive correlation between FIBR and E/e' ratio ($p = 0.0002$; $r = 0.787$). In the LFU TAPSE decreased (1.50 ± 0.19 cm) and FAC was normal ($47.51 \pm 7.56\%$). The GLS value was $18.48 \pm 2.97\%$, with Z score < -2 SD in 16 patients, and was significantly different in the mid ventricular septum (Z score < -2 in 5 patients) and in the mid segment of the lateral wall (Z score < -2 in 1 patient). There was a negative correlation between FIBR and GLS in the mid ventricular segment of the septum ($p = 0.0376$; $r = -0.493$), however without influence in GLS. In LFU pulmonary regurgitation was considered moderate or severe in 15 patients (75%), with no difference relative to the group with mild regurgitation regarding FIBR ($p = 0.58$). The final indexed RV volumes were increased: diastolic (89.5 ± 34.3 ml/m²; Z score > 2 SD in 12 patients) and systolic (40.6 ± 9.1 ml/m²; Z score > 2 SD in 14 patients). The mean RV ejection fraction was normal ($51.8 \pm 6.9\%$), and did not correlate with FIBR. **Conclusions:** The LFU echocardiographic evaluation identified evolutive and adaptative

alterations in RV function, with preserved systolic and abnormal diastolic function, associated with the degree of FIBR assessed in myocardial samples; the study of myocardial deformation indexes revealed regional and global alterations, possibly related to the abnormal myocardial architecture specific for the cardiac malformation and/or to post-surgical adaptation to patches and sutures; the tridimensional echocardiography data correlated positively with those obtained through bidimensional echo; pulmonary regurgitation was a highly prevalent residual lesion.

Descriptors: tetralogy of Fallot/surgery; heart diseases/congenital; ventricular function, right; fibrosis; echocardiography, three-dimensional; child

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A tetralogia de Fallot (TF) é a má formação cardíaca congênita cianogênica mais comum e apresenta uma incidência de 4 em cada 10.000 nascidos vivos.¹

A principal característica morfológica é o desvio anterior do septo infundibular, resultando em estenose subpulmonar e na dextroposição da aorta, ambas em graus variados, comunicação interventricular perimembranosa de via da saída, além da hipertrofia concêntrica do ventrículo direito.²

A maior acurácia no diagnóstico e manejo das cardiopatias congênitas contribuiu para maior sobrevida das crianças portadoras da tetralogia de Fallot. Estudos realizados na última década mostram taxa de sobrevida superior a 98% nas crianças submetidas à correção cirúrgica, geralmente indicada no primeiro ano de vida³, e sobrevida em longo prazo em torno 90%.⁴ Entretanto, na evolução pós-operatória tardia, há riscos de complicações relacionadas, principalmente, aos efeitos nocivos da presença de lesões residuais.⁵

A correção cirúrgica anatômica da tetralogia de Fallot foi, primeiramente, descrita por Lillehei, em 1955; e consistiu no fechamento da comunicação interventricular e da ressecção de bandas musculares septais e parietais por meio de uma ampla ventriculotomia.⁶ Em 1976, Edmunds introduziu a abordagem transatrial para o fechamento da comunicação interventricular, levando a mudanças na estratégia cirúrgica.⁷ Nas duas décadas que se seguiram, a intervenção cirúrgica foi considerada curativa, já que as consequências da interposição do retalho na junção entre o tronco pulmonar e a via de saída do ventrículo direito, também chamado retalho “transanular”, e da ventriculotomia para o fechamento da comunicação interventricular não eram consideradas relevantes. Além disso, uma vez que a mortalidade cirúrgica era maior na presença de estenoses residuais significativas, foi

prática comum a realização de amplas ampliações da via de saída do ventrículo direito, deixando gradientes residuais mínimos.

A partir da década 90, a abordagem cirúrgica passou a ser questionada, ficando clara a influência dos defeitos residuais na evolução pós-operatória. A abordagem da obstrução da via de saída do ventrículo direito e da valva pulmonar, por meio da interposição do retalho na junção entre o tronco pulmonar e a via de saída do ventrículo direito (referida comumente na literatura como inserção de retalho transanular) e abertura da valva levam à insuficiência pulmonar, comprometendo a evolução pós-operatória e, conseqüente, o aumento da morbidade e mortalidade em longo prazo.⁸

Atualmente, a intervenção cirúrgica é realizada com hipotermia profunda, parada circulatória total e circulação extracorpórea, realizando o fechamento da comunicação interventricular com retalho cirúrgico de pericárdio bovino, ressecção das bandas musculares da região infundibular e comissurotomia pulmonar. Nos pacientes com anatomia desfavorável, ainda é necessária a realização de ventriculotomia direita, abertura do tronco pulmonar na sua junção com a via de saída do ventrículo direito, ampliação da via de saída com retalho de pericárdio bovino e o implante de uma valva monocúspide, homoenxerto valvar ou um tubo para compor a valva pulmonar.

1.1 Disfunção ventricular direita na evolução pós-operatória da tetralogia de Fallot

A disfunção ventricular direita é um fator determinante na evolução em longo prazo da correção da tetralogia de Fallot e sua etiologia é multifatorial. A idade da correção, técnica cirúrgica e presença de lesões residuais são fatores relacionados à presença da disfunção. A influência dos aspectos histopatológicos do miocárdio pré-existente à correção tem sido evidenciada como fatores que contribuem para disfunção sistólica e diastólica no pós-operatório.^{9,10} Estudo recente demonstrou, também, a contribuição de fator genético na etiologia da disfunção ventricular.¹¹

A relação da disfunção ventricular com a idade à época da cirurgia tem sido objeto de estudo de alguns autores. Munkhammar e colaboradores¹² observaram que pacientes operados mais tardiamente apresentavam disfunção diastólica do ventrículo direito com mais frequência. Xie e colaboradores¹⁰ estudaram os efeitos do remodelamento miocárdico pré-operatório na função ventricular após a correção cirúrgica e demonstraram que, no grupo de crianças com idade superior a doze meses, os efeitos do remodelamento na função ventricular sistólica e diastólica foram mais pronunciados. Chowdhury e colaboradores¹³ demonstram que a influência das alterações histopatológicas do miocárdio pré-existente é mais evidente nos pacientes mais velhos, apresentando maior risco de disfunção ventricular.

A presença de lesões residuais, principalmente a obstrução na via de saída do ventrículo direito e a insuficiência pulmonar, é frequente e pode comprometer a evolução pós-operatória, levando à deterioração da função ventricular direita, além ser causa frequente de indicação da reintervenção.

O retalho cirúrgico amplo na via de saída do ventrículo direito leva à cicatriz tecidual, ausência de contratilidade desta região e dilatação de grau variável, podendo tornar-se aneurismática.¹⁴ A ausência de contratilidade da via de saída é um fator que contribuiu com a disfunção sistólica, já que essa é responsável por, aproximadamente, 20% do volume sanguíneo ejetado. A obstrução residual na via de saída do ventrículo direito é uma das principais causas de reoperação, podendo comprometer a evolução pós-operatória, causando ou piorando a disfunção ventricular.¹⁵

A insuficiência pulmonar é a lesão residual que tem merecido atenção especial, seja por sua frequência, incidindo em 50-90% dos casos em graus variáveis, seja por sua consequência. Sua etiologia está relacionada à técnica cirúrgica, presença de retalho cirúrgico na junção entre o tronco pulmonar e a via de saída do ventrículo direito, abertura da valva pulmonar e/ou interposição de monocúspide para compor a valva pulmonar. Na evolução pós-operatória, a insuficiência pulmonar de grau acentuado leva à dilatação progressiva do ventrículo direito, disfunção sistólica, arritmias ventriculares e maior risco de morte súbita.^{5,16} Outra consequência relacionada à sobrecarga

volumétrica crônica sobre o ventrículo direito é a dilatação do anel da valva tricúspide, alteração na geometria dos músculos papilares, causando insuficiência de grau variável, contribuindo para dilatação do átrio direito e maior risco de arritmias atriais.¹⁷

A presença de disfunção sistólica secundária à insuficiência pulmonar crônica está estabelecida, porém a decisão clínica do momento exato para a indicação da reabordagem da valva pulmonar com disfunção é ainda um desafio. O comprometimento da função sistólica secundária à sobrecarga crônica de volume pode ser irreversível.¹⁶ Este fato tem estimulado cada vez mais a realização de estudos com o objetivo de identificar parâmetros diagnósticos de avaliação da função sistólica que possam auxiliar na identificação precoce da disfunção. Por meio de parâmetros ecocardiográficos, por exemplo, Frigiola e colaboradores¹⁸ avaliaram a função sistólica do ventrículo direito em pacientes adultos, com insuficiência pulmonar residual após 3,5 anos da correção da tetralogia de Fallot, detectando disfunção sistólica no grupo com insuficiência acentuada, evidenciada pela redução da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (índice de avaliação contrátil), obtido por meio do Doppler tecidual. Na última década, a inclusão de índices da deformação miocárdica na avaliação funcional do ventrículo direito tem contribuído para detecção precoce de mudanças na função ventricular. Eyskens e colaboradores¹⁹ demonstraram redução da deformação miocárdica longitudinal (*strain* sistólico) e da velocidade de deformação (*strain rate* sistólico) em todos os segmentos da parede livre do ventrículo direito, em crianças com insuficiência pulmonar significativa, evidenciando o efeito nocivo da sobrecarga volumétrica na função ventricular direita.

A disfunção diastólica é outro fator que influencia a evolução dos pacientes após a correção da tetralogia de Fallot, podendo estar presente desde os primeiros dias de pós-operatório.

A fisiologia restritiva é caracterizada pela presença do fluxo diastólico anterógrado no tronco pulmonar por meio do Doppler pulsátil e é consequente à redução da complacência do ventrículo direito, sendo considerada um

parâmetro ecocardiográfico clássico para identificação da disfunção diastólica. A presença da fisiologia restritiva, nos primeiros dias de pós-operatório, associa-se a uma maior instabilidade hemodinâmica, necessidade de drogas vasoativas e tempo de ventilação mecânica pulmonar mais prolongado.²⁰ Suas consequências na evolução pós-operatória em médio e longo prazo têm sido objeto de discussão há várias décadas. Gatzoulis e colaboradores²¹ demonstraram que adultos com fisiologia restritiva na evolução tardia tinham área cardíaca normal e melhor desempenho no teste de esforço. Por outro lado, Helbing e colaboradores²² não detectaram diferenças significativas na dimensão do ventrículo direito, fração de ejeção e grau de insuficiência pulmonar em jovens com fisiologia restritiva, porém estes pacientes apresentaram um pior desempenho ao exercício. Samyn e colaboradores²³ observaram insuficiência pulmonar acentuada e aumento do volume diastólico final do ventrículo direito em crianças e adultos jovens com fisiologia restritiva, entretanto, essa não influenciou a capacidade funcional durante o exercício. Apesar dos achados descritos não serem absolutamente concordantes, a impressão é que, nos pacientes com fisiologia restritiva, a capacidade funcional parece estar mais preservada.

Portanto, não há dúvida em relação à importância da avaliação da função do ventrículo direito no pós-operatório da tetralogia de Fallot, considerando que a detecção precoce da disfunção contribui no manejo clínico e na difícil decisão do momento adequado para a indicação da reintervenção hemodinâmica e/ou cirúrgica na evolução.

A maioria das publicações a respeito da avaliação da função ventricular após a correção cirúrgica da tetralogia de Fallot é de estudos de coorte, incluindo, principalmente, pacientes adultos em evolução tardia. Faltam estudos evolutivos a esse respeito, incluindo a avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo direito na faixa etária pediátrica.

1.2 Avaliação ecocardiográfica da função ventricular direita

A avaliação da função e dimensão do ventrículo direito pelo estudo ecocardiográfico é um desafio. A geometria complexa, ao contrário do aspecto elipsoide do ventrículo esquerdo, limita sua visualização em um único plano, gerando restrições quanto à utilização de algoritmos geométricos simplificados para análise funcional.²⁴ As fibras miocárdicas estão distribuídas em duas camadas, as superficiais oblíquas e as profundas longitudinais, mas o encurtamento longitudinal é dominante e fornece a maior contribuição para a sístole.²⁵ Outros fatores que interferem na sua avaliação são a presença de trabéculas exuberantes que dificultam o delineamento adequado da cavidade ventricular, a dependência das condições de carga e a interdependência ventricular.

A ressonância nuclear magnética é o método diagnóstico padrão-ouro indicado para avaliação da função sistólica, quantificação dos volumes ventriculares, porém essa apresenta limitações relacionadas à acessibilidade e ao custo, principalmente em centros localizados em países em desenvolvimento.^{26,27} Portanto, atualmente, a ecocardiografia é, ainda, o método diagnóstico mais utilizado na prática clínica diária.

Os avanços nos estudos das diversas modalidades ecocardiográficas têm contribuído para uma avaliação mais acurada do ventrículo direito.

No que diz respeito à avaliação da função sistólica, é importante ressaltar que deve ser realizada se associando à avaliação qualitativa a múltiplos parâmetros de avaliação quantitativa sempre que possível.

A análise qualitativa é realizada com frequência na prática diária, principalmente em condições nas quais a quantitativa está prejudicada, entretanto, apresenta uma grande variabilidade inter-observador e intraobservador. Com objetivo de melhorar a acurácia da sua avaliação, as últimas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{28,29} sugeriram que essa seja realizada por meio de múltiplos planos ecocardiográficos.

Em relação à análise quantitativa da função sistólica, a Sociedade Americana de Ecocardiografia^{28,29} recomenda que seja realizada associando todas as modalidades ecocardiográficas disponíveis, modo mono e bidimensional, Doppler pulsátil e tecidual, além das técnicas avançadas, como a avaliação da deformação miocárdica e tridimensional. Os principais parâmetros convencionais envolvidos na avaliação são descritos a seguir.

A quantificação da excursão sistólica do plano do anel da valva tricúspide em direção ao ápice (TAPSE) é um método que está baseado no principal mecanismo da contração ventricular direita que ocorre por meio da tração das fibras miocárdicas longitudinais em direção à via de saída. É pouco influenciado pela geometria ventricular, sofre influência do ângulo do transdutor, da idade e da superfície corpórea.²⁸ Os valores normais na faixa etária estão disponíveis na literatura.³⁰ Sua aplicabilidade é demonstrada, por exemplo, em pacientes portadores de hipertensão pulmonar com boa correlação com outros índices de função sistólica.³¹ Entretanto, na evolução pós-operatória da tetralogia de Fallot, seu valor deve ser interpretado com cautela, tendo em vista que sofre influência da pericardiotomia e de alterações significativas nas condições de carga.³² Morcos e colaboradores³³ mostraram correlação fraca do TAPSE com a fração de ejeção obtida por meio da ressonância nuclear magnética no pós-operatório da tetralogia de Fallot, enquanto Koestenberger e colaboradores, em um outro estudo realizado em crianças no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot, evidenciaram correlação razoável entre o TAPSE e a fração de ejeção também avaliada pela ressonância nuclear magnética.³⁴

A variação fracional da área do ventrículo direito (FAC) é um parâmetro obtido pela imagem bidimensional, tracejando a planimetria da área da cavidade ventricular direita em diástole e sístole final, fornece uma estimativa da função sistólica global e apresenta correlação positiva com a fração de ejeção avaliada pela ressonância.³⁵ O valor da FAC tem sido considerado um índice mais sensível para avaliação da função no pós-operatório, em adultos e na faixa etária pediátrica, pois não sofre influência da pericardiotomia, de

alterações no padrão de contratilidade³⁶ e parece não alterar com idade, peso e superfície corpórea. O valor normal de referência é superior a 35%.^{28,29}

O Doppler tecidual (TDI) é uma modalidade que permite a avaliação regional da função ventricular direita, apresenta a desvantagem da dependência do ângulo do transdutor e das condições de carga, mas tem se mostrado promissor na avaliação funcional do ventrículo direito. A medida da velocidade miocárdica sistólica (S') é um índice que apresenta uma boa acurácia para avaliação da função sistólica e com valores normais de referência estabelecidos para adultos e na faixa etária pediátrica.^{28,37} Outro índice obtido pelo Doppler é a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) que é um índice de avaliação da função contrátil com a vantagem de ser relativamente independente das mudanças agudas nas condições de carga, porém tem a desvantagem da dependência do ângulo do transdutor.³⁸ Estudos mostram¹⁸ a redução da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica na evolução pós-operatória da tetralogia de Fallot. Toyono e colaboradores³⁹ observaram correlação negativa entre a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica e o grau acentuado da insuficiência pulmonar em crianças no pós-operatório da tetralogia de Fallot, evidenciando a influência negativa da insuficiência pulmonar na função sistólica. A redução deste mesmo índice foi evidenciada em um grupo de crianças, na evolução pós-operatória em médio prazo (30-90 dias) no estudo de Farah e colaboradores⁹, demonstrando que houve comprometimento da função sistólica neste período. Outro dado importante do estudo foi o achado da correlação linear negativa entre o diâmetro do cardiomiócito avaliado em biópsias do ventrículo direito obtidas durante a cirurgia e a aceleração miocárdica isovolumétrica na evolução em médio prazo, demonstrando a relação entre o grau de hipertrofia do ventrículo direito e o comprometimento em médio prazo da função sistólica.⁹

O índice de *performance* miocárdica (IPM), índice de Tei, é um outro parâmetro avaliado por meio do Doppler tecidual, que permite a análise global da função sistólica e diastólica do ventrículo direito, é independente da geometria ventricular e relativamente dependente das condições de carga.

Valores elevados são indicativos de redução global da função ventricular direita.^{28,29}

Há pouco mais de uma década, foi introduzido na prática clínica o uso do *speckle tracking* (STE) por meio do ecocardiograma bidimensional (ETT 2D). Esta nova modalidade permite a análise global e regional da função miocárdica por meio da deformação (*strain*) e velocidade de deformação (*strain rate*) ao longo do ciclo cardíaco; a abordagem pode ser realizada nos três planos ortogonais e, em se tratando do ventrículo direito, é feita no plano longitudinal.⁴⁰ A técnica não depende da geometria ventricular nem do ângulo de incidência do ultrassom, e tem se mostrado um marcador mais sensível para detectar mudanças na função ventricular, assim como, uma melhor compreensão do remodelamento do ventrículo direito e das alterações de sua função. Estes parâmetros de deformação miocárdica apresentam boa correlação com a fração de ejeção do ventrículo direito obtida pela ressonância.⁴¹ Uma das vantagens do STE- 2D é permitir a análise do *strain* e *strain rate* longitudinal sistólico em cada segmento basal, médio e apical da parede livre do ventrículo direito e do septo ventricular. Estas informações têm contribuído para o melhor entendimento da função ventricular em várias condições, como na hipertensão pulmonar e na tetralogia de Fallot.⁴² Em adultos e crianças portadores de hipertensão pulmonar, a redução do valor do *strain* sistólico, principalmente no segmento apical do septo ventricular e em todos os segmentos da parede livre do ventrículo direito, mostra uma forte correlação com a dimensão, função do ventrículo direito e com a mortalidade, portanto, parâmetros regionais como preditores de morbidade e mortalidade.^{43,44}

O *strain* longitudinal sistólico global do ventrículo direito, no pós-operatório da tetralogia de Fallot, em crianças e adultos, é reduzido e parece preceder a redução da fração de ejeção.^{45,46} Kowalik e colaboradores⁴⁷ observaram o valor reduzido do *strain* longitudinal sistólico global no pós-operatório, e evidenciaram que os valores do *strain* no segmento médio da parede livre e apical do septo ventricular foram os maiores responsáveis pela redução do *strain* global, o que corrobora com a importância da inclusão e

avaliação de todos os segmentos da parede livre e septo ventricular na análise do *strain* global.

Os índices de deformação miocárdica (*strain* e *strain rate* longitudinal sistólico) têm auxiliado também na avaliação da função miocárdica após a reabordagem cirúrgica ou percutânea da valva pulmonar com disfunção. No estudo realizado por Kutty e colaboradores⁴⁸, os autores mostram uma melhora significativa nos valores dos parâmetros ecocardiográficos de avaliação global da função do ventrículo direito após a reabordagem da valva pulmonar, porém mostram que não houve modificação no valor do *strain* sistólico global em relação à avaliação pré-operatória, sugerindo, portanto, uma melhora relativa da função sistólica.

Os valores do *strain* e *strain rate* longitudinal sistólico pela técnica do STE-2D *podem* variar com a idade e tipo de “*software*” empregado. Os valores de referência para *strain* longitudinal global sistólico e *strain rate* longitudinal global sistólico em adultos foram recomendados nos dois últimos consensos realizados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.^{28,29} Levi e colaboradores⁴⁹ demonstraram, em uma revisão sistêmica e de meta-análise, os valores para o *strain* longitudinal sistólico global e segmentar, e *strain rate* longitudinal global na faixa etária pediátrica.

A ecocardiografia tridimensional (ETT 3D) é uma outra modalidade que tem contribuído para avaliação quantitativa dos volumes sistólico e diastólico do ventrículo direito, assim como, a estimativa da fração de ejeção²⁸, sendo uma alternativa prática, principalmente pela ausência de contraindicação e custo mais reduzido em relação à ressonância nuclear magnética. Esta técnica elimina a interferência geométrica e permite a reconstrução digital da superfície endocárdica do ventrículo direito, incluindo todos os seus segmentos. Vários estudos comparando os volumes ventriculares e a fração de ejeção obtida pela ressonância mostram uma boa correlação, com uma certa tendência do ecocardiograma tridimensional em subestimar os volumes.⁵⁰⁻⁵² Esta diferença é mais pronunciada quanto maior o grau de dilatação da cavidade ventricular. Os valores normais dos volumes e da fração de ejeção na população adulta foram sugeridos no último consenso da

Sociedade Americana de Ecocardiografia.²⁹ São ainda necessários mais estudos para estabelecer valores para a faixa etária pediátrica e aumentar a acurácia deste método para esta população, principalmente naquelas portadoras de cardiopatia congênita.

A avaliação da função diastólica do ventrículo direito é ainda um desafio para a ecocardiografia. A Sociedade Americana de Ecocardiografia^{28,29} recomenda para melhorar a acurácia da avaliação que esta seja realizada por meio da análise de vários parâmetros.

Na avaliação do padrão de fluxo na valva tricúspide por meio do Doppler pulsado, evidencia-se o pico da velocidade da onda de enchimento diastólico rápido (E), pico da velocidade da contração atrial (A), relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E. Esta avaliação deve ser realizada no final da expiração, durante um rápido período de apneia, ou avaliado durante cinco a sete batimentos cardíacos para minimizar os efeitos da interferência respiratória.⁵³

A avaliação da velocidade miocárdica diastólica precoce (e'), tardia (a') e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) é realizada por meio do Doppler tecidual no nível do anel da valva tricúspide. Samyn e colaboradores²³ observaram, em crianças no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot, disfunção diastólica aparente, representada pela redução nas velocidades miocárdicas diastólicas em relação aos indivíduos normais, achado este que também foi demonstrando em estudo realizado por Friedberg.⁵³ As últimas diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{28,29} sugerem que a relação E/e', a medida da área ou volume do átrio direito e o *strain rate* diastólico sejam índices ecocardiográficos promissores para sua avaliação.

A avaliação do *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) tem sido investigada como um parâmetro para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, permitindo a avaliação da deformação miocárdica na fase inicial da diástole. Estudos demonstraram que, na fase do relaxamento isovolumétrico, ocorre o encurtamento do endocárdio no sentido longitudinal para impulsionar a torção global e auxiliar enchimento na diástole

precoce.^{54,55} Até o nosso conhecimento, não há estudos sobre o *strain* no pico do TRIV para avaliação da função diastólica do ventrículo direito.

1.3 As alterações histopatológicas do miocárdio na tetralogia de Fallot

Embora o termo "remodelamento miocárdico" seja, algumas vezes, tomado como sinônimo de "dilatação cardíaca", seu conceito implica em uma série de alterações no tamanho, na forma e na função do coração que, histologicamente, correspondem à hipertrofia ou perda (por necrose ou apoptose) dos miócitos, alterações na quantidade de matriz extracelular (principalmente fibrose), e alterações na microvasculatura, como proliferação capilar.⁵⁶

O remodelamento miocárdico histológico tem sido estudado em diferentes cardiopatias congênitas, embora não extensamente, e a presença de fibrose miocárdica intersticial foi evidenciada em algumas patologias, como na atresia tricúspide^{57,58} e na tetralogia de Fallot.⁵⁹ Nas cardiopatias congênitas, quando se pensa em remodelamento miocárdico, deve-se considerar que é um processo em andamento desde a vida intrauterina, já que os defeitos estão presentes desde a morfogênese, acontecendo em paralelo ao processo de crescimento normal, o que o torna único e diferente do remodelamento em corações maduros.⁶⁰

Nos pacientes portadores de tetralogia de Fallot, os aspectos histopatológicos incluem hipertrofia do cardiomiócito, desarranjo de fibras, graus variados de fibrose, edema e alterações degenerativas.^{61,62} Lee e colaboradores⁶³, estudando a morfologia da superfície da região infundibular pulmonar por meio da microscopia eletrônica de varredura, mostraram a grande diversidade de alterações do miocárdio em pacientes portadores de tetralogia de Fallot, desde a hipertrofia e fibrose até a necrose.

O ventrículo direito na tetralogia de Fallot fica exposto à hipóxia crônica e sobrecarga de pressão durante a vida fetal e na infância até o momento da correção. O mediador gênico cardíaco de adaptação à hipóxia é denominado

HIF1A (fator indutor de hipóxia 1 α). Em situações de hipóxia aguda, HIF1A é cardioprotetor em virtude de sua capacidade de induzir genes angiogênicos, metabólicos e eritropoiéticos.⁶⁴ Entretanto, em situações de hipóxia crônica, o HIF1A transforma o gene β 1 (fator de crescimento) em TGFB1 que é um mediador da fibrose, promovendo a transformação de células endoteliais e músculo liso em fibroblasto.⁶⁵ Jeewa e colaboradores¹¹ investigaram a interferência destes fatores gênicos no remodelamento do ventrículo direito após a correção da tetralogia de Fallot, e evidenciaram uma associação entre a quantidade de alelos HIF1A e o grau de fibrose antes da cirurgia. O grupo de pacientes com maior número de alelos HIF1A apresentaram maior porcentagem de fibrose. Durante a evolução pós-operatória, este grupo apresentou grau menor de insuficiência pulmonar, dilatação e disfunção do VD, sugerindo que o mecanismo de adaptação à hipóxia antes da correção pode influenciar na evolução pós-operatória.

A consequência do depósito de fibrose na função ventricular é o aumento da rigidez miocárdica, o que pode comprometer o enchimento ventricular e, conseqüentemente, levar à disfunção diastólica.

Farah e colaboradores⁹ em estudo realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), analisaram o remodelamento ventricular em crianças a partir de biopsias do miocárdio de ambos os ventrículos, obtidas durante a correção cirúrgica da tetralogia de Fallot, e investigaram possíveis associações com índices de avaliação da função ventricular obtidos pela ecocardiograma.

Demonstraram, na análise histomorfométrica, hipertrofia de cardiomiócitos do ventrículo direito e fibrose intersticial em ambos os ventrículos. A fração média de área de colágeno das três regiões estudadas (via de entrada, região infundibular e do ventrículo esquerdo) apresentou distribuição homogênea.⁹

A avaliação ecocardiográfica evidenciou redução significativa da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') avaliada por meio do Doppler tecidual, imediatamente após a cirurgia e na avaliação em médio prazo (entre

30 e 90 dias) em 60% dos pacientes. Houve correlação negativa deste parâmetro de avaliação da função diastólica (e') com a fração de área de fibrose miocárdica do ventrículo direito⁹, portanto, a fração de área de fibrose miocárdica foi preditiva de disfunção diastólica no pós-operatório em médio prazo (fibrose > 8,3% associada com probabilidade de 70% de e' alterado - *odds ratio* = 2,3). Neste estudo⁹, com relação à função sistólica, observou-se que a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI), considerada um índice de avaliação contrátil da função ventricular, obtida pelo Doppler tecidual, apresentou valor reduzido na avaliação em médio prazo e se correlacionou negativamente ao diâmetro médio dos cardiomiócitos, significando que, quanto maior a hipertrofia das células miocárdicas contráteis pré-existentes à correção, pior a função sistólica no pós-operatório em médio prazo.

No estudo de Farah e colaboradores⁹, chama atenção a frequência elevada de disfunção ventricular direita, sistólica e diastólica, persistindo na avaliação pós-operatória em médio prazo, entre 30 e 90 dias. Este foi o primeiro estudo, do nosso conhecimento, que estabeleceu correlações entre as alterações histológicas do miocárdio pré-existentes à correção cirúrgica e os índices de avaliação da função ventricular na avaliação pós-operatória.

Pelo exposto e pela falta de estudos evolutivos nesse sentido, pareceu-nos muito oportuna a continuidade no trabalho realizado por Farah e colaboradores⁹, analisando evolutivamente em longo prazo, nesta mesma coorte de pacientes, os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função ventricular direita, bem como, as possíveis associações com as alterações histopatológicas do miocárdio pré-existentes. Será também possível acrescentar parâmetros ecocardiográficos de avaliação regional e global do ventrículo direito, não disponíveis no momento do estudo de Farah e colaboradores⁹.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar, por meio da ecocardiografia convencional, a evolução tardia da função ventricular direita em uma coorte de pacientes submetidos à correção cirúrgica da tetralogia de Fallot, comparando com dados anteriormente obtidos no pré-operatório e em até 90 dias depois da cirurgia e com dados derivados do estudo morfométrico do miocárdio colhido durante a cirurgia.

2.2 Objetivos secundários

- a) Avaliar, na mesma coorte de pacientes, outros índices de avaliação ecocardiográfica convencional e de deformação miocárdica do ventrículo direito, não disponíveis na primeira abordagem, e validados em diretrizes mais recentes;
- b) Avaliar, por meio da ecocardiografia tridimensional, parâmetros de função sistólica e volumes ventriculares do ventrículo direito;
- c) Identificar e quantificar a presença de lesões residuais pós-operatórias e sua potencial influência na função ventricular direita tardia avaliada pela ecocardiografia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foram avaliados evolutivamente 20 pacientes submetidos à correção cirúrgica da tetralogia de Fallot no período de primeiro de março de 2005 a 30 de abril de 2007, no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), incluídas no protocolo de pesquisa nº SDC 2526/04/146, CAPPESQ 984/04, realizado na primeira fase do estudo, já publicado.⁹ O grupo inicial estudado no projeto previamente citado incluiu 23 pacientes, porém, devido à perda de seguimento, apenas 20 preencheram todos os requisitos para serem incluídos nesta segunda fase de investigação.

3.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão na primeira fase do estudo⁹, de forma consecutiva, foram crianças portadoras de tetralogia de Fallot com idade média de 23 meses, internadas na enfermaria da Unidade de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) para correção cirúrgica, após autorização prévia dos pais ou responsáveis, documentada no termo de consentimento livre e esclarecido preenchido e assinado (protocolo de pesquisa nº SDC 2526/04/146, CAPPESQ 984/04). Estas apresentavam ao exame ecocardiográfico bidimensional com Doppler e mapeamento de fluxo em cores os aspectos morfológicos da cardiopatia, representados pelo desvio anterior do septo infundibular, estenose pulmonar subvalvar e valvar em grau variável, comunicação interventricular perimembranosa subaórtica com mal

alinhamento e dextroposição da aorta. A conexão ventrículo – arterial poderia ser concordante ou do tipo dupla via de saída do ventrículo direito dependendo do grau de cavalgamento e dextroposição da aorta.²

O critério de inclusão na fase atual, protocolo de pesquisa nº 0860/11 CAPPesq, foi a presença de avaliação ecocardiográfica pós-operatória tardia completa. Dos vinte pacientes incluídos nesta fase, dois não tinham biopsia realizada no ato cirúrgico e um paciente não foi submetido à avaliação ecocardiográfica pré-operatória.

Os responsáveis pelas crianças e pelos adolescentes envolvidos nesta segunda fase foram verbalmente orientados quanto ao protocolo de pesquisa, preencheram e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (Anexo A).

Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e pela Comissão Científica do Instituto do Coração em 12/03/2012 – protocolo de pesquisa SDC 0860/11 (Anexo B).

Esta etapa do trabalho foi financiada pelo projeto de Pesquisa Temático Fapesp 0860/11.

3.2 População estudada

Na presente fase do estudo, de evolução pós-operatória tardia da tetralogia de Fallot, média 96,6 meses (mediana 95,0m, variação 77,0-127,0m), a idade média dos 20 pacientes foi de 128,3 meses (mediana 128m, variação 92,0 -170,0m). Foram registrados dados demográficos como idade, gênero, peso, superfície corpórea e avaliados do ponto de vista clínico (classificação da *New York Heart Association*) e ecocardiográfico.

3.3 Estudo ecocardiográfico transtorácico

O estudo ecocardiográfico transtorácico foi realizado pelo mesmo observador, no laboratório do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em quatro momentos distintos:

- (1) **pré-operatório (Preop)**: no momento da internação, média três dias antes da cirurgia;
 - (2) **pós-operatório imediato (PO)**: primeiro ao terceiro dia de pós-operatório;
 - (3) **pós-operatório em médio prazo (PO1)**: entre o trigésimo e nonagésimo dia de evolução;
 - (4) **evolução pós-operatória tardia (PO2)**: média de 96,6 meses de evolução pós-operatória.
-
- FASE I
- FASE II

Os estudos ecocardiográficos realizados no pré-operatório, pós-operatório imediato e em médio prazo correspondem à primeira fase do estudo (**FASE I**), já publicado⁹, em que foram avaliadas no pré-operatório as características anatômicas da tetralogia de Fallot, dimensões das câmaras cardíacas e a função ventricular e no pós-operatório imediato e em médio prazo a presença de defeitos residuais e sua magnitude, assim como, a avaliação da função ventricular.

Na avaliação pós-operatória tardia, segunda e atual fase (**FASE II**), foi realizada a identificação e quantificação das lesões residuais¹⁴, avaliação da dimensão e volumes do ventrículo direito, assim como, a avaliação completa da função do ventrículo direito de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{28,29}. O equipamento utilizado foi Phillips iE33 system (*Philips Medical Systems*, Andover, MA), com transdutor multifrequencial (3,5 MHz e 5,0 MHz) e transdutor matricial X3 (1-3MHz) para aquisição “full volume”, dados volumétricos em tempo real. As imagens foram

obtidas em repouso, com monitorização eletrocardiográfica contínua, gravadas em formato digital, armazenadas no disco rígido do aparelho e em CDs no formato CD/DVD arquivo (*raw data*) para posterior análise. A análise *off-line* da deformidade miocárdica e da reconstrução tridimensional foi realizada utilizando “software” dedicado (TOMTEC *Imaging Systems Unterschleissheim*, Alemanha, versão 4.3). Os valores resultantes representam a média da avaliação em três ciclos cardíacos consecutivos.

3.3.1 Avaliação das lesões residuais no pós-operatório tardio

A avaliação da existência de lesões residuais teve por objetivo identificar e quantificar a presença de obstrução na via de saída do ventrículo direito, estenose supralvar pulmonar, insuficiência pulmonar, insuficiência tricúspide e comunicação interventricular.

A obstrução residual na via de saída do ventrículo direito foi avaliada utilizando-se a imagem bidimensional associada ao Doppler com mapeamento de fluxo em cores no plano paraesternal transversal eixo curto, identificando-se o local da obstrução, na região infundibular, valva pulmonar nativa, monocúspide ou tubo. O Doppler contínuo foi utilizado para quantificar o grau da obstrução, por meio da medida da velocidade do fluxo no local e pelo cálculo do gradiente sistólico máximo por meio da equação de Bernoulli simplificada. Considerou-se estenose pulmonar residual discreta o gradiente menor que 36mmHg, moderada entre 36-64 mmHg e importante maior que 64mmHg.^{14,66}

Estenose pulmonar supralvar residual foi avaliada por meio da imagem bidimensional nos planos supraesternal transversal e no paraesternal esquerdo alto, visibilizando, respectivamente, a artéria pulmonar direita e esquerda, aferindo as suas dimensões, e, pelo Doppler contínuo, foi estimado o gradiente sistólico máximo entre o tronco pulmonar e as artérias pulmonares.

Insuficiência pulmonar residual foi avaliada utilizando-se o Doppler associado ao mapeamento de fluxo em cores nos planos paraesternal transversal eixo curto, paraesternal esquerdo alto e supraesternal transversal, identificando o fluxo diastólico reverso na via de saída do ventrículo direito, no tronco pulmonar e nas artérias pulmonares. Considerou-se insuficiência pulmonar discreta quando o fluxo diastólico correspondente ao refluxo pulmonar foi detectado no mapeamento em cores próximo à valva pulmonar com padrão da curva do Doppler contínuo holodiastólico, moderada quando o fluxo diastólico foi detectado no tronco pulmonar e importante quando o fluxo diastólico reverso foi detectado nas artérias pulmonares e o padrão da curva do Doppler contínuo foi protodiastólico^{14,67}, além do tempo de meia pressão (PHT) inferior a 100ms.⁶⁸

Insuficiência tricúspide residual foi avaliada utilizando-se o Doppler associado ao mapeamento de fluxo em cores nos planos apical quatro câmaras, longitudinal de via de entrada do ventrículo direito e paraesternal transversal eixo curto. Os critérios utilizados para quantificar o grau de insuficiência tricúspide foram a medida da *vena contracta*, valor maior 0,7cm para a insuficiência de grau importante, densidade e contorno do jato regurgitante ao Doppler contínuo, aspecto suave compatível com grau discreto, denso e com contorno variável grau moderado e denso, e triangular com pico precoce grau importante. A relação entre a largura do jato regurgitante ao mapeamento em cores com o tamanho da área do átrio direito foi outro critério. Valor maior ou igual a 40% da área do átrio direito indicou insuficiência de grau importante.¹⁴ Foram utilizados, pelo menos, dois dos critérios acima para realizar a quantificação do grau de insuficiência.

Comunicação interventricular residual foi avaliada por meio da imagem bidimensional associada ao Doppler e mapeamento do fluxo em cores nos planos apical de cinco câmaras, paraesternal longitudinal e transversal ao nível dos vasos da base. Quando presente, foi aferido seu diâmetro, a direção do fluxo e o gradiente entre o ventrículo esquerdo e direito, sendo considerada relevante quando maior que 3mm.¹⁴

3.3.2 Avaliação da dimensão do ventrículo direito

A dimensão do ventrículo direito foi aferida pelo modo bidimensional no plano paraesternal longitudinal. Os valores das dimensões da porção basal, média e longitudinal no plano apical de quatro câmaras, sugeridas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁸, não estão padronizados para a faixa etária pediátrica. Foi incluída a medida da planimetria da área diastólica final indexada para superfície corpórea, no plano apical de quatro câmaras, que apresenta boa correlação com o volume diastólico final avaliado pela ressonância nuclear magnética²⁷, para auxiliar na classificação do grau de dilatação ventricular. Os volumes sistólico e diastólico do ventrículo direito foram avaliados pela técnica tridimensional que será discutida posteriormente. A espessura da parede anterior foi medida no plano apical quatro câmaras ou no paraesternal longitudinal.²⁸ Na ausência de valores de referência na faixa etária pediátrica para aferir a medida da espessura da parede pelo modo bidimensional, foi utilizado o valor de referência superior a 5mm sugerido pela Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁸ com cautela para identificar a hipertrofia do ventrículo direito.

3.3.3 Avaliação da função sistólica do ventrículo direito

A avaliação global da função sistólica incluiu a associação entre a análise qualitativa e quantitativa.

A análise qualitativa foi realizada observando a contratilidade do ventrículo direito ao bidimensional, em vários planos ecocardiográficos (plano apical quatro câmaras modificado com foco no ventrículo direito, apical cinco câmaras com inclinação anterior e posterior, paraesternal longitudinal e paraesternal transversal), seguindo a recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia.^{28,29}

A análise quantitativa foi realizada associando-se os parâmetros convencionais aos de deformação miocárdica e análise tridimensional da fração de ejeção.

3.3.3.1 Parâmetros ecocardiográficos convencionais

Os parâmetros ecocardiográficos convencionais utilizados para avaliação da função sistólica estão descritos a seguir. Para quantificar a função sistólica, utilizou-se a associação de, pelo menos, dois dos parâmetros convencionais.

A medida da excursão sistólica do plano do anel tricúspide em direção ao ápice (TAPSE) foi avaliada a partir da imagem bidimensional, no plano apical de quatro câmaras, alinhando-se adequadamente o cursor do modo monodimensional na parede lateral do ventrículo direito, do anel da valva tricúspide até o ápice e, na imagem correspondente, foi realizada a medida do deslocamento máximo do anel na sístole ventricular (Figura 1).

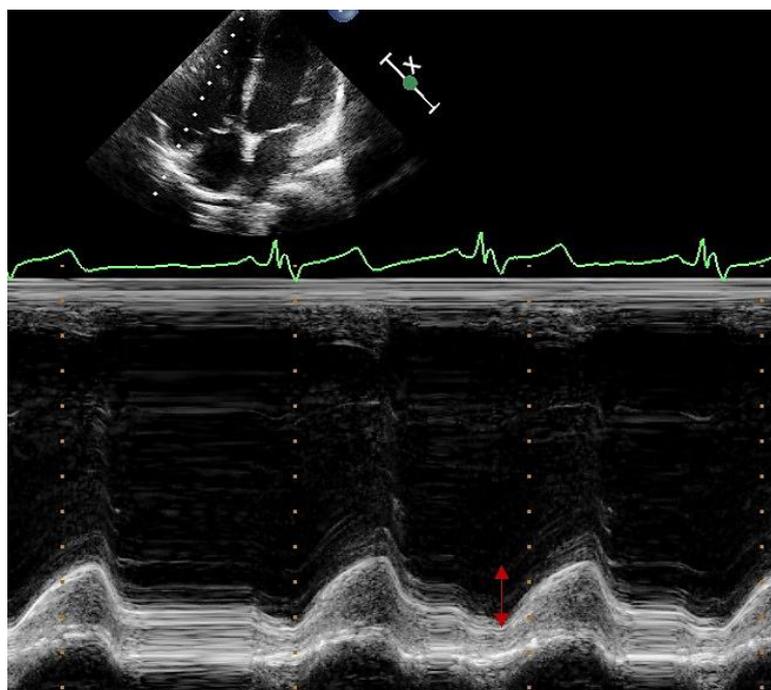


Figura 1 - Medida da excursão sistólica do plano do anel tricúspide em direção ao ápice (TAPSE)

A variação fracional da área (FAC) foi obtida a partir da imagem bidimensional no plano apical de quatro câmaras, por meio da planimetria da área da cavidade ventricular direita em sístole e diástole final, iniciando-se o traço manual da área a partir do anel da valva tricúspide, delineando a borda endocárdica da parede livre em direção ao ápice e retornando ao anel da valva tricúspide através do delineamento do septo interventricular. As trabéculas do ventrículo direito, assim como, cúspides e músculos papilares da valva tricúspide foram incluídos no traçado. Seu valor é obtido por meio da diferença entre o valor da área diastólica final e o valor da área sistólica final, dividindo-se pela área diastólica final e expresso em porcentagem (Figura 2).

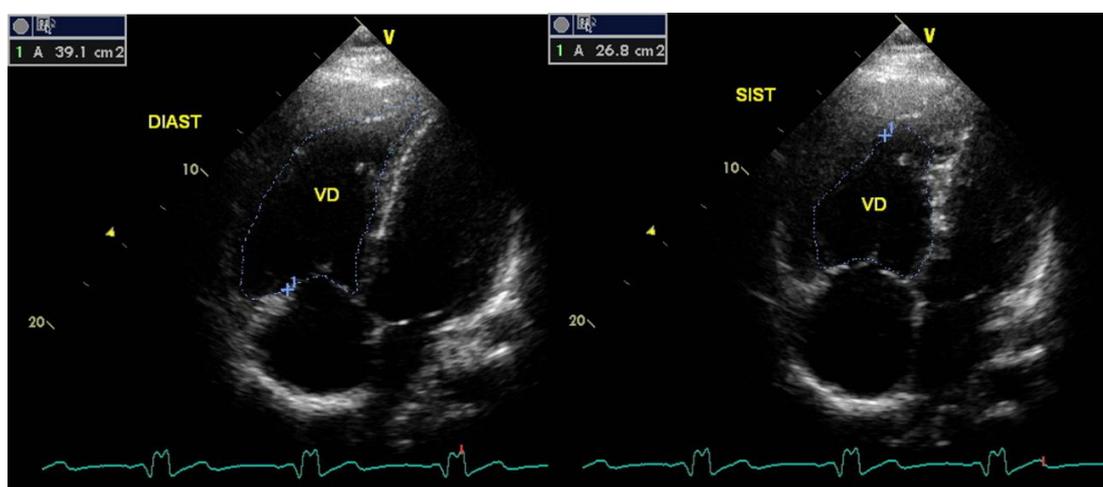


Figura 2 - Variação fracional da área (FAC) registrada pela diferença entre área diastólica final (DIAST) e a área sistólica final (SIST) dividida pela área diastólica final. Valor expresso em porcentagem
VD = ventrículo direito

A medida da velocidade miocárdica sistólica (S') e a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) foram registradas por meio do Doppler tecidual, com a amostra volume do Doppler pulsátil de 5mm posicionada ao nível do anel da valva tricúspide, no plano apical de quatro câmaras e com velocidade de varredura entre 50 a 100mm/s. A medida da velocidade miocárdica sistólica correspondeu ao pico da velocidade da onda sistólica (Figura 3). O valor da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica foi obtido dividindo-se o pico da velocidade miocárdica durante a contração isovolumétrica pela medida do intervalo de tempo entre o início

da contração isovolumétrica até o pico da velocidade (Figura 4). O índice de *performance* miocárdica (Índice de Tei) do ventrículo direito permitiu a análise global da função sistólica e diastólica, e foi obtido por meio do Doppler tecidual pela soma dos tempos de relaxamento isovolumétrico e contração isovolumétrica, subtraindo-se do tempo de duração da velocidade miocárdica sistólica e dividindo-se pelo tempo de duração dessa (Figura 5).

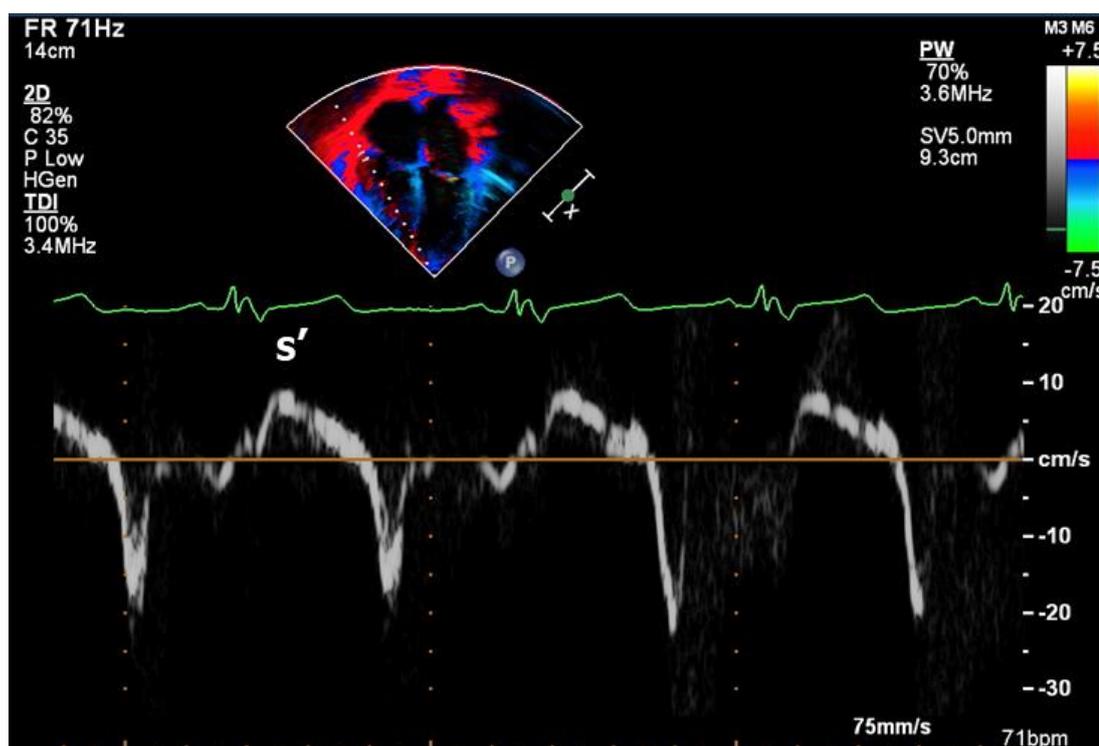


Figura 3 - Curva espectral obtida pela análise do Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide. Análise do pico de velocidade da onda miocárdica sistólica (S')

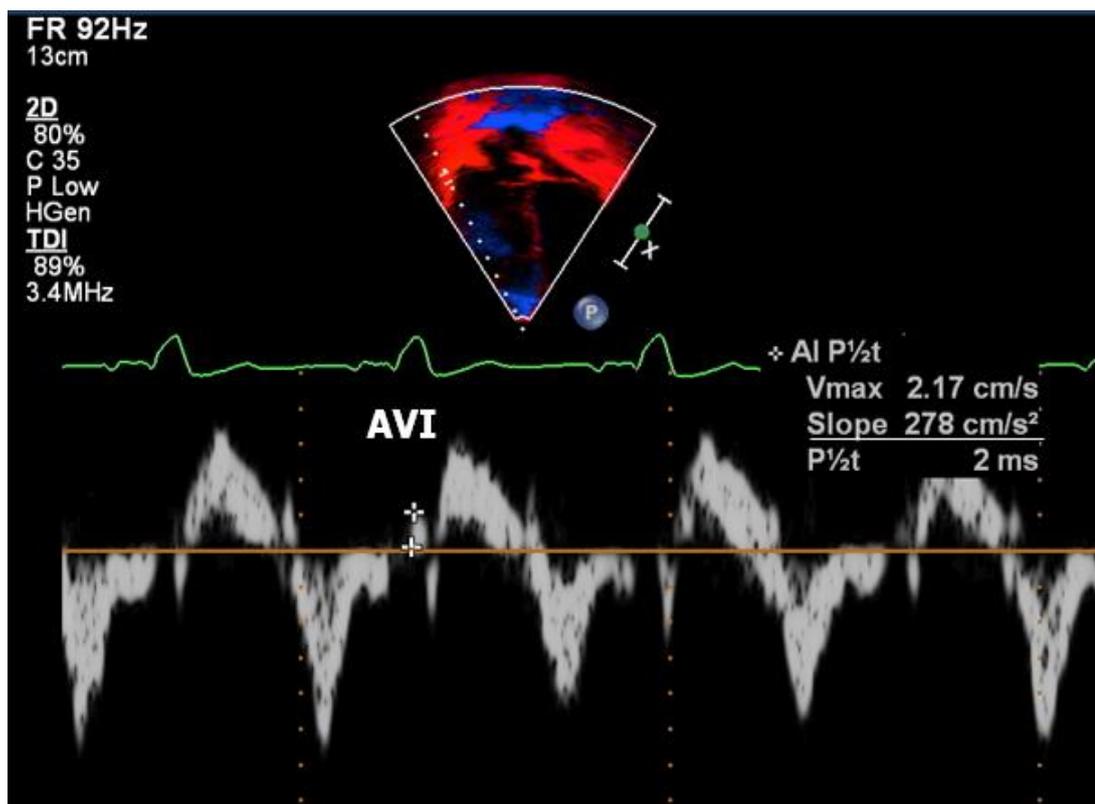


Figura 4 - Curva espectral obtida pela análise do Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide. Análise da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI)

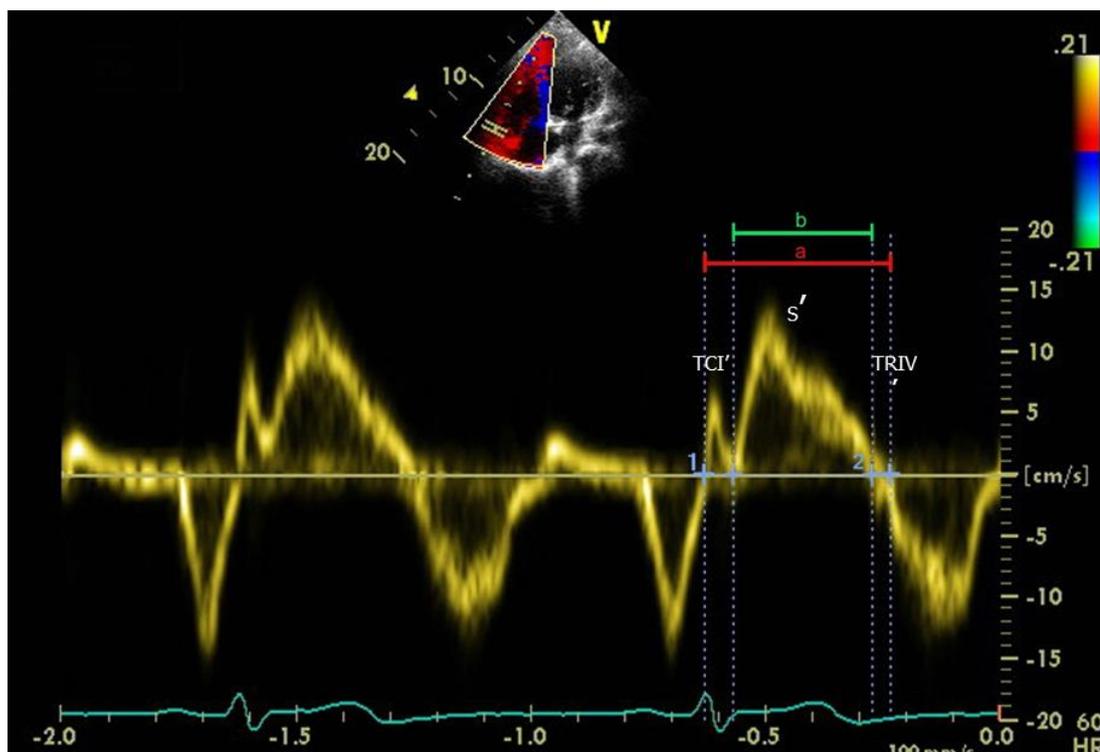


Figura 5 - Análise dos intervalos de tempo durante o ciclo cardíaco pelo Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide e cálculo do índice de performance miocárdica (Índice de Tei) = $a + b/b$; $a = TCI + TRIV$; $b =$ duração da onda sistólica (S')

TCI = tempo de contração isovolumétrica; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico

3.3.3.2 Avaliação da deformação miocárdica do ventrículo direito

A deformação miocárdica foi avaliada pela técnica do *speckle tracking* (STE-2D) no plano longitudinal. As imagens foram obtidas no plano apical quatro câmaras modificado com foco no ventrículo direito, em segunda harmônica para melhor visualização do miocárdio, e das bordas endocárdicas e epicárdicas. Para obter uma melhor resolução temporal no rastreamento dos marcadores acústicos, utilizou-se *frame rate* entre 50-70 Hz. As imagens foram armazenadas digitalmente (DICOM) para análise *off-line*, utilizando “software” dedicado (TOMTEC *Imaging Systems Unterschleissheim*, Alemanha, versão 4.3). Na estação de trabalho, a borda subendocárdica do ventrículo direito foi traçada manualmente, no final da sístole, incluindo o septo ventricular e a parede livre. O rastreamento adequado foi verificado

visualmente e corrigido pelo operador, conforme necessário. As curvas foram analisadas com os valores do *strain* longitudinal global sistólico (GLS), *strain rate* longitudinal global sistólico (GLSRs) nos seis segmentos (basal, médio e apical) da parede livre do VD e no septo ventricular. Os valores globais do *strain* longitudinal sistólico e *strain rate* longitudinal sistólico foram calculados a partir da média aritmética dos seis segmentos (basal, médio e apical) na parede livre e septo ventricular (Figura 6). Para avaliação dos valores obtidos de *strain* sistólico global e regional e *strain rate* sistólico global, foram considerados os valores normais da estabelecidos na literatura.^{47,49}

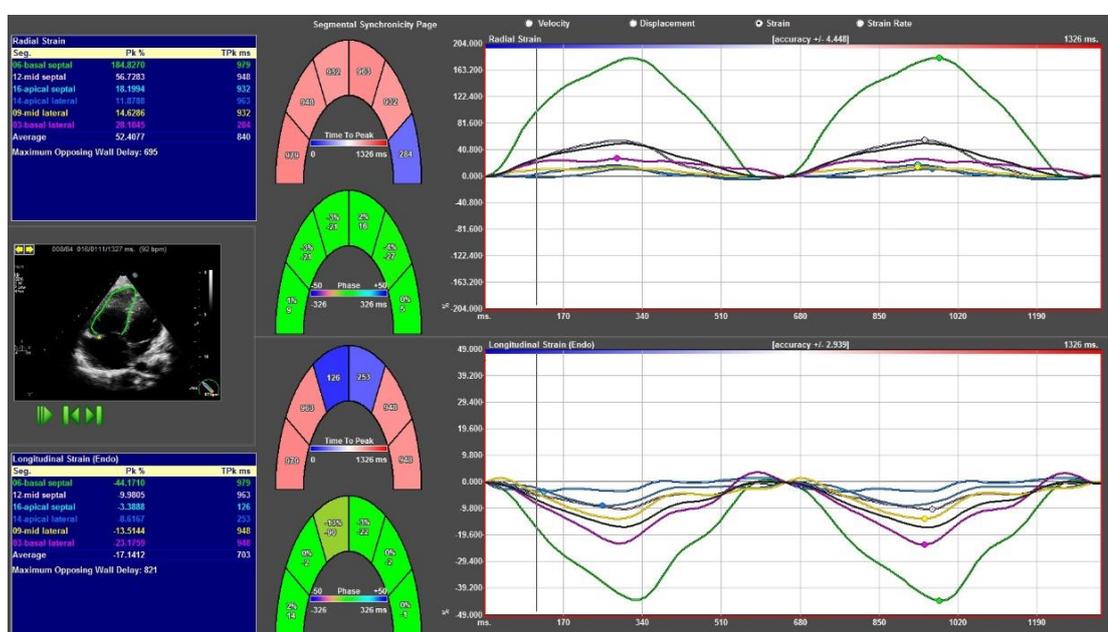


Figura 6 – Análise do *strain* longitudinal sistólico global do ventrículo direito e nos seis segmentos (basal, médio e apical) da parede livre e septo ventricular por meio da técnica do *speckle tracking*

3.3.4 Avaliação da função diastólica do ventrículo direito

Avaliação da função diastólica foi realizada por meio de parâmetros convencionais associados a um parâmetro de deformação miocárdica.

O fluxo transvalvar tricúspide foi registrado com amostra volume do Doppler pulsátil posicionado entre as pontas das cúspides, no plano apical de

quatro câmaras, aferindo o pico de velocidade da onda de enchimento diastólico precoce (E) e da onda de contração atrial (A) (Figura 7).

A velocidade miocárdica diastólica precoce (e'), tardia (a') e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foram registrados por meio do Doppler tecidual com a amostra volume do Doppler pulsátil de 5mm posicionada ao nível do anel da valva tricúspide (Figura 8). Foi avaliada a relação E/e'. Os valores obtidos foram comparados com os valores normais estabelecidos para faixa etária.³⁷

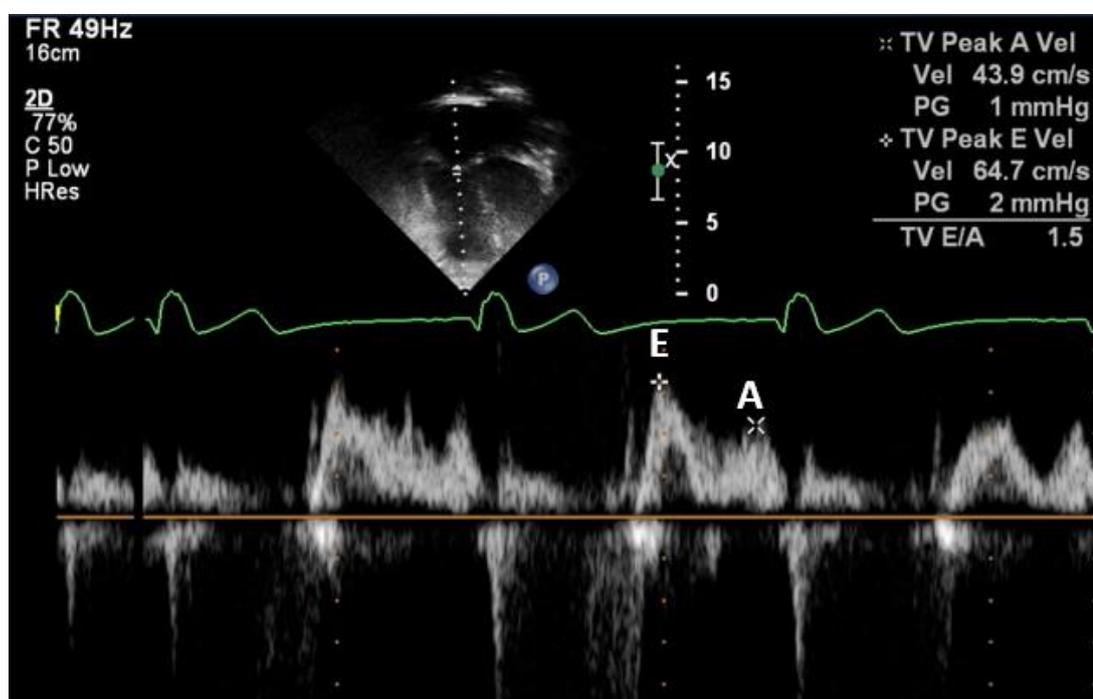


Figura 7 - Doppler pulsátil transvalvar tricúspide registrando o pico de velocidade da onda de enchimento diastólico precoce (E) e da onda de contração atrial (A)

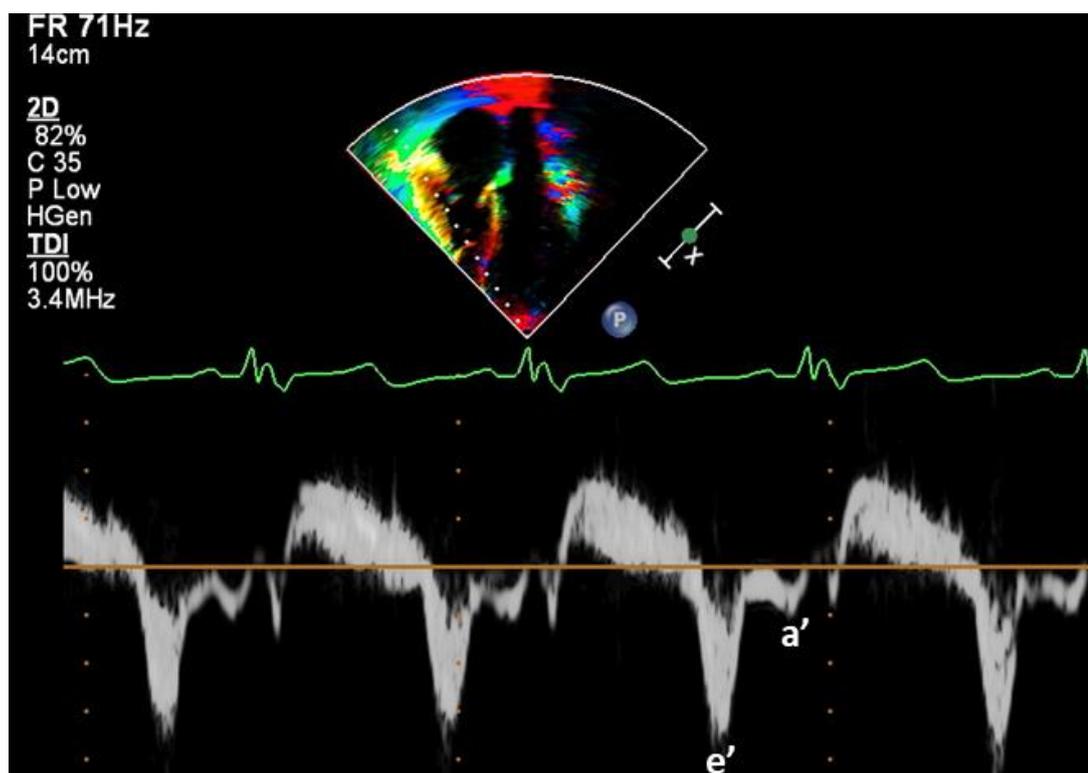


Figura 8 - Curva espectral obtida pela análise do Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide. Análise do pico da velocidade da onda miocárdica diastólica precoce (e') e tardia (a')

O volume do átrio direito foi avaliado pelo bidimensional no plano apical de quatro câmaras, indexado para superfície corpórea e o valor de referência foi o sugerido pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.²⁸ A presença do fluxo anterógrado diastólico pulmonar foi investigada por meio do Doppler pulsátil, com a amostra do Doppler pulsátil localizada no tronco pulmonar, como ilustra a Figura 9.

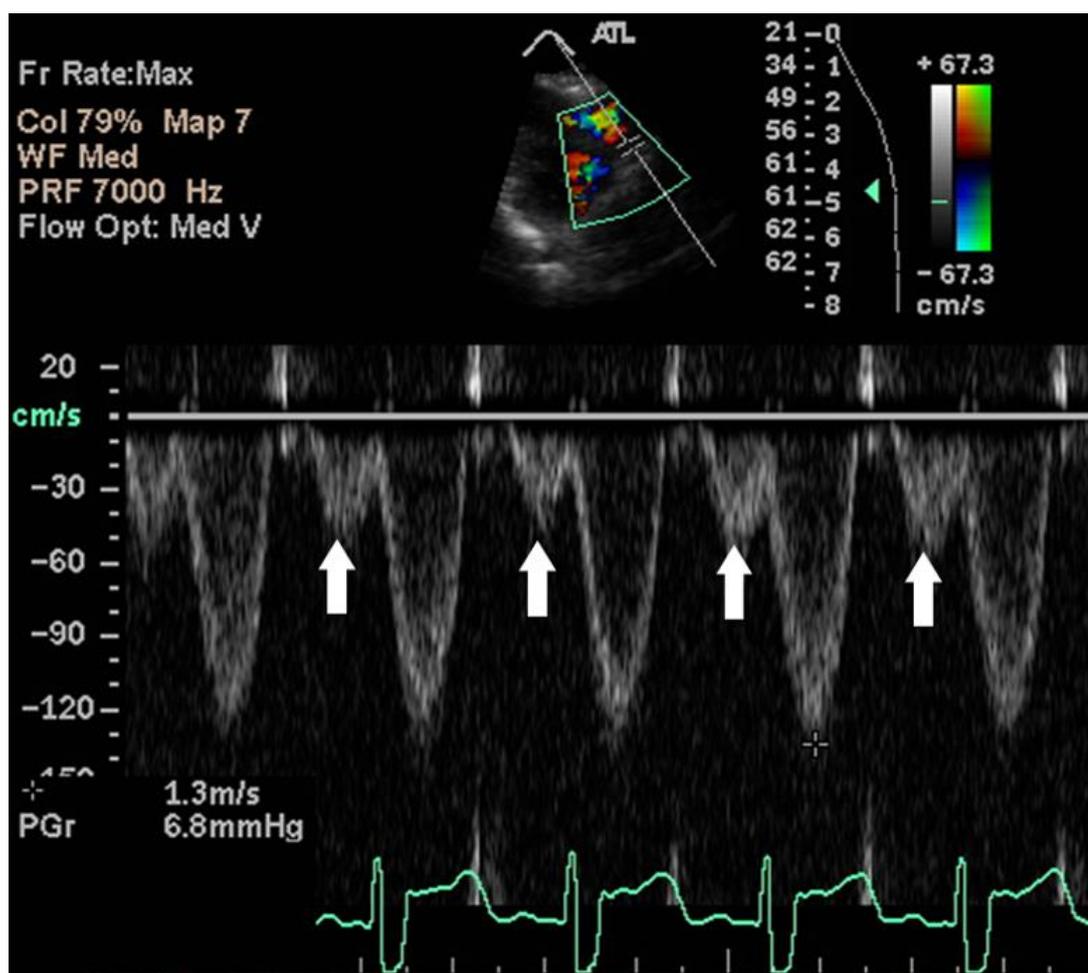


Figura 9 - Doppler pulsátil demonstrando o fluxo anterógrado diastólico pulmonar coincidente com a onda de contração atrial no tronco pulmonar

Utilizamos a análise do *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) para auxiliar na análise da função diastólica. A curva do pico do *strain* no pico do TRIV foi registrada no tempo correspondente à soma do tempo de fechamento da valva pulmonar com a medida do tempo de duração do TRIV obtida pelo Doppler tecidual.⁵⁴ O tempo de fechamento da valva pulmonar foi aferido pelo Doppler tecidual e correspondeu à medida do tempo entre o pico do QRS e o final da ejeção ventricular. O valor global *strain* longitudinal no pico do TRIV foi calculado a partir da média aritmética dos seis segmentos. O valor normal do *strain* no pico do TRIV para o ventrículo direito não está estabelecido até o momento na literatura.



Figura 10 – Análise dos intervalos de tempo durante o ciclo cardíaco pelo Doppler tecidual ao nível do anel da valva tricúspide para o cálculo do tempo correspondente ao pico do TRIV utilizado para análise *off-line strain* no pico do TRIV

a = medida do tempo de duração do relaxamento isovolumétrico (TRIV); b = tempo de fechamento da valva pulmonar. Medida do pico do TRIV = a+b

3.3.5 Avaliação ecocardiográfica tridimensional do ventrículo direito

A avaliação ecocardiográfica tridimensional foi realizada para análise do volume diastólico e sistólico final, fração de ejeção e incluiu 19 pacientes (um paciente foi excluído por limitação técnica). O mesmo aparelho IE33 com transdutor matricial X3 (1-3MHz) foi utilizado para aquisição do “full volume”, dados volumétricos piramidais em tempo real por três ciclos cardíacos consecutivos, no plano apical de quatro câmaras modificado com foco no ventrículo direito. Os dados foram armazenados digitalmente (DICOM) para análise *off-line*, utilizando “software” dedicado (TOMTEC Imaging Systems Unterschleissheim, Alemanha, versão 4.3). Na estação de trabalho, o traçado endocárdico em sístole e diástole foi realizado em três planos: apical, sagital

e coronal, finalizando a reconstrução tridimensional do ventrículo direito com os respectivos valores dos volumes que foram indexados para superfície corpórea e da fração de ejeção (Figura 11). Os valores obtidos foram comparados com os recomendados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.²⁸

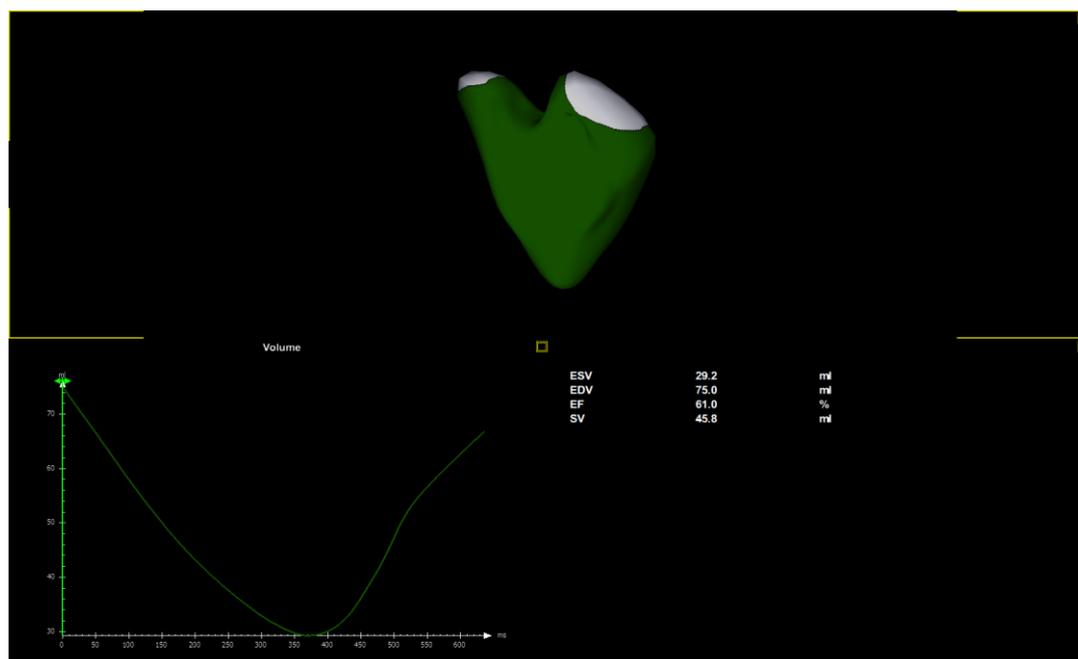


Figura 11 – Reconstrução tridimensional do ventrículo direito

3.4 Características histopatológicas do miocárdio do ventrículo direito

As características histopatológicas do miocárdio do ventrículo direito foram avaliadas na primeira fase do estudo^{9,62} por meio da análise das amostras subendocárdicas da via de entrada e ou da região infundibular do ventrículo direito obtidas no momento intraoperatório durante a correção cirúrgica. As amostras na época foram fixadas em solução de formalina tamponada a 10% e encaminhadas ao laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração (Incor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HC-FMUSP, em que foram submetidas a

processamento histológico convencional. Em cortes histológicos, foi realizada a análise quantitativa do colágeno no interstício do cardiomiócito.

A análise quantitativa do colágeno no interstício do cardiomiócito foi realizada em cortes corados pelo Picrosirius, mediante a determinação da fração de área ocupada por colágeno intersticial. Os resultados foram comparados com o normal estabelecido na literatura.⁵⁷ Foram excluídas da análise áreas cicatriciais caracterizadas por fibrose estrelada com vasos neoformados, representando micro-infartos organizados e o colágeno ao redor de arteríolas com diâmetro superior a 30 μ m. Essa análise demonstrou que a fração média de área do colágeno miocárdico estava aumentada em todas as amostras estudadas quando comparadas com valores normais. A fração média da área de colágeno nas regiões estudadas não apresentou diferença significativa, portanto, a distribuição da fibrose foi homogênea.⁶²

A fibrose foi categorizada na via de entrada do ventrículo direito com ponto de corte $\geq 8,3\%$, valor previamente determinado no estudo de Farah e colaboradores⁹ como preditivo de disfunção diastólica, com a finalidade de estabelecer comparações e correlações com parâmetros ecocardiográficos em dezoito pacientes.

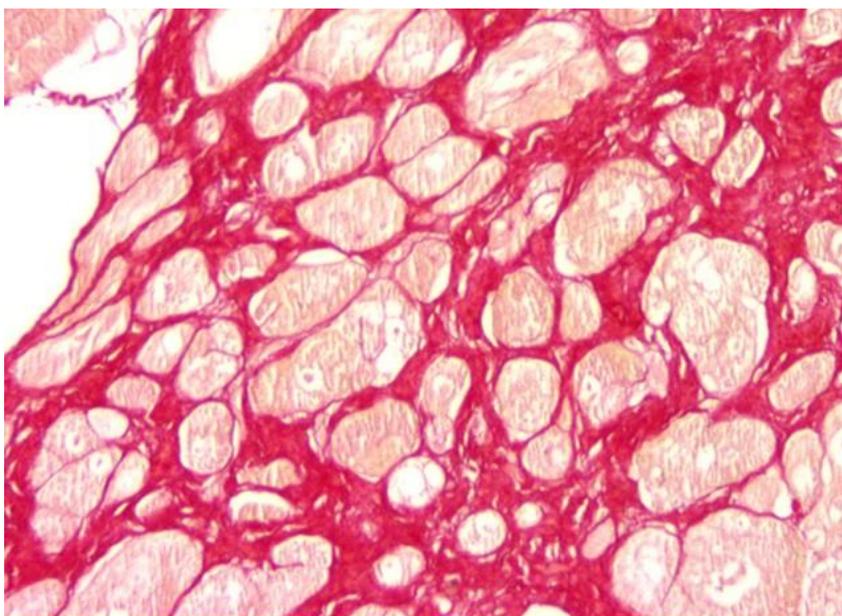


Figura 12 - Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno exemplificando área focal de intensa fibrose perimisial em vermelho

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram computados e analisados com o auxílio do programa SPSS17.0 para Windows. O teste do Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição normal das variáveis. Os dados quantitativos foram descritos como média, desvio padrão e mediana, sendo que, para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas. O teste t de Student foi utilizado para comparação entre médias de dois grupos com dados mostrando distribuição normal. O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar a homogeneidade entre as proporções. Análise de variância com medidas repetidas foi utilizada para comparações ao longo das avaliações. Foram realizados o estudo das correlações pelo coeficiente de Pearson e a regressão linear múltipla para verificar a influência de cada segmento da parede livre e septo ventricular no *strain* global. Além disso, o cálculo do escore Z avaliou a distribuição do *strain* sistólico global e regional em relação aos valores normais referidos na literatura. O nível de significância utilizado foi de 5% ($p < 0,05$). Para avaliar a concordância inter-observador nos valores do *strain* sistólico global e regional e *strain* global no pico do TRIV, foram utilizadas as plotagens de Bland-Altman, a partir das medidas de dois observadores experientes.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 População estudada

Foram incluídos 20 pacientes com idade média 128,3 meses (mediana 128,0m, variação 92,0 -170,0m) avaliados na evolução pós-operatória tardia da tetralogia de Fallot média 96,6 meses (mediana 95,0 m, variação 77,0-127,0m). As características demográficas e clínica da população estudada no pós-operatório tardio encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 -Análise descritiva das características demográficas e clínica dos pacientes no pós-operatório tardio

	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade atual (meses)	20	128,30	25,66	92,00	128,00	170,00
Peso (Kg)	20	35,80	18,51	19,50	32,50	106,00
Superfície corpórea (m²)	20	1,17	0,32	0,83	1,13	2,27
Idade da cirurgia (meses)	20	31,30	22,01	8,00	23,00	80,00
Tempo evolução pós-operatório (meses)	20	96,60	13,29	77,00	95,00	127,00
Frequência cardíaca (bpm)	20	73,90	11,89	56,00	69,00	94,00
Gênero (M): 15 (75%)	20					
Classe Funcional I (NYHA): 16 (80%)	20					
Classe Funcional II (NYHA): 4 (20%)	20					

N = número total de pacientes; DP = desvio padrão; M = masculino; NYHA = *New York Heart Association*.

Dados apresentados como média e desvio padrão, mediana e intervalos, números de casos e porcentagem.

A respeito da técnica cirúrgica realizada na primeira fase do estudo⁹, 12 pacientes (60%) realizaram a ampliação da via de saída com “patch”, 7 (35%) interposição de monocúspide em posição pulmonar e, em um paciente (5%),

foi necessária a inserção de tubo de Dacron entre o ventrículo direito e o tronco pulmonar Tabela 2.

Tabela 2 - Técnica cirúrgica descrita para correção da tetralogia de Fallot na primeira fase do estudo

Técnica cirúrgica	N=20
Ampliação VSVD com retalho cirúrgico	12(60%)
Interposição de monocúspide em posição pulmonar	7(35%)
Inserção de tubo de Dacron VD-TP	1 (5%)

N = número total de pacientes; VSVD = via de saída do ventrículo direito; VD = ventrículo direito; TP = tronco pulmonar.
Dados apresentados em número e porcentagem.

5.2 Análise histomorfométrica da fração de área de colágeno no miocárdio do ventrículo direito

A fração da área de fibrose miocárdica na via de entrada do ventrículo direito foi avaliada em dezoito pacientes, um paciente não foi submetido à biópsia miocárdica no ato cirúrgico e, no outro, à análise da fibrose miocárdica foi realizada apenas na região infundibular, não considerada neste estudo. Como anteriormente demonstrado na mesma população por Farah e colaboradores⁹, o valor médio da fração de área de colágeno na miocárdica (fibrose) na via de entrada do ventrículo direito foi igual a 6,1% (mediana= 5,7%, variação de 2,9 - 10,5%). O valor de corte da área de fibrose miocárdica $\geq 8,3\%$ preditiva de alteração na função diastólica no pós-operatório em médio prazo foi identificado em cinco pacientes (27,8%) – Tabela 3.

Tabela 3 - Análise descritiva da área de fibrose miocárdica na via de entrada do ventrículo direito (VD) em biópsias obtidas na primeira fase do estudo

Área de fibrose no VD	Frequência	Porcentagem
< 8,3 %	13	72,2
$\geq 8,3\%$	5	27,8

VD= ventrículo direito.

Dados apresentados em número e porcentagem.

5.3 Análise descritiva das lesões residuais no pós-operatório tardio

A prevalência das lesões residuais no pós-operatório tardio está ilustrada na Tabela 4. A insuficiência pulmonar foi a lesão residual com maior prevalência e identificada de grau moderado ou acentuado em 15 pacientes (75%). A insuficiência tricúspide de grau discreto foi observada em 14 pacientes (70%) e de grau moderado ou acentuado em 6 pacientes (30%). Estenose pulmonar residual foi discreta em 19 pacientes (95%) e identificada pela presença de gradiente sistólico máximo entre o ventrículo direito à artéria pulmonar menor que 36mmHg. Um paciente (5%) apresentou estenose pulmonar de grau moderado com gradiente sistólico máximo entre o ventrículo direito e artéria pulmonar de 43 mmHg. A comunicação interventricular residual maior que 2mm foi rara, em apenas dois pacientes (10%) e sem repercussão hemodinâmica.

Tabela 4 - Análise descritiva das lesões residuais no pós-operatório tardio

PO2	CIV	Estenose pulmonar		Insuficiência pulmonar			Insuficiência tricúspide		
	> 2mm	I	II	I	II	III	I	II	III
N= 20	2 (10%)	19 (95%)	1 (5%)	5 (25%)	6 (30%)	9 (45%)	14 (70%)	4 (20%)	2 (10%)

N = número total de pacientes; CIV = comunicação interventricular; PO2 = pós-operatório tardio média 96,6 meses; I = grau discreto; II = grau moderado; III = grau acentuado. Dados apresentados em número e porcentagem.

5.4 Análise descritiva dos parâmetros ecocardiográficos na avaliação do ventrículo direito no pós-operatório tardio

As análises descritivas das dimensões do ventrículo direito, assim como, dos valores de parâmetros ecocardiográficos convencionais, índices de deformação miocárdica e parâmetros de avaliação tridimensional utilizados para análise da função sistólica e diastólica do ventrículo direito no pós-operatório tardio estão demonstradas nas Tabelas 5, 6, 7 e 8.

Tabela 5 - Análise descritiva das dimensões do ventrículo direito ao bidimensional no pós-operatório tardio

Variável	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Valores normais*
Área Diast f VD (cm/m ²)	20	18,31	4,20	18,05	12,00	27,60	8,8 ± 1,9
Área Sist f VD (cm/m ²)	20	9,79	2,98	9,60	5,00	15,00	4,7 ± 1,35
Dimensão VD (mm)	20	23,37	6,11	23,00	15,00	42,00	< 17,00
Espessura parede (mm)	20	6,34	1,49	6,00	5,00	10,00	< 5,00

N = número total de pacientes; Diast f = diastólica final; Sist f = sistólica final; VD = ventrículo direito; DP = desvio padrão.

Dados apresentados como média e desvio padrão, mediana e intervalos. Os valores normais em média, desvio padrão e números.

*Valor de referência.²⁹

Tabela 6 - Análise descritiva dos parâmetros ecocardiográficos convencionais da função ventricular direita no pós-operatório tardio

Variável	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Valores normais*
e'VD (cm/s)	20	12,24	3,63	11,25	7,60	19,60	16,5 ± 3,1
a'VD (cm/ s)	20	5,18	1,7	5,05	2,70	10,70	10,3 ± 3,4
S'VD cm/s)	20	9,2	1,58	9,45	6,40	13,00	13,9 ± 2,4
TCI VD (ms)	20	69,8	14,34	72,50	39,00	101,00	98,1 ± 21,7
TRIV VD (ms)	20	54,35	17,09	49,00	32,00	111,00	61,7 ± 19,9
AVI VD (cm/s ²)	20	196,15	49,59	193,50	92,00	290,00	248 ± 35
Relação E/e'	20	7,4	2,55	7,10	3,70	13,10	3,5 ± 1,4
IPM VD	20	0,48	0,10	0,49	0,27	0,66	> 0,54
TAPSE (cm)	20	1,49	0,19	1,50	1,30	2,10	2,05 ± 1,79
FAC (%)	20	46,9	7,48	47,00	33,00	58,00	35 (44-59)
Vol AD (ml/m ²)	20	28,05	10,40	24,10	13,20	56,20	< 30(M) < 28 (F)

N = total de pacientes; DP=desvio padrão; e' = velocidade miocárdica diastólica precoce; a' = velocidade miocárdica diastólica tardia; S' = velocidade miocárdica sistólica; TCI = tempo de contração isovolumétrica; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; AVI = aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica; Relação E/e' = relação entre o pico de velocidade da onda de enchimento diastólico precoce (E) e o pico da velocidade miocárdica diastólica precoce(e') IPM: índice de performance miocárdica por meio do Doppler tecidual; TAPSE = excursão sistólica do plano do anel da valva tricúspide em direção ao ápice; FAC = variação fracional da área; Vol AD=volume do átrio direito indexado.

Dados apresentados como média e desvio padrão, mediana e intervalos, e os valores normais em média e desvio padrão, porcentagem e número.

*Valores de referências.^{29,30,37}

Tabela 7 -Análise descritiva dos índices de deformação miocárdica do ventrículo direito pela técnica do *speckle tracking* no pós-operatório tardio

Variável	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Valores normais*
GLS global VD (%)	20	18,44	2,92	18,7	12	23	29,03 (26,54- 31,52)
GLS basal parede livre (%)	20	29,65	7,97	30,11	17,2	43	33,53 (29,42 - 37,64)
GLS médio parede livre (%)	20	19,35	6,72	18,75	7,3	32,9	32,33 (29,4 - 35,42)
GLS apical parede livre (%)	20	12,52	5,2	11,7	5,5	23,2	29,16 (25,33 - 32,99)
GLS basal SIV (%)	20	19,29	5,45	19,35	5,5	27,8	21,2 ± 4,65
GLS médio SIV (%)	20	16,68	4,54	16,85	7,4	24	21,17 ± 3,44
GLS apical SIV (%)	20	14,09	4,47	14,85	4,8	20,7	23,03 ± 3,44
GLSRs global RV (s ⁻¹)	20	1,36	0,33	1,37	0,7	2,12	1,88 (1,59 - 2,18)
GLS triv global VD (%)	20	15,8	3,22	17,1	10,1	21	nd

GLS = *strain* longitudinal sistólico; VD = ventrículo direito; SIV = septo ventricular; GLSRs = *strain rate* longitudinal sistólico; GLS triv = *strain* longitudinal no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico; nd = valor normal não definido na literatura=número total de pacientes; DP = desvio padrão.

Dados apresentados como média e desvio padrão, mediana e intervalos. Os valores normais em média e desvio padrão, mediana e intervalos.

*Valores de referências.^{47,49}

Tabela 8 -Análise descritiva da avaliação tridimensional dos volumes e da fração de ejeção do ventrículo direito no pós-operatório tardio

Variável	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Valores normais*
Vol diast f VD (ml/m ²)	19	89,50	34,29	80,30	43,00	209,00	61,0± 13
Vol sist f VD (ml/m ²)	19	40,61	9,08	39,80	22,00	56,30	27±8,5
FEVD (%)	19	51,79	6,86	51,60	36,00	66,80	58 ± 6,5

N = número total de pacientes; Vol diast f = volume diastólico final; Vol sist f = volume sistólico final; VD = ventrículo direito; FE = fração de ejeção; DP = desvio padrão.

Dados apresentados como média e desvio padrão, mediana e intervalos. Valores normais de referência como média e desvio padrão.

*Valores de referências.²⁹

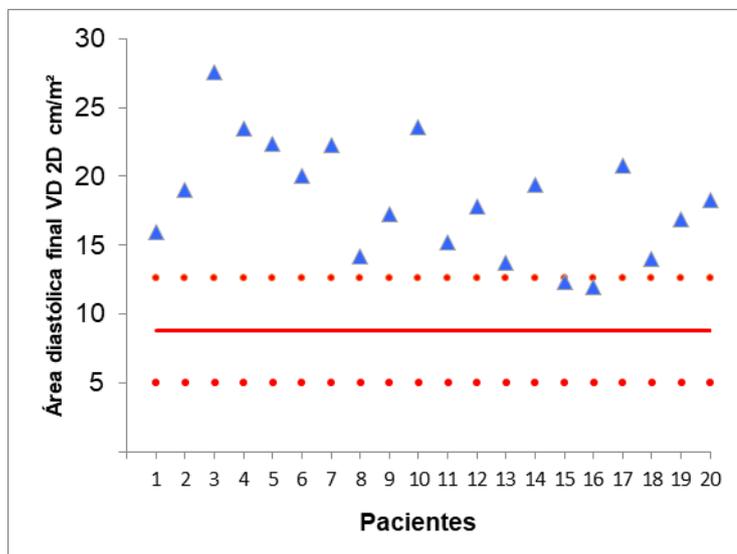
5.5 Dimensão da cavidade ventricular direita no pós-operatório tardio

A análise quantitativa da dimensão do ventrículo direito foi realizada pela estimativa da planimetria da área diastólica final indexada para superfície corpórea pelo modo bidimensional e demonstrou que todos os pacientes apresentavam dilatação do ventrículo direito superior a dois desvios padrões com a relação ao valor médio normal sugerido na literatura²⁹, conforme ilustra o Gráfico 1. Em dez pacientes (50%), o valor da área diastólica final foi maior que 18cm/m², sugerindo dilatação de grau moderado ou acentuado. Com objetivo de melhorar a acurácia da avaliação ao bidimensional, incluímos a medida da via de saída proximal no plano paraesternal longitudinal pelo modo bidimensional, confirmando o aumento da cavidade ventricular direita. Os volumes diastólico e sistólico finais foram avaliados por meio da ecocardiografia tridimensional, indexados para superfície corpórea, em dezenove pacientes. Devido à escassez de valores de referência na literatura para a faixa etária pediátrica, utilizamos como referência os valores sugeridos na última recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia.²⁹ Evidenciamos, em 12 pacientes (63,2%), volume diastólico final superior a dois desvios padrões com relação ao valor médio estabelecido para indivíduos normais (Gráfico 2) e, em 14 pacientes (73,7%), volume sistólico final superior a dois desvios padrões (Gráfico 3), confirmando que estes pacientes apresentavam dilatação do ventrículo direito na evolução pós-operatória tardia. O valor médio da espessura parede anterior foi de 6,0mm ± 1,49 (mediana = 6,00mm, variação 5,00 -10,00mm), sugerindo hipertrofia de grau discreto.

Buscando possível correlação entre o valor da área diastólica final avaliada pelo modo bidimensional e o valor do volume diastólico final pela técnica tridimensional, ambos indexados para superfície corpórea, encontramos correlação positiva entre o valor da área diastólica final e volume diastólico final ($r = 0,61$, $p < 0,005$) (Gráfico 4), gerando a seguinte equação de regressão:

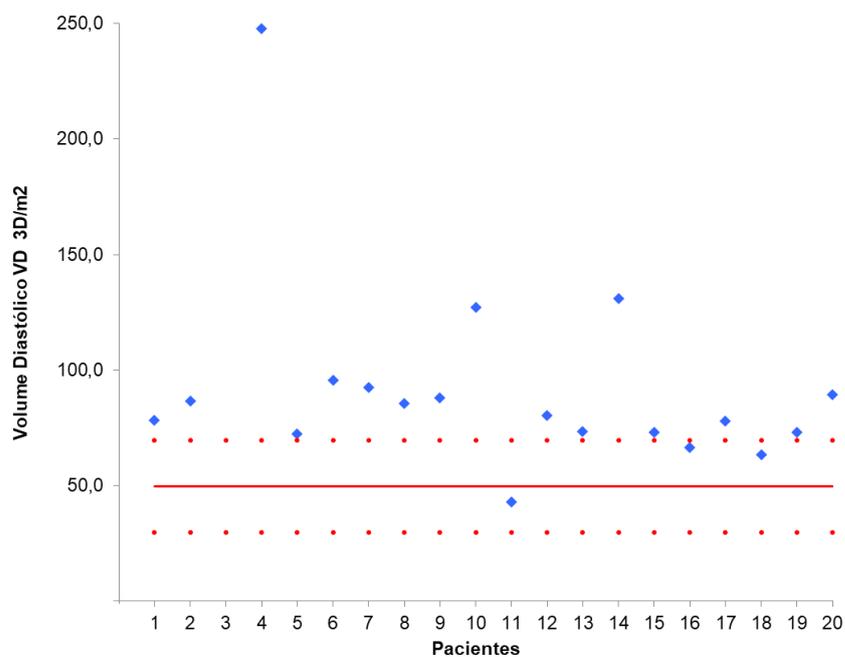
$$\mathbf{Vdiast\ 3D\ i = -13.098 + (5.756 \times \mathbf{Área\ diast\ 2D\ i})}$$

Gráfico 1 – Valores individuais da área diastólica final do ventrículo direito indexada para superfície corpórea em relação ao valor normal médio (linha contínua), e limites superior (+2DP) e inferior (-2DP) da literatura (linhas pontilhadas)



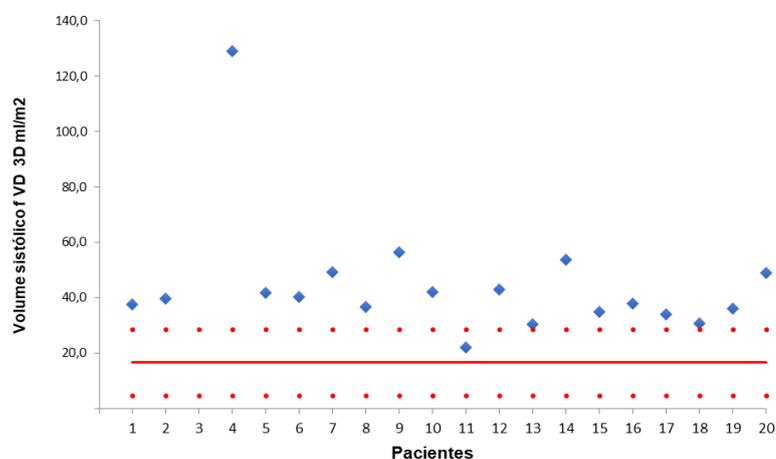
VD = ventrículo direito; f = final; 2D = modo bidimensional.
Valor de referência.²⁹

Gráfico 2 – Valores individuais do volume diastólico final do ventrículo direito indexados para superfície corpórea em relação ao valor normal médio (linha contínua), e limites superior (+2DP) e inferior (-2DP) da literatura (linhas pontilhadas)



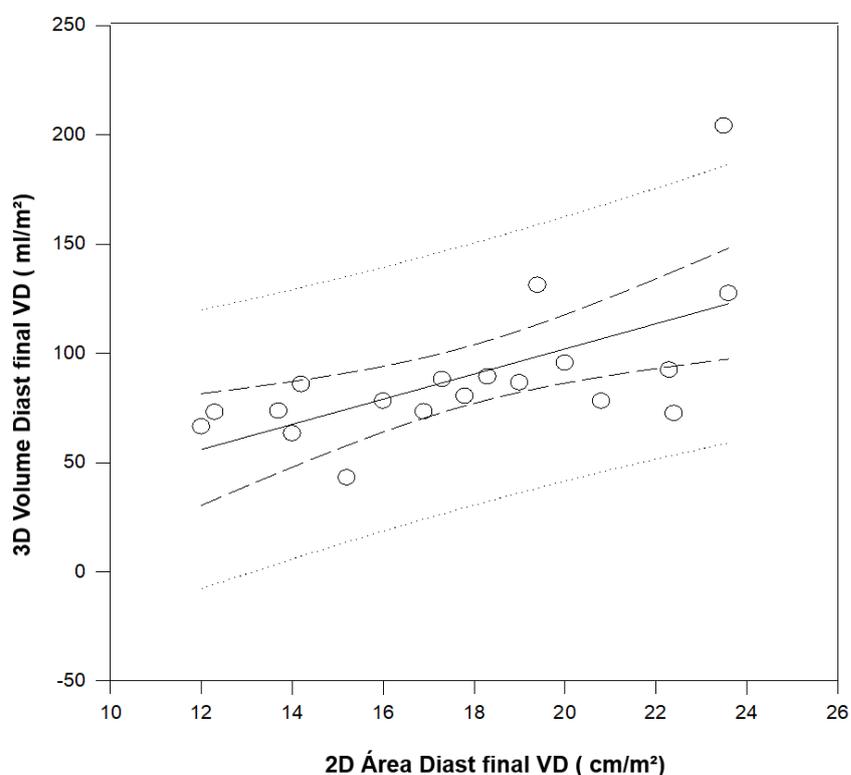
VD = ventrículo direito; f = final; 3D = modo tridimensional.
Valor de referência.²⁹

Gráfico 3 – Valores individuais do volume sistólico final do ventrículo direito indexados para superfície corpórea em relação ao valor normal médio (linha contínua), e limites superior (+2DP) e inferior (-2DP) da literatura (linhas pontilhadas)



VD = ventrículo direito; f = final; 3D = modo tridimensional.
Valor de referência.²⁹

Gráfico 4 – Correlação entre a área diastólica final pelo modo bidimensional (2D) e volume diastólico final pelo modo tridimensional (3D) indexados pela superfície corpórea



Diast = diastólico; VD = ventrículo direito; 3D = modo tridimensional;
2D = modo bidimensional.

5.6 Avaliação ecocardiográfica da função sistólica do ventrículo direito no pós-operatório tardio

A avaliação da função sistólica foi realizada por meio da associação da análise qualitativa e quantitativa. Observamos que a função sistólica global estava preservada em todos os pacientes na análise qualitativa.

5.6.1 Parâmetros ecocardiográficos convencionais

Na avaliação pós-operatória tardia, o valor médio da excursão sistólica do anel da valva tricúspide (TAPSE) foi de $1,5 \pm 0,19$ cm e reduzido em relação ao valor médio estabelecido na literatura para a idade.³⁰ A variação fracional da área (FAC) foi normal com valor médio de $46,9 \pm 7,48\%$.

A avaliação evolutiva do comportamento dos parâmetros de avaliação da função sistólica por meio do Doppler tecidual, ao nível do anel da valva tricúspide, foi realizada em dezenove pacientes, levando-se em consideração que um paciente foi excluído porque não teve avaliação no pré-operatório. Evidenciamos alteração significativa nos valores da velocidade miocárdica sistólica (S') e da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) nos quatro momentos de avaliação. A velocidade miocárdica sistólica (S') apresentou valor significativamente maior no pré-operatório em relação ao pós-operatório imediato ($p < 0,01$), em médio prazo ($p < 0,01$) e pós-operatório tardio ($p = 0,012$). No pós-operatório imediato, seu valor foi reduzido quando comparado com os valores na evolução em médio prazo ($p < 0,01$) e tardia ($p < 0,01$). Entretanto, na evolução tardia (PO2), a velocidade miocárdica sistólica foi maior em relação à avaliação em médio prazo ($p < 0,01$), conforme ilustra a Tabela 9 e o Gráfico 5. Já a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) não variou entre o pré-operatório e pós-operatório imediato ($p = 0,846$), mas esteve significativamente diminuída na avaliação em médio prazo em comparação ao pós-operatório imediato. Na avaliação tardia, observamos que, em relação ao momento anterior (PO1), seu valor foi significativamente maior ($p < 0,001$). A

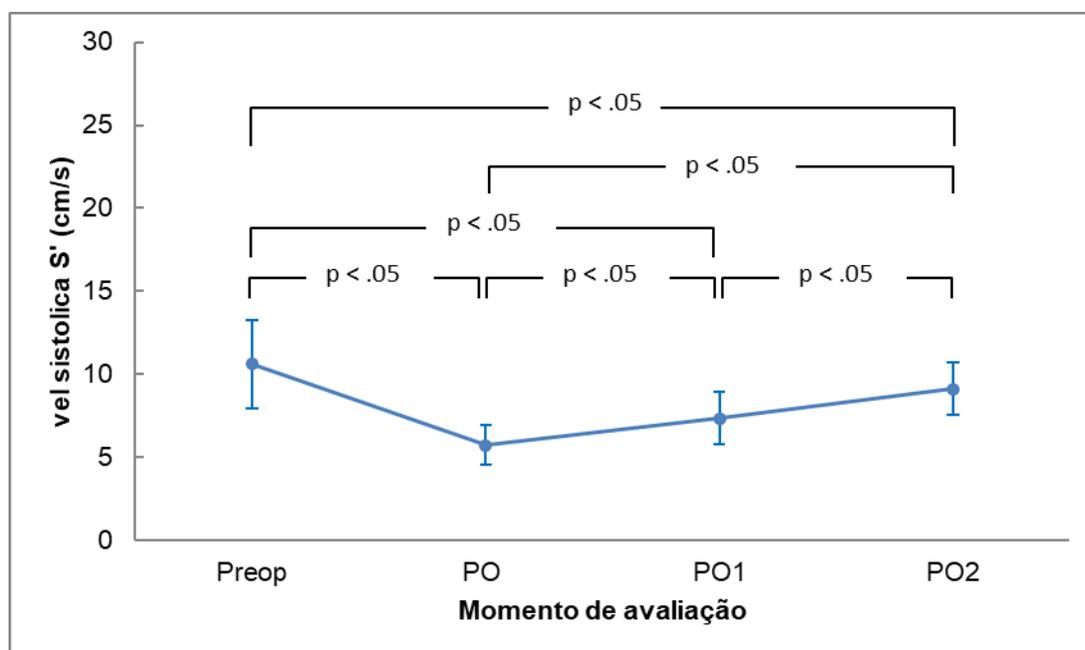
Tabela 10 e o Gráfico 6 demonstram seu comportamento ao longo das avaliações.

Tabela 9 - Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da velocidade miocárdica sistólica (S') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória

Velocidade S' VD (cm/s)	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Preop	19	10,62	2,65	5,6	17,9
PO	19	5,74	1,19	3,9	8,0
PO1	19	7,36	1,56	4,9	10,7
PO2	19	9,14	1,6	6,4	13,0

Velocidade S' = velocidade miocárdica sistólica (cm/s); VD = ventrículo direito; N = total de pacientes; Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de evolução pós-operatória; PO2 = média de 96,6 meses.

Gráfico 5 – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da velocidade miocárdica sistólica (S') do ventrículo direito avaliada pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e durante a evolução pós-operatória



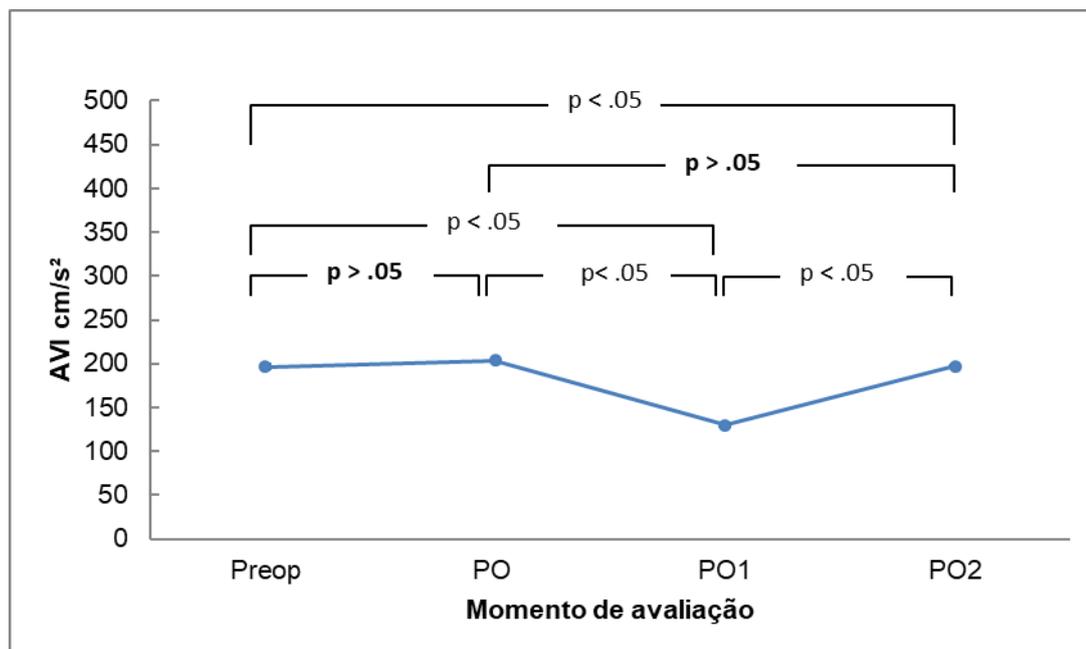
Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de pós-operatório; PO2 = média de 96,6 meses.

Tabela 10 - Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória

AVI VD cm/s ²	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Preop	19	196,66	67,61	60,50	340,70
PO	19	203,43	112,57	85,30	586,00
PO1	19	130,16	39,23	75,00	225,00
PO2	19	196,91	50,89	91,70	290,00

AVI = aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica; VD = ventrículo direito; N = total de pacientes; Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de evolução pós-operatória; PO2 = média de 96,6 meses.

Gráfico 6 – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e durante a evolução pós-operatória

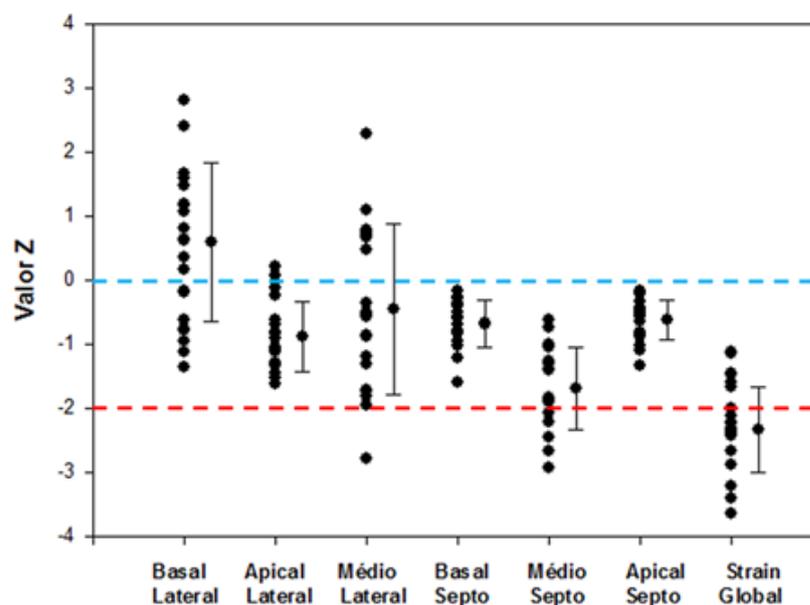


Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de pós-operatório; PO2 = média de 96,6 meses; AVI = aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica.

5.6.2 Deformação miocárdica pela técnica do *Speckle Tracking* na evolução pós-operatória tardia

O valor médio do *strain* longitudinal global sistólico foi 18,4% (mediana = 18,7%, variação de 12-23%) e inferior a dois desvios padrões do normal estabelecido na literatura⁴⁹ em 16 pacientes (80%). A análise da deformação regional evidenciou diferença significativa no valor do *strain* longitudinal sistólico no segmento médio do septo ventricular valor médio = 16,7% (mediana = 16,8%, variação de 7,4-24,9%) em cinco pacientes (25%) e em um paciente (5%) no segmento médio da parede livre valor médio = 19,3% (mediana = 18,7%, variação 7,3 - 32,9), ambos com valor menor que dois desvios padrões da normalidade^{47,49} - Gráfico 7. Realizamos a análise de regressão linear múltipla para investigar a contribuição do valor do *strain* em cada segmento (basal, médio e lateral) da parede livre e septo ventricular no valor global do *strain* longitudinal sistólico, e evidenciamos que houve contribuição significativa dos segmentos basal, médio e apical da parede livre do ventrículo direito ($p < 0,001$; $p = 0,004$; $p = 0,008$) e apical do septo ventricular ($p = 0,002$) no valor do global do *strain* longitudinal sistólico. Investigamos a correlação entre a dimensão do ventrículo direito por meio da estimativa da planimetria da área diastólica e sistólica final indexada para a superfície corpórea com o valor do *strain* e *strain rate* global sistólico, e identificamos correlação negativa entre o valor da área diastólica final e o *strain* ($r = -0,59$; $p < 0,006$) e *strain rate* ($r = -0,68$; $0 < 0,001$) e da área sistólica final e o valor do *strain* ($r = -0,60$; $p < 0,005$) e com o *strain rate* ($r = -0,68$; $0 < 0,0001$), portanto, o ventrículo direito mais dilatado tem uma menor capacidade de deformação. Entretanto, os volumes diastólico e sistólico finais avaliados pelo modo tridimensional e indexados para superfície corpórea não apresentaram correlação com o *strain* global sistólico ($p = 0,374$ e $p = 0,412$, respectivamente). Houve concordância inter-observador nos valores do *strain* longitudinal global e regional sistólico pela análise dos *plots* de Bland-Altman.

Gráfico 7 - Cálculo do escore Z demonstrando a distribuição do valor do *strain* longitudinal sistólico global e regional em relação aos valores normais



5.6.3 Avaliação ecocardiográfica tridimensional no pós-operatório tardio

A avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito por meio da ecocardiografia tridimensional foi realizada em 19 pacientes e observamos que não houve alteração no seu valor médio que foi de $51,8\% \pm 6,86$ (mediana = $51,6\%$, variação de $36,0-66,8\%$) em relação ao valor sugerido na literatura²⁹, com ênfase à escassez de dados para faixa etária pediátrica. Buscando possível correlação entre o valor da fração de ejeção e índices de deformação miocárdica, observamos que não houve correlação entre a fração de ejeção e o *strain* global sistólico ($p = 0,984$) e o *strain rate* global sistólico ($p = 0,216$).

5.7 Avaliação ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo direito no pós-operatório tardio

A presença do fluxo anterógrado diastólico no tronco pulmonar por meio do Doppler pulsátil não foi evidenciada nos vinte pacientes na avaliação pós-

operatória tardia. O valor médio do volume do átrio direito indexado para superfície corpórea foi de $28,05 \pm 10,4$ ml/m² e não apresentou diferença com relação ao valor normal estabelecido na literatura.²⁸ O valor médio do *strain* longitudinal no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi de 15,8% (mediana = 17,15%, variação 10,1-21%), entretanto, devido à ausência de valor de referência na literatura, este índice foi utilizado para estudos de correlações. Houve concordância inter-observador nos valores do *strain* no pico do TRIV pela análise dos *plots* de Bland-Altman.

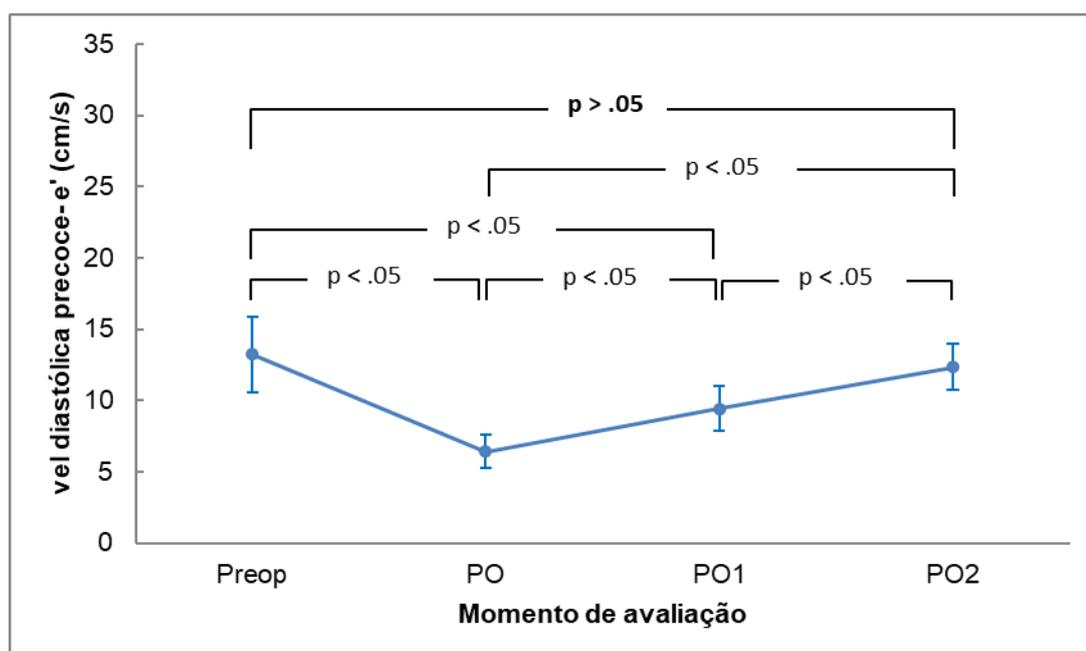
A avaliação evolutiva do comportamento dos parâmetros de avaliação da função diastólica por meio do Doppler tecidual, no nível do anel da valva tricúspide, foi realizada em dezenove pacientes, como descrito previamente. Observamos alteração significativa nos valores da velocidade miocárdica diastólica precoce (*e'*) e tardia (*a'*) nos quatro momentos. Como ilustrado na Tabela 11 e Gráfico 8, a velocidade miocárdica diastólica precoce (*e'*) foi menor no pós-operatório imediato e em médio prazo em relação à avaliação pré-operatória ($p < 0,001$) e maior no pós-operatório tardio em relação à avaliação em médio prazo ($p < 0,001$). O momento pós-operatório tardio não apresentou diferença significativa em relação ao pré-operatório ($p = 0,328$), entretanto, foi reduzido em relação aos valores normais para faixa etária ($p = 0,004$). Com relação ao comportamento da velocidade miocárdica diastólica tardia (*a'*), observamos que reduziu na avaliação pós-operatória imediata, no pós-operatório em médio prazo e no pós-operatório tardio em relação ao pré-operatório ($p < 0,001$), e permaneceu com valor significativamente menor no pós-operatório tardio em relação à avaliação em médio prazo ($p < 0,001$), conforme ilustra a Tabela 12 e Gráfico 9.

Tabela 11 - Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória

Velocidade e' VD (cm/s)	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Preop	19	13,23	2,93	9,80	21,20
PO	19	6,41	1,88	3,10	10,80
PO1	19	9,43	2,29	5,40	13,50
PO2	19	12,33	3,71	7,60	19,60

Velocidade e' : velocidade miocárdica diastólica precoce (cm/s); VD = ventrículo direito; N = total de pacientes; Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de evolução pós-operatória; PO2 = média de 96,6 meses.

Gráfico 8 – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e durante a evolução pós-operatória



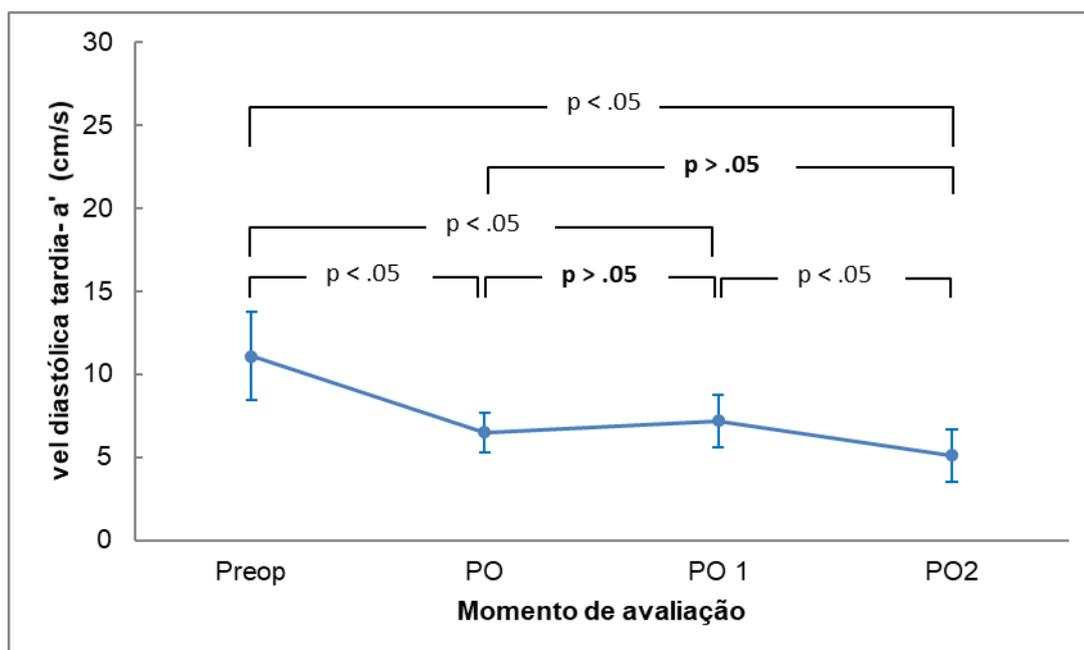
Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de pós-operatório; PO2 = média de 96,6 meses.

Tabela 12 - Análise descritiva dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo da velocidade miocárdica diastólica tardia (a') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no período pré-operatório e ao longo da evolução pós-operatória

Velocidade a' VD (cm/s)	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Preop	19	11,09	3,29	5,90	18,40
PO	19	6,48	3,00	3,60	13,80
PO1	19	7,18	2,40	3,90	14,10
PO2	19	5,09	1,71	2,70	10,70

Velocidade a' = velocidade miocárdica diastólica tardia (cm/s); VD = ventrículo direito; N = total de pacientes; Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de evolução pós-operatória; PO2 = média de 96,6 meses.

Gráfico 9 – Comparação dos valores evolutivos médios e desvio padrão da velocidade miocárdica diastólica tardia (a') do ventrículo direito pelo Doppler tecidual no momento pré-operatório e durante a evolução pós-operatória



Preop = momento da internação; PO = entre o primeiro ao terceiro dia de pós-operatório; PO1 = entre o trigésimo e nonagésimo dia de pós-operatório; PO2 = média de 96,6 meses.

5.8 Insuficiência pulmonar e parâmetros ecocardiográficas da avaliação da função ventricular direita no pós-operatório tardio

Considerando que a insuficiência pulmonar foi a lesão residual mais prevalente, estudamos seus efeitos na dimensão do ventrículo direito e na função ventricular por meio da ecocardiografia convencional, associada às técnicas de deformação miocárdica e tridimensional. A insuficiência pulmonar foi categorizada em dois grupos discretos (Grupo I) *versus* moderada ou acentuada (Grupo II), pois a amostra reduzida impossibilitou a graduação em três categorias, conforme a Tabela 13. Não houve diferença entre os grupos com insuficiência pulmonar moderada ou acentuada e insuficiência pulmonar leve em relação aos parâmetros ecocardiográficos convencionais, tais como velocidade miocárdica diastólica precoce ($p=0,894$), tardia ($p= 0,203$), sistólica ($p = 0,467$), aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica ($p = 0,483$), tempo de relaxamento isovolumétrico ($p=0,545$), tempo de contração isovolumétrica ($p = 0,782$), excursão sistólica do anel tricúspide ($p = 0,689$), variação fracional da área ($p = 0,715$), volume do átrio direito indexado ($p = 0,452$) e índice de *performance* miocárdica ($p = 0,878$). Investigamos a associação do grau de insuficiência pulmonar em relação aos índices de deformação miocárdica e verificamos que o grupo com insuficiência pulmonar moderada ou acentuada não apresentou diferença significativa no valor do *strain* longitudinal global sistólico ($p = 0,455$), *strain rate* global sistólico ($p = 0,853$) e *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico ($p = 0,752$) quando comparado ao grupo insuficiência pulmonar leve. A Tabela 14 ilustra os dados citados acima. Observamos que, entre os grupos com insuficiência pulmonar moderada ou acentuada e insuficiência discreta, não existiu diferença significativa em relação aos volumes diastólico e sistólico finais indexados para a superfície corpórea ($p = 0,127$ e $p = 0,202$) e a área diastólica final indexada ($p = 0,691$). A fração de ejeção estimada pela técnica tridimensional não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,731$).

Tabela 13 - Análise descritiva do grau de insuficiência pulmonar categorizado no pós-operatório tardio

Grau IP	N	Prevalência (%)
Grupo I	5	25
Grupo II	15	75

IP = insuficiência pulmonar; N= número total de pacientes;
 Grupo I = insuficiência pulmonar discreta;
 Grupo II=insuficiência pulmonar moderada ou acentuada.

Tabela 14 - Insuficiência pulmonar categorizada e as variáveis ecocardiográficas da avaliação da função ventricular direita no pós-operatório tardio

Variável	IP	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p*
e'VD(cm/s)	I	5	12,04	3,79	7,60	17,00	0,894
	II-III	15	12,30	3,71	8,60	19,60	
a'VD(cm/s)	I	5	4,32	1,04	3,20	5,70	0,203
	II-III	15	5,46	1,81	2,70	10,70	
S'VD(cm/s)	I	5	8,74	1,68	6,40	10,80	0,467
	II-III	15	9,35	1,57	6,80	13,00	
AVI VD (cm/s ²)	I	5	182,20	60,39	92,00	252,00	0,483
	II-III	15	200,80	46,93	120,00	290,00	
TCI VD (ms)	I	5	71,40	10,88	52,00	77,00	0,782
	II-III	15	69,27	15,62	39,00	101,00	
TRIV VD (ms)	I	5	50,20	7,26	43,00	60,00	0,545
	II-III	15	55,73	19,32	32,00	111,00	
IPM VD	I	5	0,49	0,09			0,878
	II-III	15	0,48	0,14			
TAPSE (cm)	I	5	1,46	0,15	1,30	1,60	0,689
	II-III	15	1,50	0,20	1,30	2,10	
FAC (%)	I	5	45,80	9,52	33,00	58,00	0,715
	II-III	15	47,27	7,03	35,00	58,00	
Vol AD (ml/m ²)	I	5	24,92	10,42	13,20	41,80	0,452
	II-III	15	29,09	10,54	18,20	56,20	
GLS global VD (%)	I	5	17,56	3,29	13,70	21,80	0,455
	II-III	15	18,73	2,85	12,00	23,00	
GLSRs global VD (s ⁻¹)	I	5	1,34	0,25	0,95	1,57	0,853
	II-III	15	1,37	0,36	0,70	2,12	
GLStriv global VD (%)	I	5	15,38	3,06	11,00	18,50	0,752
	II- III	15	15,93	3,36	10,10	21,00	

e' = velocidade miocárdica diastólica precoce; a' = velocidade miocárdica diastólica tardia; S' = velocidade miocárdica sistólica; AVI = aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica; TCI = contração isovolumétrica; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; IPM = índice de performance miocárdica; TAPSE = excursão sistólica do anel da valva tricúspide; FAC = variação fracional da área; GLS = *strain*; GLSRs = *strain rate*; GLStriv = *strain* no final do tempo de relaxamento isovolumétrico; VD = ventrículo direito; N = número total de pacientes.

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

5.9 Fração da área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e dimensões da cavidade ventricular direita

Investigamos se a área de fibrose miocárdica pré-existente à correção cirúrgica influenciou na presença de dilatação do ventrículo direito, e demonstramos que não houve associação entre a fração de área de fibrose miocárdica e o volume diastólico e sistólico final indexado para a superfície corpórea ($p = 0,127$, $p = 0,202$), ambos avaliados pelo modo tridimensional e com planimetria da área diastólica final indexada pela superfície corpórea ($p = 0,681$), obtida pelo modo bidimensional. Especulamos a existência de correlação entre a fibrose miocárdica e a dimensão do ventrículo direito, e observamos que também não houve correlação entre fibrose e os volumes diastólico e sistólico finais ($p = 0,458$ e $p = 0,734$), assim como, com as áreas diastólica e sistólica finais ($p = 0,745$ e $p = 0,909$).

5.10 Área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e parâmetros ecocardiográficos da função ventricular direita na evolução pós-operatória tardia

Levando-se em consideração que, no estudo de Farah e colaboradores⁹, o valor da área de fibrose miocárdica $\geq 8,3\%$ foi preditivo de alteração na função diastólica do ventrículo direito, identificada pela redução no valor da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') avaliada por meio do Doppler tecidual no pós-operatório em médio prazo, estudamos o comportamento de dezoito pacientes na evolução pós-operatória tardia, com relação à porcentagem da área de fibrose miocárdica e os parâmetros ecocardiográficos convencionais (Tabela 15) e de deformação miocárdica (Tabela 16) utilizados para avaliação da função ventricular.

Tabela 15 - Fração de área de fibrose miocárdica e parâmetros ecocardiográficos convencionais da função ventricular no pós-operatório tardio

Variável	Fibrose%	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p*
e' VD (cm/s)	< 8,3	13	13,59	3,75	8,60	19,60	0,049
	≥ 8,3	5	9,82	1,82	7,60	11,90	
a' VD (cm/s)	< 8,3	13	5,23	1,99	2,70	10,70	0,721
	≥ 8,3	5	4,88	1,25	3,20	6,50	
S' VD (cm/s)	< 8,3	13	9,24	1,33	6,80	10,80	0,932
	≥ 8,3	5	9,16	2,51	6,40	13,00	
AVI VD (cm/s²)	< 8,3	13	188,08	56,81	92,00	290,00	0,485
	≥ 8,3	5	207,80	35,91	173,00	246,00	
TCI (ms)	< 8,3	13	68,62	15,94	39,00	101,00	0,649
	≥ 8,3	5	72,40	14,15	52,00	85,00	
TRIV (ms)	< 8,3	13	51,69	11,47	32,00	70,00	0,521
	≥ 8,3	5	61,00	29,03	43,00	111,00	
TAPSE (cm)	< 8,3	13	1,52	0,22	1,30	2,10	0,543
	≥ 8,3	5	1,46	0,09	1,30	1,50	
FAC (%)	< 8,3	13	46,69	6,12	33,00	55,00	0,450
	≥ 8,3	5	49,80	10,99	35,00	58,00	
Volume AD (ml/m²)	< 8,3	13	28,78	10,68	18,20	56,20	0,241
	≥ 8,3	5	22,36	7,66	13,20	34,20	

e' = velocidade miocárdica diastólica precoce; a' = velocidade miocárdica diastólica tardia; S' = velocidade miocárdica sistólica; AVI = aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica; TCI = contração isovolumétrica; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; TAPSE = excursão sistólica do anel da valva tricúspide; FAC = variação fracional da área; AD = átrio direito; N = número total de pacientes.

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

Tabela 16 - Fração de área de fibrose miocárdica e parâmetros ecocardiográficos da deformação miocárdica no pós-operatório tardio

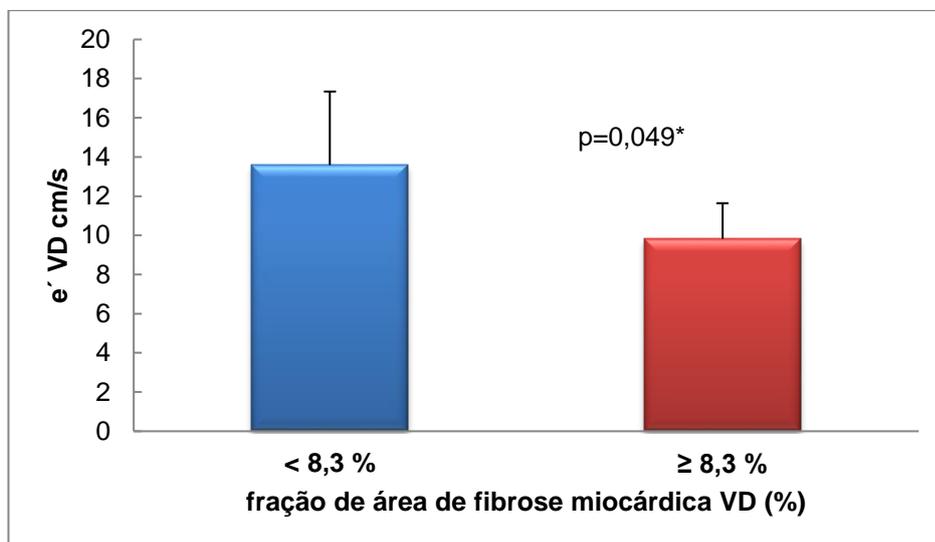
Variável	Fibrose%	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p*
GLS global VD (%)	<8,3	13	18,35	3,31	12,00	23,00	0,956
	≥8,3	5	18,26	2,65	14,80	22,00	
GLS basal parede livre (%)	<8,3	13	28,97	7,37	17,20	40,50	0,774
	≥ 8,3	5	30,18	9,29	20,80	43,00	
GLS médio parede livre (%)	<8,3	13	19,82	7,52	7,30	32,90	0,509
	≥8,3	5	17,38	4,23	12,70	23,80	
GLS apical parede livre (%)	<8,3	13	12,34	5,42	5,50	21,90	0,637
	≥8,3	5	13,72	5,58	8,70	23,20	
GLS basal SIV (%)	<8,3	13	19,22	5,36	5,50	26,40	0,700
	≥8,3	5	18,08	5,87	11,20	25,00	
GLS médio SIV (%)	<8,3	13	17,52	4,29	9,30	24,00	0,075
	≥8,3	5	13,20	4,38	7,40	19,00	
GLS apical SIV (%)	<8,3	13	13,85	4,20	4,80	20,20	0,265
	≥8,3	5	16,52	4,89	9,00	20,70	
GLSRs global VD (s ⁻¹)	<8,3	13	1,26	0,30	0,70	1,70	0,095
	≥8,3	5	1,56	0,35	1,27	2,12	
GLS triv global VD (%)	<8,3	13	15,52	3,00	10,10	19,00	0,625
	≥8,3	5	16,32	3,15	11,00	18,50	

GLS = *strain* longitudinal global; VD = ventrículo direito; SIV = septo ventricular; GLSRs = *strain rate* longitudinal global; GLS triv = *strain* longitudinal no pico do relaxamento isovolumétrico; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico.

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

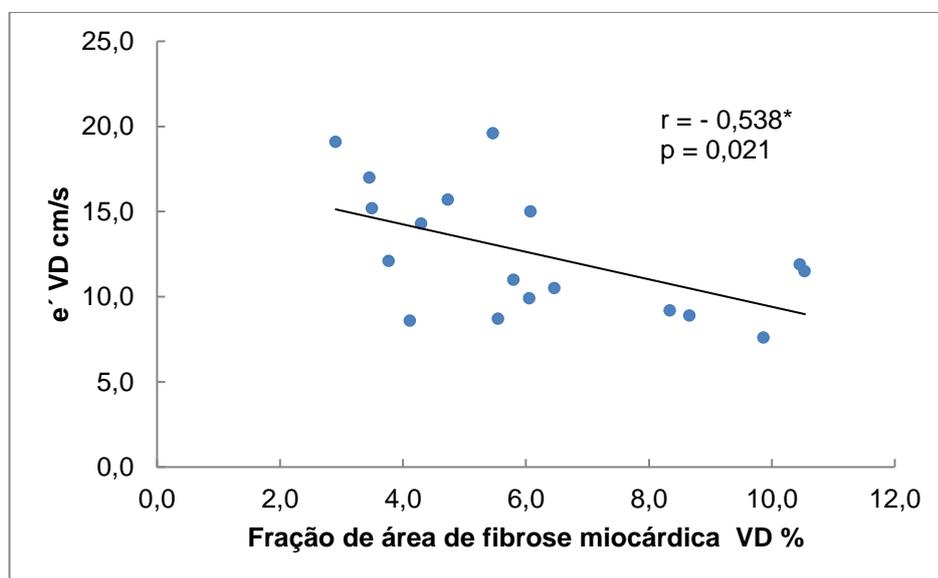
Evidenciamos que, no pós-operatório tardio, a velocidade miocárdica diastólica precoce (e') foi menor no grupo com fração de área de fibrose miocárdica $\geq 8,3\%$ quantificada nas amostras colhidas na cirurgia ($p = 0,049$), conforme ilustra o Gráfico 10. Avaliando-se a influência da fração de área de fibrose miocárdica na função ventricular avaliada por meio de parâmetros ecocardiográficos convencionais, observamos que houve correlação negativa entre o valor da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') e a fração de área de fibrose miocárdica ($p = 0,021$; $r = -0,54$), ilustrada no Gráfico 11. Portanto, quanto maior o grau de fibrose miocárdica no ventrículo direito menor o valor da velocidade miocárdica diastólica precoce.

Gráfico 10 – Análise comparativa entre a área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e o valor da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') avaliada pelo Doppler tecidual no pós-operatório tardio



(*) nível descritivo da probabilidade do test t.

Gráfico 11 – Correlação entre a fração de área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e a velocidade diastólica precoce (e') no pós-operatório tardio



e' = velocidade miocárdica diastólica precoce; VD = ventrículo direito.

*Nível significância coeficiente de Pearson.

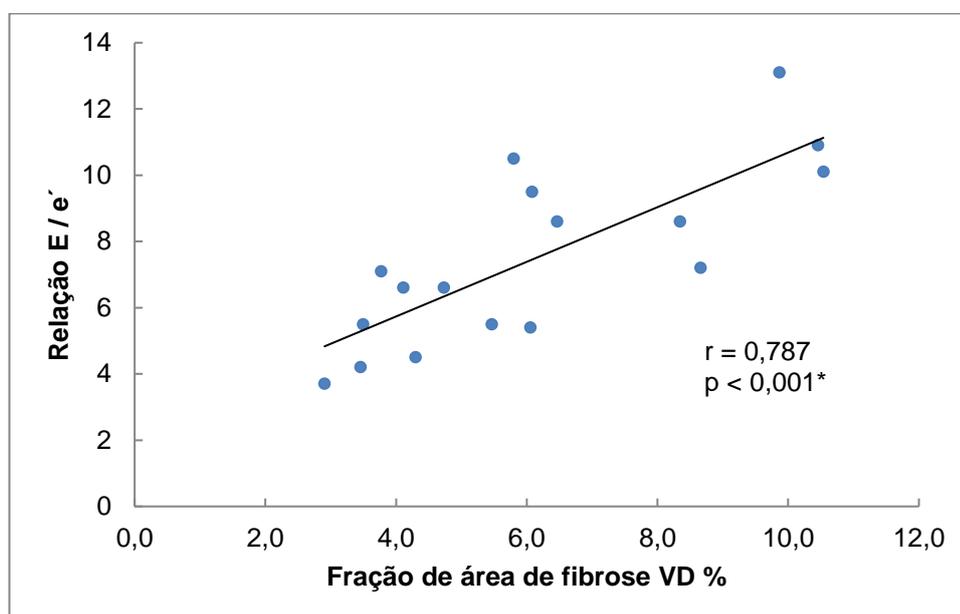
Analisando outro parâmetro de avaliação da função diastólica, a relação entre o pico da velocidade da onda de enchimento diastólico do ventrículo direito (E) avaliada pelo Doppler pulsátil e o pico da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') por meio do Doppler tecidual, observamos que existe diferença estatística entre os dois grupos. O grupo de pacientes com área de fibrose miocárdica $\geq 8,3\%$ tem maior valor da relação E/e' ($p = 0,008$; Tabela 17) e apresentou correlação positiva entre a fração de área de fibrose miocárdica e a relação E/e' ($p = 0,0002$; $r = 0,787$, Gráfico 12). Não houve correlação significativa entre a fração de área de fibrose miocárdica e a excursão sistólica do anel da valva tricúspide ($p = 0,896$), variação fracional da área ($p = 0,246$), velocidade miocárdica sistólica ($p = 0,976$), aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica ($p = 0,286$), tempo de contração isovolumétrica ($p = 0,497$), velocidade miocárdica diastólica tardia ($p = 0,657$), tempo de relaxamento isovolumétrico ($p=0,805$), volume do átrio direito indexado para a superfície corpórea ($p=0,202$), conforme demonstrado na Tabela 18, assim como, com índice de *performance* miocárdica ($p = 0,957$).

Tabela 17 - Análise comparativa entre a área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e o valor da relação E/e' no ventrículo direito no pós-operatório tardio

Fibrose miocárdica VD	N	Valor E/e'	DP
Fibrose < 8,3 %	13	6,47	2,13
Fibrose $\geq 8,3$ %	5	9,98	2,25

VD = ventrículo direito; N = população estudada, DP = desvio padrão; E = pico da velocidade do enchimento diastólico do ventrículo direito; e' = pico da velocidade miocárdica diastólica precoce do ventrículo direito. Dados apresentados em número e porcentagem. Teste t valor $p = 0,008$.

Gráfico 12 – Correlação entre a fração de área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e a relação E/e' no pós-operatório tardio



e' = velocidade miocárdica diastólica precoce; E= onda de enchimento diastólico do ventrículo direito; VD = ventrículo direito.

*Nível significância coeficiente de Pearson.

Tabela 18 - Coeficiente de correlação de Pearson entre a fibrose miocárdica e as variáveis ecocardiográficas convencionais da avaliação da função ventricular direita no pós-operatório tardio

	e' VD	a' VD	S' VD	AVI VD	TCI VD	TRIV VD	TAPSE	FAC	Vol AD
	cm/s	cm/s	cm/s	cm/s ²	ms	ms	cm	%	ml/m ²
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Fibrose VD (%)									
R	-0,538	-0,112	-0,037	0,266	-0,171	0,062	0,033	0,288	-0,315
P	0,0213*	0,6575	0,9760	0,2859	0,4975	0,8047	0,8962	0,2463	0,2018

N = população estudada; VD = ventrículo direito; e' = velocidade miocárdica diastólica precoce; a' = velocidade miocárdica diastólica tardia; S' = velocidade miocárdica sistólica; AVI = aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica; TCI = tempo de contração isovolumétrica; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; TAPSE = medida da excursão sistólica do plano do anel da valva tricúspide; FAC = variação fracional da área do ventrículo direito; Vol AD = volume do átrio direito.

(*) Nível de significância estatística p < 0,001.

Especulamos se houve influência da área de fibrose miocárdica nos índices de deformação miocárdica *strain* longitudinal sistólico global e regional, *strain rate* global e o *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (Tabela 19) e encontramos apenas no segmento médio do septo ventricular correlação negativa do *strain* sistólico com a área de fibrose ($p = 0,0376$, $r = -0,493$), portanto, neste segmento, quanto maior o grau de fibrose miocárdica menor o grau de deformação miocárdica (*strain*), conforme ilustra o Gráfico 13. Não houve correlação entre a área de fibrose miocárdica com o *strain* longitudinal global sistólico ($p = 0,976$), *strain* sistólico no segmento basal, médio e apical da parede livre ($p = 0,670$, $p = 0,562$, $p = 0,289$), *strain* sistólico no segmento basal e apical do septo ($p = 0,362$ e $p = 0,181$), *strain rate* longitudinal global sistólico ($p = 0,136$) e *strain* no pico do TRIV ($p = 0,625$).

Analisamos a correlação entre a fração da área de fibrose miocárdica e a fração de ejeção do ventrículo direito por meio da ecocardiografia tridimensional, e observamos que não houve correlação entre a fração de área de fibrose miocárdica e a fração de ejeção ($p = 0,731$), sugerindo que a fibrose miocárdica pré-existente à correção cirúrgica não influenciou a função sistólica na evolução pós-operatória tardia.

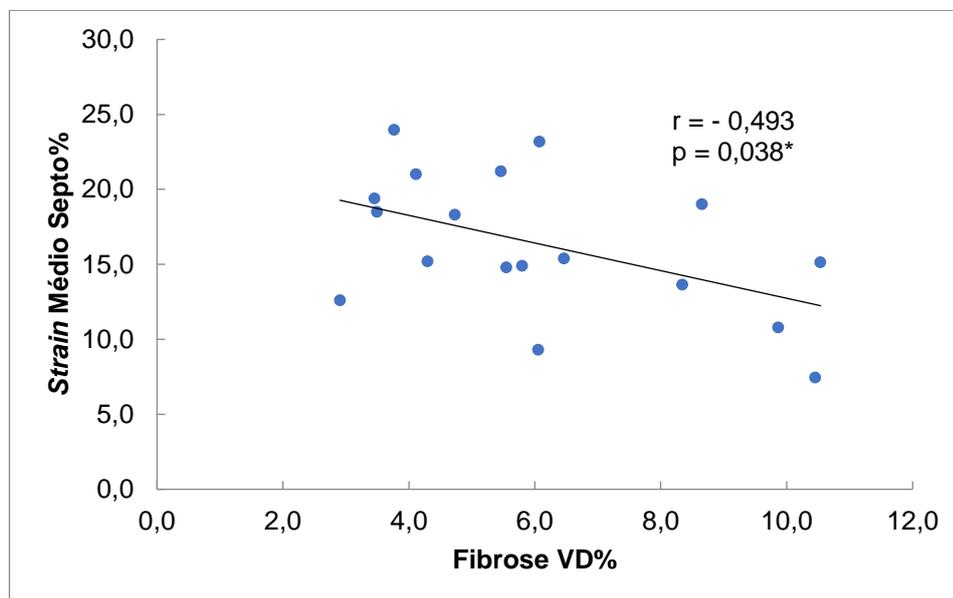
Tabela 19 - Coeficiente de correlação de Pearson entre a fibrose miocárdica intersticial do ventrículo direito, e parâmetros de deformação miocárdica global e regional

		GLS global VD %	GLS basal parede livre %	GLS médio parede livre %	GLS apical parede livre %	GLS basal SIV %	GLS médio SIV %	GLS apical SIV %	GLS médio SIV %	GLS apical SIV %	GLSRs global VD (s-1)	GLS triv global VD (%)
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Fibrose VD (%)	r	0,008	0,108	0,146	0,264	-0,228	-0,493	0,330	-0,493	0,330	0,365	0,059
	p	0,976	0,670	0,562	0,289	0,362	0,038	0,181	0,038	0,181	0,136	0,816

GLS = *strain* longitudinal sistólico; GLSRs = *strain rate*; GLS triv = *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; VD = ventrículo direito; SIV = septo ventricular.

(*) Nível de significância estatística $p < 0,001$.

Gráfico 13 – Correlação entre o grau de fibrose intersticial miocárdica do ventrículo direito e o valor do *strain* sistólico no segmento médio do septo interventricular no pós-operatório tardio



VD = ventrículo direito.

*Nível significância coeficiente de Pearson.

5.11 Área de fibrose miocárdica do ventrículo direito e a presença de lesão residual na evolução pós-operatória tardia

Na evolução pós-operatória tardia, a insuficiência pulmonar, como citado anteriormente, foi a lesão residual mais prevalente. Portanto, elegemos essa para avaliar a associação entre a fração da área de fibrose miocárdica e o grau de insuficiência residual que foi categorizada em dois grupos: grupo I – insuficiência pulmonar leve – e grupo II – insuficiência pulmonar moderada ou acentuada. Observamos que não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à fração da área de fibrose ($p = 0,583$), conforme ilustra a Tabela 20, sugerindo que, nesta pequena coorte de pacientes, na qual a insuficiência pulmonar moderada ou acentuada esteve presente em 75% dos casos, a fibrose miocárdica pré-existente à correção cirúrgica parece não ter influenciado na sua prevalência.

Tabela 20 - Área de fibrose miocárdica no ventrículo direito e grau de insuficiência pulmonar

Área fibrose VD (%)	IP Grupo I	IP Grupo II	N
< 8,3 %	3	10	13
	60,00%	76,92%	
≥ 8,3%	2	3	5
	40,00%	23,08%	
Total	5	13	18

VD = ventrículo direito; IP = insuficiência pulmonar; N = número total de pacientes;

Grupo I = insuficiência pulmonar discreta; Grupo II = insuficiência pulmonar moderada ou acentuada.

Dados expressos em número e porcentagem.

Teste exato de Fisher, $p = 0,583$.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A disfunção ventricular direita é um fator determinante na evolução em longo prazo da correção da tetralogia de Fallot e sua etiologia é multifatorial. A idade da correção, a técnica cirúrgica, a presença de insuficiência pulmonar residual, as alterações histopatológicas do miocárdio e os fatores genéticos são fatores que contribuem com a presença da disfunção no pós-operatório.^{5,9,11-13} Já está estabelecido que a insuficiência pulmonar é a lesão residual mais frequente, assim como sua consequência relacionada à sobrecarga crônica de volume, causando dilatação progressiva do ventrículo direito, a qual é bem tolerada durante a infância e adolescência. O mecanismo de adaptação do ventrículo direito à sobrecarga crônica de volume tem sido objeto de estudo. A maioria dos pacientes permanece assintomático durante vinte a trinta anos quando se iniciam as complicações relacionadas à disfunção ventricular, tais como intolerância ao exercício, sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva, arritmia e maior risco de morte súbita.⁵ Entretanto, o mecanismo exato que desencadeia o início dos sintomas e a descompensação tardia na maioria dos pacientes ainda não está claro.⁶⁹

Os aspectos histopatológicos do miocárdio pré-existente à correção na tetralogia de Fallot, incluindo, entre outras alterações, a hipertrofia do cardiomiócito e fibrose intersticial, são fatores que contribuem de modo independente ao associado à presença de disfunção no pós-operatório.^{9,10} Estudos demonstram em pacientes portadores de tetralogia de Fallot submetidos à biópsia durante a correção cirúrgica aumento do conteúdo de colágeno intersticial, e a presença de vários graus e tipos de fibrose no interstício.^{61,62} As consequências funcionais do remodelamento do colágeno e da fibrose miocárdica têm sido investigadas como um fator que influencia na disfunção ventricular.⁷⁰ O depósito de colágeno no miocárdio resulta em um aumento da rigidez comprometendo o enchimento diastólico, mas, também, pode influenciar na função sistólica. Estudo realizado em modelo animal

sugeriu que o comprometimento da função diastólica está mais relacionado à presença de fibrose miocárdica intersticial do que ao grau de hipertrofia miocárdica.⁷¹ Babu-Narayan e colaboradores⁷², por meio da ressonância nuclear magnética, evidenciaram, em pacientes adultos no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot, que a presença do realce no miocárdio tardio com o gadolínio, considerado marcador da fibrose miocárdica, é comum em ambos os ventrículos e que a extensão da fibrose no ventrículo direito tem sido relacionada não apenas com alterações da função sistólica, particularmente com a fração de ejeção, mas também com a fisiologia restritiva, intolerância ao exercício e arritmia. Poucos estudos demonstram a correlação dos aspectos histológicos do miocárdio na tetralogia de Fallot com a presença da disfunção do ventrículo direito no pós-operatório.

Farah e colaboradores⁹, na primeira fase deste estudo, observaram, em crianças submetidas à correção cirúrgica da tetralogia de Fallot, disfunção diastólica imediatamente após a cirurgia e no pós-operatório em médio prazo (90 dias) por meio do Doppler tecidual. Evidenciaram que a fração de área de fibrose miocárdica do ventrículo direito foi preditiva de disfunção diastólica no pós-operatório em médio prazo, demonstrada pelo valor médio da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') reduzido em relação à média normal para idade menos dois desvios padrões.⁹ Este achado foi um incentivo à continuidade deste trabalho que, até o nosso conhecimento, é o primeiro estudo evolutivo investigando, na mesma coorte de pacientes⁹, a função do ventrículo direito após oito anos de evolução pós-operatória e correlacionando os parâmetros ecocardiográficos com a fração da área de fibrose miocárdica avaliada em biopsias obtidas no ato cirúrgico. Nossos resultados demonstraram que, na evolução pós-operatória tardia, a área de fibrose miocárdica correlacionou-se com alterações tardias da função diastólica do ventrículo direito e que, aparentemente, a fibrose não influenciou a função sistólica global. Houve influência da fibrose miocárdica na deformação regional do ventrículo direito, no segmento médio do septo ventricular, entretanto, esta não influenciou a deformação miocárdica global. Demonstramos alteração no comportamento da velocidade miocárdica

diastólica tardia avaliada por meio do Doppler tecidual com redução progressiva do seu valor ao longo das avaliações e especulamos que esta alteração possa corresponder à alteração intrínseca do miocárdio ou ao efeito da dilatação ventricular decorrente da insuficiência pulmonar no seguimento de oito anos.

6.1 Estudo ecocardiográfico no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot

A avaliação adequada da dimensão e função do ventrículo direito tem impacto direto no seguimento e manejo clínico dos pacientes submetidos à correção da tetralogia de Fallot. A geometria complexa do ventrículo direito impõe a ressonância nuclear magnética como o método padrão-ouro indicado para avaliação dos volumes, da função ventricular, além de auxiliar na identificação da presença da fibrose miocárdica, porém essa apresenta limitações relacionadas à acessibilidade, potencial para sedação e custo, principalmente em centros localizados em países em desenvolvimento.^{26,27} No presente estudo, a ressonância nuclear magnética não foi disponibilizada e a ecocardiografia foi o método utilizado para avaliação das dimensões e da função ventricular. Com o objetivo de melhorar a acurácia da avaliação, associamos a análise qualitativa aos parâmetros ecocardiográficos convencionais, índices de deformação miocárdica, além da técnica tridimensional.^{28,29}

Dimensões do ventrículo direito no pós-operatório tardio

A avaliação das dimensões do ventrículo direito por meio da ecocardiografia bidimensional, utilizando-se os parâmetros sugeridos nas últimas diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{28,29}, não está estabelecida para faixa etária pediátrica. Não há dúvida da relevância destas medidas aferidas no plano apical quatro câmaras na porção basal, média e longitudinal, assim como, a medida da via de saída proximal e distal no plano

paraesternal transverso na faixa etária pediátrica no seguimento evolutivo do mesmo paciente. Buscando um parâmetro mais fidedigno e embasado na literatura para determinar a presença de dilatação do ventrículo direito, optamos pela medida da planimetria da área diastólica final indexada para a superfície corpórea por meio do modo bidimensional, que apresenta boa correlação com o volume diastólico final indexado avaliado pela ressonância nuclear magnética.²⁷ Alghamdi e colaboradores²⁷ mostraram em crianças portadoras de cardiopatia congênita que o valor da área diastólica final indexada do ventrículo direito menor que $20\text{cm}^2/\text{m}^2$ apresentava 100% de especificidade para excluir um volume diastólico final indexado maior que $170\text{ml}/\text{m}^2$. No presente estudo, observamos que todos os pacientes apresentavam dilatação do ventrículo direito com valor da área diastólica final indexada superior a dois desvios padrões com relação ao valor médio normal sugerido na literatura.²⁹ Em dez pacientes (50%), o grau de dilatação foi, no mínimo, moderado, já que o valor da área diastólica final foi maior que $18\text{cm}^2/\text{m}^2$. A avaliação dos volumes por meio da ecocardiografia tridimensional foi concordante com a análise bidimensional, demonstrando que apenas um paciente não apresentava dilatação do ventrículo direito. Uma observação interessante encontrada neste estudo, que poderá auxiliar nas futuras avaliações das dimensões da cavidade ventricular direita, foi a correlação positiva entre os valores das áreas diastólica e sistólica finais indexadas com os respectivos volumes também indexados aferidos pelo ecocardiograma tridimensional, permitindo predizer se há dilatação ventricular e auxiliar na categorização dessa. Com relação à hipertrofia miocárdica, observamos que foi de grau discreto na maioria dos pacientes e não chamou atenção para os nossos resultados. Demonstramos que a dilatação ventricular evidenciada, tanto pelo aumento no valor da área diastólica final quanto pelos volumes ventriculares, não apresentou diferença significativa em relação aos grupos categorizados em insuficiência pulmonar moderada ou acentuada e leve. Estes resultados não são concordantes com a literatura, já que está bem estabelecido que a insuficiência pulmonar leva à dilatação progressiva do ventrículo direito. Especulamos que este resultado possa estar relacionado à

pequena casuística do presente trabalho e ao fato da insuficiência pulmonar moderada ou acentuada apresentar uma prevalência elevada, estando presente em 75% dos pacientes. Demonstramos, também, que, apesar do volume médio do ventrículo direito estar aumentado, a dilatação ventricular não correlacionou com a área de fibrose miocárdica pré-existente. No estudo realizado por Chen e colaboradores⁷³, foi demonstrado, em pacientes adultos no pós-operatório tardio da correção da tetralogia de Fallot, que a sobrecarga de volume no ventrículo direito, conseqüente à insuficiência pulmonar acentuada e crônica, aumentou o valor da fração do volume da matriz extracelular, avaliada pela ressonância nuclear, que é considerado um índice mais robusto para identificar alterações extracelulares difusas no miocárdio em relação ao realce tardio com o gadolínio que identifica a fibrose focal. Enfatizamos que, no nosso estudo, a área de fibrose avaliada foi prévia à correção e não foi incluída sua avaliação na evolução tardia, o que poderia explicar a não associação da fibrose miocárdica com a dilatação ventricular.

Função sistólica avaliada por meio de parâmetros ecocardiográficos convencionais no pós-operatório tardio

A análise qualitativa da função sistólica demonstrou que essa estava preservada em todos os pacientes incluídos no estudo. Foram incluídos todos os parâmetros ecocardiográficos recomendados para avaliação quantitativa da função sistólica²⁸, com objetivo de melhorar a acurácia, e utilizamos a associação de, pelo menos, dois parâmetros para análise. Evidenciamos que, no pós-operatório tardio, a função sistólica global estava preservada. A avaliação evolutiva do comportamento dos parâmetros de avaliação da função sistólica nos momentos pré-operatório, pós-operatório imediato, em médio prazo e na evolução tardia, foi realizada por meio do Doppler tecidual, tendo em vista que, na época da primeira fase do estudo, outros parâmetros não estavam estabelecidos na literatura, principalmente na faixa etária pediátrica. Na primeira fase do estudo, Farah e colaboradores⁹ observaram, por meio da avaliação da velocidade miocárdica sistólica (S') e da aceleração miocárdica

durante a contração isovolumétrica (AVI), que a função sistólica estava comprometida no pós-operatório imediato e em médio prazo, já que o valor de ambos estava reduzido, sendo as menores velocidades miocárdicas sistólicas (S') detectadas no pós-operatório imediato e as menores velocidades da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) detectadas no pós-operatório em médio prazo. No presente estudo, mostramos ter havido melhora tanto no valor da velocidade miocárdica sistólica (S') quanto da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica em relação aos momentos pós-operatório imediato e médio prazo, sugerindo recuperação evolutiva da função sistólica. A avaliação das velocidades miocárdicas por meio do Doppler tecidual é um método validado para avaliação da função do ventrículo direito, entretanto, apresenta a desvantagem da relativa dependência das condições de pré e pós-carga.^{74,75} No pós-operatório da tetralogia de Fallot, a presença da insuficiência pulmonar de grau variável influencia as condições de carga. A aceleração miocárdica isovolumétrica (AVI) é um índice de avaliação da função contrátil relativamente independente de mudanças agudas na pré e pós-carga.³⁸ A redução da velocidade miocárdica sistólica (S') e da aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot em crianças com insuficiência pulmonar foi demonstrada no estudo de Toyono e colaboradores.³⁹ Especulamos que a redução da velocidade miocárdica sistólica (S') no pós-operatório imediato com recuperação do seu valor nas avaliações posteriores esteja relacionada à instabilidade hemodinâmica aguda no pós-operatório imediato, enquanto a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI), que é um índice menos dependente das mudanças agudas da pré e pós-carga, não se alterou imediatamente, mas sim na avaliação em médio prazo, provavelmente pelo efeito da sobrecarga de volume secundária à insuficiência pulmonar. Em relação à sua recuperação na avaliação tardia, poderia estar relacionada a um provável mecanismo de adaptação do ventrículo direito à sobrecarga volumétrica, levando em consideração a alta prevalência da insuficiência pulmonar de grau moderado ou acentuado na nossa casuística.

No que diz respeito aos parâmetros incluídos nesta fase do estudo para avaliação da função sistólica, evidenciamos que o valor da excursão sistólica do anel da valva tricúspide (TAPSE) estava reduzido no pós-operatório tardio. Nossos resultados foram concordantes com o estudo realizado por Koestenberger e colaboradores³⁴ em crianças no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot, na qual os autores evidenciaram, após uma média de 7 anos da correção cirúrgica, que os valores de TAPSE se tornaram significativamente reduzidos em comparação com os controles normais para a idade. A medida do TAPSE no pós-operatório deve ser interpretada com cautela, tendo em vista que sofre influência da pericardiotomia, entre outros fatores³² Mercer-Rosa e colaboradores⁷⁶ estudaram crianças no pós-operatório da tetralogia de Fallot e não encontraram correlação entre o TAPSE e a fração de ejeção pela ressonância, entretanto, Van der Zwaan e colaboradores⁷⁷ estudaram em uma população diferente, adultos com quadro de insuficiência cardíaca, e observaram correlação modesta. Uma explicação razoável para a não correlação do TAPSE com a fração de ejeção avaliada pela ressonância no pós-operatório da tetralogia de Fallot seria a não inclusão de todas as porções do ventrículo direito, como a via de saída que tem sua contratilidade reduzida devido à presença do “patch” quando avaliamos a função no sentido longitudinal. Portanto, enfatizamos a importância do método no pós-operatório da tetralogia de Fallot durante o seguimento evolutivo e comparativo do mesmo indivíduo. Por outro lado, observamos valor médio normal da variação fracional da área (FAC), que é considerada um índice fidedigno para avaliação da função sistólica no pós-operatório.³⁶

Evidenciamos nos nossos resultados que a área de fibrose miocárdica pré-existente à correção não influenciou tardiamente a função sistólica avaliada pelos parâmetros convencionais.

O efeito da insuficiência pulmonar de grau acentuado na disfunção ventricular no pós-operatório tardio é bem estabelecido na literatura.^{16,39} Neste estudo, testamos associação da insuficiência pulmonar com a disfunção ventricular considerando duas categorias: insuficiência pulmonar discreta *versus* moderada ou acentuada; não houve possibilidade de utilizar as três

gradações separadamente devido à amostra reduzida. Esta categorização pode ter influenciado nossos resultados, já que a insuficiência pulmonar de grau moderado ou acentuado, presente na maioria dos pacientes, não permitiu alcançar significância estatística.

Função sistólica avaliada por meio da ecocardiografia tridimensional no pós-operatório tardio

Não há dúvida de que a ecocardiografia tridimensional é um método promissor no que diz respeito à avaliação funcional do ventrículo direito e apresenta boa correlação com os valores obtidos pela ressonância nuclear magnética. Enfatizando as vantagens da técnica tridimensional em relação à ressonância, podemos citar a portabilidade, menor custo, ausência de contraindicações e menor tempo para realização do exame.⁵⁰ A ecocardiografia tridimensional apresenta uma leve tendência a subestimar os volumes e a fração de ejeção, e esta parece ser mais significativa quanto maior o grau de dilatação do ventrículo direito.⁵⁰ Este fato é uma limitação técnica em pacientes portadores de cardiopatia congênita em que o ventrículo direito assume forma geométrica mais complexa ou dilata-se de forma assimétrica. Na população adulta saudável e nos portadores de cardiopatia congênita, já existem estudos validando a técnica tridimensional^{78,79}, porém valores de referência em crianças saudáveis⁸⁰ ou nas portadoras de cardiopatias congênitas ainda são escassos^{81,82}, e, na nossa opinião, ainda serão necessários estudos futuros para auxiliar na melhor interpretação do método. No nosso estudo, o valor médio da fração ejeção foi normal, portanto, a função sistólica global estava preservada. Este resultado foi concordante com nossa avaliação qualitativa e com a associação de, pelo menos, dois parâmetros quantitativos convencionais. Não houve influência da área de fibrose miocárdica na função sistólica global avaliada pela fração de ejeção. Investigando a correlação entre a insuficiência pulmonar de grau moderado ou acentuado com valor da fração de ejeção, observamos que a insuficiência pulmonar moderada ou acentuada não influenciou este parâmetro de

avaliação da função sistólica, porém é importante enfatizar que o mecanismo de adaptação desta complexa câmara ventricular à sobrecarga de volume ainda não está totalmente estabelecido. Bodhey e colaboradores⁸³ demonstraram a maior contribuição da porção trabecular apical na contratilidade global do ventrículo direito e que seus três seus componentes apresentam respostas adaptativas variáveis à sobrecarga de volume. Neste estudo, os indivíduos com sobrecarga volumétrica tiveram aumento global do volume ventricular, às custas do aumento do volume sistólico e diastólico, principalmente na região trabecular apical, mantendo a fração de ejeção praticamente preservada nesta região, que é a maior responsável pela ejeção ventricular. Este estudo corrobora com a importância da avaliação funcional do ventrículo direito por meio de mais de um parâmetro.

Função diastólica avaliada por meio de parâmetros ecocardiográficos convencionais no pós-operatório tardio

A avaliação da função diastólica por meio da ecocardiografia é um desafio e, também, é controversa, principalmente em crianças, devido à escassez de estudos padronizados para obtenção dos dados. A diástole caracteriza-se por um conjunto complexo de fases distintas, inter-relacionadas; portanto, não deve ser avaliada por um único parâmetro. O fato de que a disfunção diastólica pode preceder a sistólica em determinadas condições patológicas faz com que o diagnóstico desta seja extremamente importante, pois possibilita a detecção da disfunção ventricular em uma fase ainda precoce, o que pode levar a benefício no manuseio dos pacientes.⁸⁴ No pós-operatório da tetralogia de Fallot, parâmetros de disfunção diastólica parecem correlacionar-se com fatores de risco para futuras reintervenções.⁸⁵ A presença do fluxo diastólico anterógrado no tronco pulmonar consequente à redução da complacência do ventrículo direito no pós-operatório da tetralogia de Fallot é um parâmetro clássico para a identificação da fisiologia restritiva²¹, porém foi demonstrado que sua sensibilidade é baixa já que separa pacientes com e sem essa condição, e essa pode existir em graus

variados.^{86,87} Abd El Rahman e colaboradores⁸⁸ evidenciaram este fato estudando pacientes no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot, na qual a maioria apresentava sinal ecocardiográfico de disfunção diastólica, apresentada pela redução do tempo de relaxamento isovolumétrico e poucos pacientes, menos que 10%, apresentavam o fluxo diastólico anterógrado na artéria pulmonar, o que demonstra que este fluxo possa ser pequeno para ser detectado pelo Doppler pulsátil. No nosso estudo, a presença do fluxo anterógrado diastólico na artéria pulmonar não foi registrada em nenhum paciente, podendo este achado ser justificado pelo estudo de Abd El Rahman e colaboradores⁸⁸ ou pelo fato de que a presença do fluxo anterógrado diastólico na artéria pulmonar é mais frequente no pós-operatório imediato e em médio prazo.⁸⁷

A velocidade miocárdica diastólica precoce (e') registrada pelo Doppler tecidual reflete o início da diástole, e o relaxamento ventricular e a velocidade miocárdica diastólica tardia (a') refletem a contração atrial que ocorre na diástole final. Aumento da relação E/e' representa o aumento da pressão de enchimento diastólico e, assim como o volume do átrio direito indexado, tem mostrado boa correlação com parâmetros hemodinâmicos. Okumura e colaboradores⁸⁹ evidenciaram, em crianças portadoras de hipertensão pulmonar, correlação positiva entre os parâmetros ecocardiográficos relacionados à função diastólica - volume indexado do átrio direito, velocidade e' , relação E/e' e *strain rate* diastólico - com o índice hemodinâmico de relaxamento ventricular (τ); também mostraram correlação entre a velocidade miocárdica diastólica tardia (a') e o índice dp/dt mínimo. Previamente, demonstramos⁹ que a fibrose miocárdica pré-existente à correção é preditiva de disfunção diastólica no pós-operatório em médio prazo, avaliando alteração da velocidade miocárdica diastólica precoce (e'). A redução das velocidades miocárdicas diastólicas por meio do Doppler tecidual no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot foi descrita previamente em crianças.^{39,90,91} O presente estudo é pioneiro no que diz respeito à avaliação evolutiva das velocidades miocárdicas, na mesma coorte de pacientes e realizada pelo mesmo observador, evidenciando valor reduzido e

significativamente anormal da velocidade miocárdica diastólica tardia (a') no pós-operatório tardio, em relação aos momentos pré-operatório, pós-imediato e em médio prazo; por outro lado, a velocidade miocárdica diastólica precoce (e') foi maior na avaliação tardia em relação aos momentos pós-imediato e em médio prazo não apresentou diferença em relação ao pré-operatório e, quando comparada com o valor de referência para faixa etária, permaneceu com valor reduzido. Estes resultados sugerem aparente comprometimento progressivo da complacência ventricular na avaliação tardia. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado em crianças, entre o primeiro e terceiro ano de evolução pós-operatória da tetralogia de Fallot, no qual houve redução da velocidade miocárdica diastólica precoce (e') e tardia (a'), confirmando os autores a existência de alteração no relaxamento diastólico com enchimento restritivo.⁹⁰ Evidenciamos que a fibrose miocárdica pré-existente à correção manteve influência desfavorável na função diastólica durante a evolução tardia, já que houve correlação negativa entre essa e o valor da velocidade miocárdica diastólica precoce (e'), enquanto que a correlação entre a fibrose e a relação E/e' foi positiva. Entretanto, devido à inter-relação das diferentes fases da diástole, não nos pareceu adequado quantificar o grau de disfunção. A insuficiência pulmonar de grau moderado ou acentuado não influenciou na função diastólica na evolução tardia e também não correlacionou com a fibrose miocárdica.

É completamente especulativa a interpretação do achado de correlação tardia entre fibrose e disfunção diastólica pós-operatória. Poder-se-ia imaginar que a área de fibrose miocárdica se mantém constante ao longo da evolução, mesmo na ausência de lesões residuais. Todavia, não há, no momento, subsídios para confirmar tal hipótese. Tampouco conseguimos comprovar se a fibrose aumentou ou reduziu, visto que a avaliação histológica espelha as alterações de adaptação do miocárdio às condições pré-operatórias, sendo um retrato da situação do tecido no momento da correção. Como eticamente não se justificaria nova biópsia miocárdica, seria interessante termos

possibilidade de acompanhar evolutivamente por meio de métodos não invasivos, como a ressonância nuclear.

Avaliação da deformação miocárdica do ventrículo direito no pós-operatório tardio

No presente estudo, demonstramos valores reduzidos do *strain* e *strain rate* longitudinal sistólico global em relação ao valor médio estabelecido para idade, sugerindo prejuízo da função sistólica global. Estes resultados são semelhantes a estudos prévios da literatura.⁴⁹ Kowalik e colaboradores⁴⁷ demonstraram, em adultos no pós-operatório da tetralogia de Fallot, valor reduzido do *strain* sistólico global e regional, no segmento médio da parede livre e apical do septo ventricular, sem influência da insuficiência pulmonar no valor global. Por outro lado, Eyskens e colaboradores¹⁹ mostraram valor baixo do *strain* e *strain rate* no segmento basal do ventrículo direito em crianças com insuficiência pulmonar acentuada. No estudo realizado por Chowdhury e colaboradores⁹², estes autores evidenciaram valor reduzido do *strain* e *strain rate* sistólico global em adultos, em evolução tardia da correção da tetralogia de Fallot na avaliação pré-intervenção percutânea para reabordagem da valva pulmonar com disfunção (insuficiência moderada ou acentuada) e observaram melhora significativa destes valores na avaliação após seis meses.

A função sistólica cardíaca é um fenômeno complexo que depende do arranjo estrutural e da contração das fibras miocárdicas. A deformação miocárdica avaliada pelo *speckle tracking* tem se mostrado um índice sensível para a detecção precoce de alterações incipientes da função miocárdica segmentar ou global. O *strain* sistólico global apresenta boa correlação com a fração de ejeção mensurada pela ressonância nuclear magnética e pode ser um melhor preditor de resultado e capacidade funcional do que a fração de ejeção.

As fibras longitudinais, predominantes no ventrículo direito apresentam maior deformação que as circunferenciais e, provavelmente, este predomínio das fibras justifique o maior valor do *strain* longitudinal global sistólico em

relação ao do ventrículo esquerdo nos indivíduos saudáveis. Estudos sugerem que a forma do coração reflete a adaptação tanto da sístole como da diástole; portanto, alterações da sua geometria podem levar à disfunção.⁹³

Na tetralogia de Fallot, a adaptação do ventrículo direito caracteriza-se pela presença de hipertrofia miocárdica e alteração na sua forma geométrica. A arquitetura das fibras diferencia-se intrinsecamente por sua orientação mais longitudinal nas camadas subepicárdica e subendocárdica, e pela presença de uma camada média em que as fibras se orientam circunferencialmente, não definida em corações normais.²⁵ A presença da camada média é um fator que pode justificar a redução no valor do *strain* e *strain rate* sistólico na tetralogia de Fallot, considerando que as fibras circunferenciais sofrem menor deformação. Xie e colaboradores¹⁰ demonstraram que há redução do *strain* sistólico na avaliação pré-operatória de crianças com tetralogia de Fallot, sugerindo que a menor deformação do miocárdio seja uma característica inerente desta patologia. Sanchez-Quintana e colaboradores²⁵ investigaram se a presença da camada média nos pacientes com a tetralogia de Fallot não seria uma mudança adaptativa, em consequência à sobrecarga pressórica ventricular. Entretanto, evidenciaram que essa estava presente na amostra estudada em dois extremos de idade (espécime neonato e idoso), sugerindo que esta arquitetura do miocárdio seja uma característica do desenvolvimento embriológico anormal do coração. A dilatação do ventrículo direito em consequência da presença de insuficiência pulmonar na evolução pós-operatória é outro fator que pode influenciar na redução do valor do *strain* sistólico, pois a dilatação leva a um arranjo mais transversal das fibras longitudinais, e, conseqüentemente, a um menor *strain* global longitudinal.⁹⁴ A inclusão dos três segmentos do septo ventricular na avaliação global do *strain* sistólico do ventrículo direito é controversa. Levy e colaboradores⁴⁹ demonstraram, em crianças saudáveis, que ambos os métodos - com e sem a inclusão do septo ventricular - são abordagens válidas para a avaliação do *strain* global. Neste estudo, evidenciamos redução significativa do *strain* sistólico no segmento médio do septo ventricular em alguns pacientes. Investigamos a influência do *strain* de cada segmento da parede livre e septo

ventricular no valor global, e demonstramos que o valor do *strain* no segmento apical do septo ventricular seguido do basal, apical e médio da parede livre influenciaram significativamente no valor global. Especulamos que a presença do “patch” do fechamento da comunicação interventricular, que é uma estrutura não contrátil e sem deformação, poderia explicar a não influência dos segmentos basal e médio do septo ventricular no valor global do *strain*. Portanto, no nosso entendimento, este é um fator relevante para a inclusão do septo ventricular na análise do *strain* global.

Nielsen e colaboradores⁹⁵ estudaram em modelo animal a arquitetura tridimensional do ventrículo direito e demonstraram que as fibras de todas as camadas (subendocárdio, média e subepicárdica) apresentam íntima relação entre elas no entremeado da massa miocárdica, não só do ventrículo direito, mas também do ventrículo esquerdo. Considerando-se que, em alguns dos nossos pacientes, as fibras circunferenciais da camada média pudessem estar mais concentradas no segmento médio do septo, poderíamos também justificar o valor reduzido do *strain* neste segmento. Estes resultados corroboram o fato de que a deformação de um segmento afeta a mecânica do outro, havendo uma relação de dependência entre os seis segmentos na avaliação do *strain* global. Outro fator que reforça nosso entendimento de que não se deve ignorar nenhuma das partes do ventrículo em questão - ao contrário, devemos considerar todos os segmentos da parede livre e do septo ventricular - é a impossibilidade, imposta pelo “software”, de delimitar somente um de seus componentes. Inclusive, alguns “softwares” calculam a deformação global considerando o ventrículo como um único segmento.⁹⁶ Portanto, a simples exclusão dos valores do septo ventricular do valor global não nos parece adequada.

Com relação à existência de insuficiência pulmonar residual, nossos resultados demonstraram que não houve relação direta entre essa e os valores do *strain* sistólico global e regional e *strain rate* sistólico global.

Ainda no presente estudo, mostramos que a fibrose miocárdica quantificada à época da cirurgia influenciou na deformação do segmento médio do septo ventricular, o que não refletiu na deformação global. Xie e

col.¹⁰ observaram correlação negativa entre a alteração da fração do volume de colágeno do miocárdio e o valor do *strain* rate global sistólico, em um grupo de crianças com idade semelhante ao nosso estudo e submetidas à correção. Porém, o tempo de avaliação pós-operatória diferiu significativamente, considerando que, no presente estudo, a deformação miocárdica foi avaliada, em média, após 8 anos de evolução, o que poderia justificar a falta de concordância entre os achados.

O *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) permite a avaliação da deformação miocárdica durante o relaxamento isovolumétrico e é um índice com boa acurácia para determinação da função diastólica no ventrículo esquerdo. June Cheng-Baron⁹⁷ e colaboradores realizaram estudo com ressonância nuclear magnética e evidenciaram que o relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo está associado com alterações na deformação miocárdica (*strain* e *twist*) e que há correlação destes parâmetros com aumento discreto do volume ventricular nesta fase. Ashikaga⁵⁵ e colaboradores, em modelo animal, observaram encurtamento das fibras do endocárdio do ventrículo esquerdo durante o relaxamento isovolumétrico, impulsionando a torção global e contribuindo para o enchimento diastólico. Recentemente, este índice incrementou o poder de identificar eventos cardíacos adversos em pacientes adultos com infarto agudo do miocárdio.⁹⁸ Até nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que incluiu o *strain* no pico do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) na avaliação da função diastólica do ventrículo direito. A ausência de estudos prévios com este parâmetro para o ventrículo direito limitou nossa interpretação, no que diz respeito ao seu valor normal. Entretanto, evidenciamos que não houve correlação desta variável com a fração de área de fibrose miocárdica, sugerindo que essa, provavelmente, não influenciou esta fase da diástole. Da mesma forma, observamos ausência de correlação deste parâmetro com o grau de insuficiência pulmonar moderado ou acentuado. Não temos dúvida de que serão necessários estudos futuros, incluindo indivíduos saudáveis e uma amostra maior para estabelecer valores de normalidade, além de sua acurácia como parâmetro de avaliação diastólica do ventrículo direito.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora a ressonância nuclear magnética seja considerada padrão-ouro na avaliação evolutiva pós-operatória, neste estudo, tivemos a intenção de utilizar um método de imagem mais acessível economicamente, o ecocardiograma (com seus recursos mais avançados), na avaliação evolutiva de pacientes operados de tetralogia de Fallot. A limitação mais importante, por se tratar de estudo em humanos, é a condição hemodinâmica não homogênea no pós-operatório, visto que os pacientes desenvolveram insuficiência pulmonar de graus variados, o que pode ter contribuído para a adaptação contínua do miocárdio e suas consequências deletérias na função ventricular.

Além disto, algumas ferramentas para avaliação da função ventricular direita, como, por exemplo, o TAPSE, o FAC, o estudo da deformação miocárdica e a avaliação tridimensional, não estavam validadas e disponíveis na primeira fase do trabalho, não permitindo comparação dos achados atuais com os de pré e pós-operatório a curto prazo.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

- a)** A avaliação ecocardiográfica tardia por métodos convencionais permitiu identificar alterações evolutivas e adaptativas das funções sistólica e diastólica do ventrículo direito, com:
- função sistólica preservada;
 - função diastólica anormal e associada ao grau de fibrose miocárdica avaliado em amostras operatórias.
- b)** O estudo ecocardiográfico da deformação miocárdica por meio da técnica do *speckle tracking* foi capaz de demonstrar alterações globais e regionais, possivelmente relacionadas à arquitetura do miocárdio nessa malformação congênita e às adaptações decorrentes da interposição de retalhos e suturas após a correção.
- c)** A avaliação ecocardiográfica pelo modo tridimensional corroborou e se correlacionou positivamente com as medidas obtidas no modo bidimensional.
- d)** Assim como descrito na literatura, a insuficiência pulmonar foi lesão residual altamente prevalente neste estudo, limitando a avaliação de seu verdadeiro impacto na disfunção ventricular tardia.

9 ANEXOS

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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

1

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 Análise prospectiva da função ventricular direita em crianças submetidas à correção cirúrgica da tetralogia de Fallot e sua associação com o remodelamento miocárdico

PESQUISADOR: Maria Angélica Binotto

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .52.942

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

- RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses.

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

- 1 – O objetivo deste estudo é de reavaliar tardiamente a função do ventrículo direito de pacientes operados para a correção da tetralogia de Fallot, por meio da ecocardiografia e comparar com os resultados obtidos na avaliação antes e logo após a cirurgia.
- 2 – Será realizada uma consulta clínica, um eletrocardiograma e um ecocardiograma, além da coleta de uma amostra de sangue para dosagem do BNP (peptídeo natriurético do tipo B), que é uma substância presente no sangue que reflete a condição cardiovascular.
- 3 – O eletrocardiograma e o ecocardiograma serão feitos como na rotina (sob sedação, se necessário, como também é feito na rotina). A coleta de sangue será feita por punção venosa periférica, como habitualmente realizado na rotina
- 4 – o único desconforto esperado é o da punção venosa;
- 5 – A avaliação seriada da função ventricular vai nos ajudar a entender melhor o que acontece depois da cirurgia, tanto no planejamento e aprimoramento das técnicas utilizadas pelo cirurgião (benefício para pacientes que serão operados no futuro) quanto no planejamento do tratamento da criança que estará sendo avaliada no estudo (benefício para o próprio paciente).
- 6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Maria Angélica Binotto, que pode ser encontrado no *Instituto do Coração (Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar 44) Telefone(s) .2661-5409*. 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: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
- 8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

9.2 ANEXO B – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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

CÓPIA

Nº Protocolo: 0860/11

Título: ANÁLISE PROSPECTIVA DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À CORREÇÃO CIRÚRGICA DA TETRALOGIA DE FALLOT E SUA ASSOCIAÇÃO COM O REMODELAMENTO MIOCÁRDICO – Versão 2011

Pesquisador Responsável: Maria Angélica Binotto

Pesquisador Executante: Claudia Regina Pinheiro de Castro Grau

Co-autores: Vera Demarchi Aiello, Wilson Mathias Junior

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: 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** na sessão datada de 07/03/2012, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 12 de Março de 2012

COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR
RECEBIDO
16/03/12
C. Binotto

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004 Mar;147(3):425-39.
2. Aiello VD, Décourt LV. [Tetralogy of Fallot: considerations about morphologic features of a well described entity]. *Arq Bras Cardiol*. 1994 May;62(5):307-11.
3. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*. 2010 Sep;90(3):813-9; discussion 9-20.
4. Chiu SN, Wang JK, Chen HC, Lin MT, Wu ET, Chen CA, et al. Long-term survival and unnatural deaths of patients with repaired tetralogy of Fallot in an Asian cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan;5(1):120-5.
5. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000 Sep;356(9234):975-81.
6. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust Jb, Dewall Ra, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg*. 1955 Sep;142(3):418-42.
7. Edmunds LH, Saxena NC, Friedman S, Rashkind WJ, Dodd PF. Transatrial repair of tetralogy of Fallot. *Surgery*. 1976 Dec;80(6):681-8.
8. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov;30(5):1374-83.
9. Farah MC, Castro CR, Moreira VEM, Binotto MA, Guerra VC, Riso AEA, et al. The impact of preexisting myocardial remodeling on ventricular function early after tetralogy of Fallot repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Sep;23(9):912-8.

10. Xie M, Li Y, Cheng TO, Wang X, Dong N, Nie X, et al. The effect of right ventricular myocardial remodeling on ventricular function as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with tetralogy of Fallot: a single center experience from China. *Int J Cardiol.* 2015 Jan;178:300-7.
11. Jeewa A, Manickaraj AK, Mertens L, Manlhiot C, Kinnear C, Mondal T, et al. Genetic determinants of right-ventricular remodeling after tetralogy of Fallot repair. *Pediatr Res.* 2012 Oct;72(4):407-13.
12. Munkhammar P, Cullen S, Jögi P, de Leval M, Elliott M, Norgård G. Early age at repair prevents restrictive right ventricular (RV) physiology after surgery for tetralogy of Fallot (TOF): diastolic RV function after TOF repair in infancy. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):1083-7.
13. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Aug;132(2):270-7.
14. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Feb;27(2):111-41.
15. Mesquita SF, Snitcowsky R, Lopes AA. Right ventricular structure and function as possible determinants of surgical outcome 30 years after repair of tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol.* 2003 Nov;81(5):453-61.
16. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol.* 2005 Mar;95(6):779-82.
17. Mahle WT, Parks WJ, Fyfe DA, Sallee D. Tricuspid regurgitation in patients with repaired Tetralogy of Fallot and its relation to right ventricular dilatation. *Am J Cardiol.* 2003 Sep;92(5):643-5.
18. Frigiola A, Redington AN, Cullen S, Vogel M. Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2004 Sep;110(11 Suppl 1):II153-7.
19. Eyskens B, Brown SC, Claus P, Dymarkowski S, Gewillig M, Bogaert J, et al. The influence of pulmonary regurgitation on regional right ventricular function in children after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Echocardiogr.* 2010 May;11(4):341-5.

20. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation*. 1995 Mar;91(6):1782-9.
21. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation*. 1995 Mar;91(6):1775-81.
22. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Dec;28(7):1827-35.
23. Samyn MM, Kwon EN, Gorentz JS, Yan K, Danduran MJ, Cava JR, et al. Restrictive versus nonrestrictive physiology following repair of tetralogy of Fallot: is there a difference? *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Jul;26(7):746-55.
24. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006 Apr;92 Suppl 1:i2-13.
25. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart*. 1996 Sep;76(3):280-6.
26. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):794-805.
27. Alghamdi MH, Grosse-Wortmann L, Ahmad N, Mertens L, Friedberg MK. Can simple echocardiographic measures reduce the number of cardiac magnetic resonance imaging studies to diagnose right ventricular enlargement in congenital heart disease? *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 May;25(5):518-23.
28. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 86-8.

29. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
30. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jun;22(6):715-9.
31. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, López-Candales A. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography*. 2006 Oct;23(9):750-5.
32. DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young*. 2015 Dec;25(8):1473-81.
33. Morcos P, Vick GW, Sahn DJ, Jerosch-Herold M, Shurman A, Sheehan FH. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;25(3):263-70.
34. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, et al. Systolic right ventricular function in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot: echocardiography versus magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jan;24(1):45-52.
35. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 2007 May;24(5):452-6.
36. Okada DR, Rahmouni HW, Herrmann HC, Bavaria JE, Forfia PR, Han Y. Assessment of right ventricular function by transthoracic echocardiography following aortic valve replacement. *Echocardiography*. 2014 May;31(5):552-7.
37. Eidem BW, McMahan CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Mar;17(3):212-21.

38. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation*. 2002 Apr;105(14):1693-9.
39. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, Takada G. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Apr;17(4):332-7.
40. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Mar;12(3):167-205.
41. Leong DP, Grover S, Molaei P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH, et al. Nonvolumetric echocardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. *Echocardiography*. 2012 Apr;29(4):455-63.
42. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ghingina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr*. 2010 Mar;11(2):81-96.
43. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijns B, et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Oct;20(10):1172-80.
44. Okumura K, Humpl T, Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Longitudinal assessment of right ventricular myocardial strain in relation to transplant-free survival in children with idiopathic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Dec;27(12):1344-51.
45. Scherptong RW, Mollema SA, Blom NA, Kroft LJ, de Roos A, Vliegen HW, et al. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009 Oct;25(7):669-76.
46. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Zhang L, Ren P. Impaired right and left ventricular function in asymptomatic children with repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2015 Jan;32(1):135-43.

47. Kowalik E, Kowalski M, Różański J, Kuśmierczyk M, Hoffman P. The impact of pulmonary regurgitation on right ventricular regional myocardial function: an echocardiographic study in adults after total repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Nov;24(11):1199-204.
48. Kutty S, Deatsman SL, Russell D, Nugent ML, Simpson PM, Frommelt PC. Pulmonary valve replacement improves but does not normalize right ventricular mechanics in repaired congenital heart disease: a comparative assessment using velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Nov;21(11):1216-21.
49. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 May;27(5):549-60, e3.
50. Tamborini G, Marsan NA, Gripari P, Maffessanti F, Brusoni D, Muratori M, et al. Reference values for right ventricular volumes and ejection fraction with real-time three-dimensional echocardiography: evaluation in a large series of normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Feb;23(2):109-15.
51. Khoo NS, Young A, Occleshaw C, Cowan B, Zeng IS, Gentles TL. Assessments of right ventricular volume and function using three-dimensional echocardiography in older children and adults with congenital heart disease: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Nov;22(11):1279-88.
52. van der Zwaan HB, Helbing WA, McGhie JS, Geleijnse ML, Luijnenburg SE, Roos-Hesselink JW, et al. Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Feb;23(2):134-40.
53. Friedberg MK, Fernandes FP, Roche SL, Grosse-Wortmann L, Manlihot C, Fackoury C, et al. Impaired right and left ventricular diastolic myocardial mechanics and filling in asymptomatic children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov;13(11):905-13.
54. Goetz WA, Lansac E, Lim HS, Weber PA, Duran CM. Left ventricular endocardial longitudinal and transverse changes during isovolumic contraction and relaxation: a challenge. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Jul;289(1):H196-201.
55. Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Feb;286(2):H640-7.

56. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar;35(3):569-82.
57. Ho SY, Jackson M, Kilpatrick L, Smith A, Gerlis LM. Fibrous matrix of ventricular myocardium in tricuspid atresia compared with normal heart. A quantitative analysis. *Circulation*. 1996 Oct;94(7):1642-6.
58. Binotto MA, Higuchi MeL, Aiello VD. Left ventricular remodeling in hearts with tricuspid atresia: morphologic observations and possible basis for ventricular dysfunction after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Oct;126(4):1026-32.
59. Peters TH, Sharma HS, Yilmaz E, Bogers AJ. Quantitative analysis of collagens and fibronectin expression in human right ventricular hypertrophy. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Jun;874:278-85.
60. Aiello VD, Binotto MA. Myocardial remodeling in congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Jun;88(6):e185-6.
61. Kawai S, Okada R, Kitamura K, Suzuki A, Saito S. A morphometrical study of myocardial disarray associated with right ventricular outflow tract obstruction. *Jpn Circ J*. 1984 May;48(5):445-56.
62. Farah MC, Castro CR, Moreira VM, Riso AeA, Lopes AA, Aiello VD. The myocardium in tetralogy of Fallot: a histological and morphometric study. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Mar;92(3):160-7, 3-71.
63. Lee YS, Sung YT, Chang CH. The surface morphology of the infundibular muscle in patients with tetralogy of fallot. *Jpn Heart J*. 1981 Sep;22(5):779-87.
64. Tekin D, Dursun AD, Xi L. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 Sep;31(9):1085-94.
65. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med*. 2007 Aug;13(8):952-61.
66. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2.
67. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802.

68. Silversides CK, Veldtman GR, Crossin J, Merchant N, Webb GD, McCrindle BW, et al. Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1057-62.
69. Zile MR, Gregg D. Is Biventricular Fibrosis the Mediator of Late Complications in Tetralogy of Fallot? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Jan;9(1):11-3.
70. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2000 Jul;15(4):264-72.
71. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Franco M, Cicogna AC. Myocardial fibrosis rather than hypertrophy induces diastolic dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997 Dec;75(12):1328-34.
72. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlourous PA, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation.* 2006 Jan;113(3):405-13.
73. Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Myocardial ECV fraction assessed by CMR is associated with type of hemodynamic load and arrhythmia in repaired tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Jan;9(1):1-10.
74. Kukulski T, Hübbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000 Mar;13(3):194-204.
75. Oki T, Fukuda K, Tabata T, Mishiro Y, Yamada H, Abe M, et al. Effect of an acute increase in afterload on left ventricular regional wall motion velocity in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Jun;12(6):476-83.
76. Mercer-Rosa L, Parnell A, Forfia PR, Yang W, Goldmuntz E, Kawut SM. Tricuspid annular plane systolic excursion in the assessment of right ventricular function in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Nov;26(11):1322-9.
77. van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, Boersma E, Helbing WA, Meijboom FJ, et al. Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Sep;12(9):656-64.

78. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Sep;23(9):943-53.
79. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Feb;23(2):127-33.
80. Lu X, Nadvoretzkiy V, Bu L, Stolpen A, Ayres N, Pignatelli RH, et al. Accuracy and reproducibility of real-time three-dimensional echocardiography for assessment of right ventricular volumes and ejection fraction in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Jan;21(1):84-9.
81. Dragulescu A, Grosse-Wortmann L, Fackoury C, Riffle S, Waiss M, Jaeggi E, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular volumes after surgical repair of tetralogy of Fallot: clinical validation of a new echocardiographic method. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Nov;24(11):1191-8.
82. van der Hulst AE, Roest AA, Holman ER, de Roos A, Blom NA, Bax JJ, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: segmental analysis of the right ventricle in patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Nov;24(11):1183-90.
83. Bodhey NK, Beerbaum P, Sarikouch S, Kropf S, Lange P, Berger F, et al. Functional analysis of the components of the right ventricle in the setting of tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2008 Sep;1(2):141-7.
84. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002 Mar;105(10):1195-201.
85. Maskatia SA, Morris SA, Spinner JA, Krishnamurthy R, Altman CA. Echocardiographic parameters of right ventricular diastolic function in repaired tetralogy of Fallot are associated with important findings on magnetic resonance imaging. *Congenit Heart Dis.* 2015 May-Jun;10(3):E113-22.
86. Gatzoulis MA, Norgård G, Redington AN. Biventricular long axis function after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol.* 1998 Mar-Apr;19(2):128-32.

87. Norgård G, Gatzoulis MA, Josen M, Cullen S, Redington AN. Does restrictive right ventricular physiology in the early postoperative period predict subsequent right ventricular restriction after repair of tetralogy of Fallot? *Heart*. 1998 May;79(5):481-4.
88. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskischvili V, Gutberlet M, Hetzer R, et al. Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol*. 2002 Sep-Oct;23(5):502-7.
89. Okumura K, Slorach C, Mroczek D, Dragulescu A, Mertens L, Redington AN, et al. Right ventricular diastolic performance in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: correlation of echocardiographic parameters with invasive reference standards by high-fidelity micromanometer catheter. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 May;7(3):491-501.
90. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Aug;17(8):863-9.
91. Apostolopoulou SC, Laskari CV, Tsoutsinos A, Rammos S. Doppler tissue imaging evaluation of right ventricular function at rest and during dobutamine infusion in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Feb;23(1):25-31.
92. Chowdhury SM, Hijazi ZM, Rhodes JF, Kar S, Makkar R, Mullen M, et al. Changes in speckle tracking echocardiography measures of ventricular function after percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve in the pulmonary position. *Echocardiography*. 2015 Mar;32(3):461-9.
93. Hutchins GM, Bulkley BH, Moore GW, Piasio MA, Lohr FT. Shape of the human cardiac ventricles. *Am J Cardiol*. 1978 Apr;41(4):646-54.
94. Buckberg GD. Basic science review: the helix and the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Nov;124(5):863-83.
95. Nielsen E, Smerup M, Agger P, Frandsen J, Ringgard S, Pedersen M, et al. Normal right ventricular three-dimensional architecture, as assessed with diffusion tensor magnetic resonance imaging, is preserved during experimentally induced right ventricular hypertrophy. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009 May;292(5):640-51.
96. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Jun;17(6):630-3.

97. Cheng-Baron J, Chow K, Khoo NS, Esch BT, Scott JM, Haykowsky MJ, et al. Measurements of changes in left ventricular volume, strain, and twist during isovolumic relaxation using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jun;298(6):H1908-18.
98. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, et al. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E'. *Echocardiography*. 2012 Apr;29(4):404-10.