

MARIA CECÍLIA KNOLL FARAH

Disfunção ventricular no pós-operatório da intervenção cirúrgica para correção dos defeitos congênitos da Tetralogia de Fallot. Estudo de correlação clínica e anatomopatológica

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Dra. Vera Demarchi Aiello

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Farah, Maria Cecília Knoll

Disfunção ventricular no pós-operatório da intervenção cirúrgica para correção dos defeitos congênitos da Tetralogia de Fallot : estudo de correlação clínica e anatomopatológica / Maria Cecília Knoll Farah. -- São Paulo, 2008.

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

Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Vera Demarchi Aiello.

Descritores: 1.Tetralogia de Fallot/cirurgia 2.Disfunção ventricular 3.Cardiopatias congênitas 4.Propranolol 5.Hipertrofia 6.Colágeno 7.Troponina T 8.Criança

USP/FM/SBD-088/08

***Só é útil o conhecimento
que nos torna melhores...***

Sócrates

470 - 399 a.C.

Atenas

DEDICATÓRIA

*Ao meu esposo **Imil**, e aos meus filhos **Eduardo** e **Imil Netto**. Meus companheiros em muitas jornadas. Minha fonte de felicidade!*

*Aos meus pais, **Walter** e **Judith** que sempre me cercaram de tantos cuidados e carinho e quem primeiro me ensinou a amar.*

*Aos meus sogros, **Imil** e **Cecília**, que me receberam como filha e a quem considero como meus pais.*

AGRADECIMENTOS

Ao completar quatro anos de trabalho para que este estudo se concretizasse, chegou a hora de tornar público os resultados obtidos até aqui. Não posso dizer que cheguei ao fim, acredito que cheguei ao começo, a busca do conhecimento continuará...

O que se apresenta é o resultado do esforço de muitos, aos quais sinceramente agradeço...

*À **Dra. Vera Demarchi Aiello** minha gratidão é enorme! Perfeita na sua função de orientadora conduziu-me passo a passo. Cada tarefa no seu tempo, na seqüência exata. Para cada imprevisto uma alternativa. Para cada novo desafio mais uma dose de coragem. Para minhas falhas, sua compreensão. A cada novo resultado uma comemoração. Meu maior acerto na pós-graduação foi escolhê-la como orientadora. Obrigada.*

*Aos **Professores do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso** pela oportunidade e pelo apoio que recebi nestes quatro anos, sem os quais eu não conseguiria realizar este curso de pós-graduação.*

*À **Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi**, por todo o carinho e apoio, sempre pronta a me ajudar, muito contribuiu para este estudo.*

*À **Dra. Valéria Melo Moreira** por todo empenho envolvido na coleta de dados.*

*À **Dra. Claudia Regina Pinheiro de Castro** pela realização dos exames ecocardiográficos que exigiram grande esforço inserido numa agenda de trabalho já sobrecarregada.*

*Aos cirurgiões do **Serviço de Cirurgia Cardíaca Pediátrica do Incor-HC-FMUSP** pela colaboração na coleta das biópsias miocárdicas.*

*À **Dra. Maria Angélica Binotto** pelas importantes colaborações, pelo apoio e estímulo que recebi.*

*Aos **colegas do Serviço de Cardiologia Pediátrica** pelo apoio e incentivo demonstrados em diversas etapas deste estudo.*

*Aos **funcionários do Laboratório de Anatomia Patológica**, pelo empenho e profissionalismo na realização dos preparados histológicos.*

*Aos **funcionários da Biblioteca e do Serviço de Documentação Científica e didática do Incor – HC – FMUSP**, pela sua dedicação e presteza em me atender.*

*As **Sras. Neusa Diniz Rodrigues, Juliana Lattari Sobrinho, Eva Malheiros G. Oliveira** pelas orientações e apoio.*

*Ao **Dr. Arlindo Almeida Riso**, ao **Professor Dr. Antonio Augusto Barbosa Lopes**, ao **Dr. Vitor Guerra** e a **Dra. Cristina Abduch** pelas colaborações prestadas.*

*Às minhas queridas irmãs **Maria Regina Knoll** e **Maria Elisa Knoll** e aos meus sobrinhos **Helena Knoll Bastos** e **Pedro Knoll Costa** pelo carinho e hospitalidade com que me hospedaram em São Paulo todos estes anos.*

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. Serviço 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. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

S U M Á R I O

Lista de abreviaturas

Lista de gráficos

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução	2
1.1	Tetralogia de Fallot	2
1.2	A história natural e o tratamento cirúrgico	3
1.3	A evolução clínica no pós-operatório da correção cirúrgica	4
1.4	Disfunção ventricular no período pós-operatório da correção cirúrgica	5
1.5	Fisiopatologia da Disfunção Ventricular (DV) no pós-operatório da Tetralogia de Fallot	7
1.6	O remodelamento miocárdico e as disfunções ventriculares no PO de Tetralogia de Fallot	9
2	Objetivos	12
2.1	Hipótese	13
2.2	Justificativa	13
3	Método	15
3.1	Pacientes	15
3.1.1	Critérios de inclusão	15

3.1.2	Critérios de exclusão	16
3.2	Método	17
3.3	Características histomorfométricas do remodelamento miocárdico dos ventrículos direito e esquerdo	18
3.3.1	Avaliação do diâmetro dos cardiomiócitos e dos núcleos	20
3.3.2	Análise quantitativa do colágeno no interstício do cardiomiócito	21
3.4	Avaliação quantitativa dos capilares miocárdicos	24
3.4.1	Aspectos clínicos pré-operatórios	27
3.4.2	Características eletrocardiográficas	27
3.4.3	Avaliação da técnica operatória	28
3.4.4	Lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória	29
3.4.5	Avaliação das lesões residuais	30
3.4.6	Aspectos evolutivos das variáveis ecocardiográficas que permitem a avaliação da função ventricular	31
3.5	Estatística	34
3.6	Considerações éticas	35
4	Resultados	39
4.1	Características clínicas e dos exames complementares pré e pós-operatórias e características cirúrgicas	39
4.1.1	Características clínicas e antropométricas	39
4.1.2	Técnica operatória	41
4.1.3	Injúria hipóxico-isquêmica	43
4.1.4	Lesões residuais	45
4.1.5	Características eletrocardiográficas pré e pós-operatórias	45
4.1.6	Aspectos evolutivos da função ventricular pela ecocardiografia .	49
4.1.6.1	Características ecocardiográficas pré-operatórias	49

4.2	Características evolutivas das variáveis ecocardiográficas que permitem a avaliação da função ventricular	50
4.2.1	Avaliação da função sistólica do ventrículo direito	50
4.2.2	Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo	52
4.2.3	Avaliação da função diastólica do ventrículo direito	56
4.2.4	Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo	59
4.3	Características histomorfométricas do remodelamento miocárdico	60
4.3.1	Análise comparativa dos dados morfométricos das diversas regiões estudadas	66
4.4	Avaliação da associação e/ou correlação das diversas variáveis estudadas	67
4.4.1	Aspectos clínicos pré-operatórios	67
4.4.2	Magnitude da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória	68
4.4.3	Presença de lesão residual	71
4.4.4	Avaliação da função ventricular	72
4.4.4.1	Correlação entre o diâmetro dos cardiomiócitos e medidas de função ventricular	72
4.4.4.2	Correlação entre fração de área de colágeno miocárdico e medidas de função ventricular	75
4.4.4.3	Correlação entre fração de área de capilares miocárdicos e medidas de função ventricular	78
5	Discussão	81
5.1	Remodelamento miocárdico	81
5.1.1	Conceito de remodelamento miocárdico	81
5.1.2	Crescimento normal do coração: do feto ao adulto	83

5.1.3	Remodelamento miocárdico concomitante ao crescimento fisiológico	86
5.1.4	O remodelamento miocárdico nas cardiopatias congênitas	87
5.1.4.1	Hipertrofia	87
5.1.4.2	Fibrose	88
5.1.4.3	Alteração da microvasculatura	89
5.2	O remodelamento na Tetralogia de Fallot	89
5.3	O remodelamento e as características eletrocardiográficas	94
5.4	O remodelamento e a função ventricular	96
5.5	Magnitude da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória	98
5.6	Presença de lesão residual no pós-operatório	101
5.7	Função ventricular avaliada pelo Doppler tecidual	102
5.8	Considerações gerais	108
6	Conclusões	111
7	Anexos	115
8	Referências	128

LISTAS

ABREVIATURAS

Ad	Adultos
APE	Artéria pulmonar esquerda
APD	Artéria pulmonar direita
CEC	Circulação extra-corpórea
CIV	Comunicação interventricular
D	Diâmetros
DP	Desvio padrão
F. D.	Função Diastólica
G. S. máx VSVD	Gradiente sistólico máximo na via de saída do ventrículo direito
F. S	Função Sistólica
N / n	Número de pacientes avaliados
NL	Função normal
P. O.	Pós-Operatório
V	Ventrículo
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

FIGURAS

Figura 1 –	Corte histológico de miocárdio corado por hematoxilina e eosina para medir o diâmetro dos cardiomiócitos (setas), sob objetiva de 40X	20
Figura 2 –	Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno em vermelho, sob objetiva de 20X	21
Figura 3 –	Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno, marcado eletronicamente pela coloração azul – Quantimet/Leica, objetiva de 20X	22
Figura 4 –	Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno (coloração azul) - quantimet/Leica, objetiva de 20X	23
Figura 4 A –	Detalhe mostrando colágeno perivascular e colágeno intersticial identificados pela coloração vermelho vinho ...	23
Figura 4 B –	Detalhe mostrando a quantificação do colágeno perivascular e intersticial em azul	23
Figura 4 C –	Detalhe mostrado recurso de edição do quantimet identificando colágeno intersticial quantificado em verde permitindo correção e eliminação do colágeno perivascular	23
Figura 4 D –	Resultado final da edição com o colágeno intersticial quantificado em azul	23
Figura 5 –	Corte histológico de miocárdio submetido à reação de imuno-histoquímica contra Fator VIII para morfometria da densidade de capilares demonstrando a grade de 80 pontos sobreposta	26
Figura 6 –	Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno (corado na cor Pink) exemplificando área de intensa fibrose perimisial e endomisial - quantimet/Leica, objetiva de 20X	62

GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparação dos níveis médios da troponina T e desvio-padrão em três momentos: pré-operatório, entre 24 e 248h e entre 48-72h de pós-operatório	44
Gráfico 2	Comparação dos níveis séricos de troponina T de cada paciente em três momentos: pré-operatório, entre 24 e 248h e entre 48-72h de pós-operatório	44
Gráfico 3	Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da velocidade miocárdica sistólica (S' - cm/s) do VD	52
Gráfico 4	Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) do VD (cm/s^2)	53
Gráfico 5	Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da velocidade miocárdica sistólica (S' - cm/s) do VE	55
Gráfico 6	Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) do VE (cm/s^2)	56
Gráfico 7	Gráfico da prevalência das velocidades miocárdicas diastólica precoce (E') (cm/s) do VD conforme apresentem valores normais para a idade \pm um desvio-padrão, menor que o normal menos um desvio padrão ou menor que o normal menos dois desvios-padrão	57
Gráfico 8	Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da velocidade miocárdica diastólica precoce (E' - cm/s) do VD	59

Gráfico 9	Diâmetro médio dos Cardiomiócitos (μm) das amostras do infundíbulo do VD (em azul) e da via de entrada do VD (em vermelho) plotados em gráfico adaptado dos valores normais para ventrículo direito e idade (normal $\pm 1\text{DP}$) de acordo com Nishikawa (1990)	63
Gráfico 10	Diâmetro médio dos Cardiomiócitos (μm) das amostras do ventrículo esquerdo (em vermelho) plotados em gráfico adaptado dos valores normais para ventrículo esquerdo e idade (normal $\pm 1\text{DP}$) de acordo com Nishikawa (1990)	64
Gráfico 11	Gráfico de dispersão do nível sérico da troponina T em amostras coletadas entre 48-72h e o tempo de duração da circulação extracorpórea (CEC)	69
Gráfico 12	Gráfico de dispersão do nível sérico da troponina T em amostras coletadas entre 48-72h e o tempo de anoxia	70
Gráfico 13	Correlação entre as velocidades miocárdicas da contração isovolumétrica (cm/s^2) (AVI) do VD no período pré operatório e o diâmetro dos cardiomiócitos (μm) da via de entrada do VD	73
Gráfico 14	Plotagem da fração de área de colágeno dos casos separados em dois grupos de acordo com as velocidades miocárdica diastólica precoce (cm/s) (E') do VD serem menores ou não que a média normal para a idade menos dois desvios padrão ($P=0,046$)	78

SÍMBOLOS

hs	Horas
mm	Milímetro
ms	Milisegundo
ng/ml	Nanograma por mililitro
µg/dl	Micrograma por decilitro
µm	Micrômetros
↓	Presença de disfunção
%	Porcentagem

TABELAS

Tabela 1	– Incidência de disfunção ventricular no P.O. de Tetralogia de Fallot	5
Tabela 2	– Análise descritiva das principais características clínicas e antropométricas dos pacientes estudados	40
Tabela 3	– Análise descritiva da duração dos procedimentos relacionados à correção cirúrgica dos pacientes com Tetralogia de Fallot	42
Tabela 4	– Análise descritiva do período de tempo em que foi necessária a infusão endovenosa de droga vasoativa e ventilação mecânica e o período de permanência na unidade de recuperação cirúrgica e de alta hospitalar	42
Tabela 5	– Análise descritiva dos níveis séricos de troponina T (ng/ml) no pré e pós-operatório	43
Tabela 6	– Análise descritiva da prevalência de lesão residual no pós-operatório inicial e período evolutivo a médio prazo ...	45
Tabela 7	– Análise descritiva e comparativa das medidas da duração em segundos do QRS, dos intervalos QTc, QT, JT no pré e pós-operatório	46
Tabela 8	– Análise descritiva e comparativa dos pacientes que apresentaram aumento da duração do QRS no pós-operatório em relação ao pré-operatório maior ou menor que 40 ms, fração de área de colágeno na via de entrada do VD	47
Tabela 9	– Análise descritiva dos dados obtidos no ecocardiograma pré-operatório	50
Tabela 10	– Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da velocidade miocárdica sistólica (S' - cm/s) do VD	51
Tabela 11	– Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) do VD (cm/s^2)	52

Tabela 12 – Análise descritiva e comparativa dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediano da fração de encurtamento (VE) (%) segundo os tempos de avaliação .	54
Tabela 13 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da velocidade miocárdica sistólica (S' -cm/s) do VE	54
Tabela 14 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana do da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) (cm/s ²) do VE segundo os tempos de avaliação	55
Tabela 15 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana das velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' cm/s) do Ventrículo Direito	58
Tabela 16 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana das velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' cm/s) do Ventrículo esquerdo	60
Tabela 17 – Análise descritiva dos valores médios, máximos, mínimos e desvio padrão conforme a região e a característica morfométrica estudada	61
Tabela 18 – Análise descritiva da fração de área de capilares por mm ² de cardiomiócitos nas diversas regiões estudadas (%/mm ²)	65
Tabela 19 – Freqüências absolutas e relativas da evolução com insuficiência pulmonar residual (IPR) moderada a acentuada e com estenose pulmonar residual (gradiente >30mmHg) , segundo a técnica cirúrgica utilizada	72
Tabela 20 – Coeficiente de correlação de Spearman entre as velocidades miocárdicas da contração isovolumétrica (AVI – cm/s ²) do VD e os diâmetros médios dos cardiomiócitos da via de entrada do VD, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo	73

Tabela 21 –	Coeficiente de correlação de Spearman entre as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' – cm/s) do VD e os diâmetros médios dos cardiomiócitos da via de entrada, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo	74
Tabela 22 –	Coeficiente de correlação de Spearman entre as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' – cm/s) do VD com a fração de área de colágeno na via de entrada, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo	76
Tabela 23 –	Análise comparativa da fração de área de colágeno em dois grupos separados conforme a velocidade diastólica precoce (E') do VD seja menor ou maior que a média menos 2 desvios-padrão	77
Tabela 24 –	Coeficiente de correlação de Spearman das velocidades miocárdicas de contração isovolumétrica (AVI' –cm/s ²) com a fração de área de capilar das regiões correspondentes: via de entrada e da região infundibular do VD e ventrículo esquerdo, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo	79

RESUMO

Farah MCK. *Disfunção ventricular no pós-operatório da intervenção cirúrgica para correção dos defeitos congênitos da Tetralogia de Fallot. Estudo de correlação clínica e anatomopatológica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 136p.

O estudo investigou de modo prospectivo o remodelamento ventricular histopatológico em crianças submetidas à correção cirúrgica de Tetralogia de Fallot (TF) com o objetivo de detectar possíveis fatores associados aos indicadores ecocardiográficos de disfunção ventricular sistólica e diastólica no período pós-operatório. Pacientes e métodos: foram incluídos 23 pacientes consecutivos portadores de TF (14 masculinos), com idade entre 12 e 186 meses (média=39,6 meses, mediana = 23 meses). A análise do Doppler Tecidual (índice de aceleração isovolumétrica – AVI, velocidade miocárdica sistólica – S', velocidade miocárdica diastólica precoce – E') foi realizada em três momentos: antes da cirurgia, nos primeiros três dias de PO e entre 30 a 90 dias após a cirurgia. Durante a cirurgia, além das bandas musculares infundibulares, foram obtidas biópsias subendocárdicas na via de entrada do VD e do VE. Foram avaliados quanto ao grau de hipertrofia miocárdica, colágeno intersticial (picorsirius) e capilaridade (imunohistoquímica–fator VIII). Níveis séricos de troponina T foram mensurados antes e após a cirurgia. Eletrocardiogramas realizados antes e após a cirurgia, características clínicas e uso prévio de propranolol foram avaliados. Este estudo foi aprovado pela comissão de ética da CPPEQ-USP. Resultados: Os cardiomiócitos do VD mostraram acentuada hipertrofia. O colágeno intersticial esteve aumentado em ambos os ventrículos. A área ocupada por capilares não diferiu entre as diversas regiões estudadas. Houve diminuição significativa do AVI do VD no terceiro ecocardiograma ($p=0,006$) o que se correlacionou de modo negativo e significativo com o diâmetro dos cardiomiócitos da via de entrada do VD ($r=-0,59$; $p=0,006$). As velocidades de E' do VD, diminuíram significativamente nos dois períodos pós-operatórios ($p<0,001$) e tiveram correlação negativa significativa com a porcentagem de colágeno intersticial ($r= -0,525$; $p=0,004$). Os níveis séricos

de Troponina T aumentaram significativamente em todos os pacientes no período pós-operatório- $27,7 \pm 18,6$ ng/ml e $15,9 \pm 11,3$ ng/ml respectivamente no segundo e terceiro PO e se correlacionaram de modo positivo e significativo com o tempo de circulação extra corpórea e com o tempo de anoxia ($p=0,019$ e $0,018$, respectivamente) e maior tempo de uso de droga vasoativa no pós-operatório ($r=0,552$, $p=0,006$). A duração do QRS aumentou significativamente no PO. Os pacientes que apresentaram aumento do QRS maior que 40ms, também apresentaram maior porcentagem de colágeno intersticial na via de entrada do VD. Conclusão: o remodelamento miocárdico presente no período pré-operatório, a julgar pela avaliação histopatológica morfométrica da hipertrofia celular e colágeno intersticial, influenciou respectivamente a função sistólica e diastólica do ventrículo direito no período pós-operatório da correção cirurgia da Tetralogia de Fallot.

Descritores: 1.Tetralogia de Fallot/cirurgia 2.Disfunção ventricular 3.Cardiopatias congênitas 4.Propranolol 5.Hipertrofia 6.Colágeno 7.Troponina T 8.Criança

SUMMARY

Farah MCK. *Ventricular dysfunction after the surgical repair of Fallot's tetralogy. A clinical and anatomopathological study* [thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008". 136p.

It was investigate prospectively the histopathological myocardial remodeling in children submitted to surgical repair of Fallot's tetralogy, in order to detect possible factors associated to postoperative (PO) echocardiographic findings of systolic or diastolic ventricular dysfunction. Patients and Methods: 23 consecutive Fallot patients (14 males), aged 12 to 186 months (mean=39.6, median=23 months) were enrolled in the study. Tissue Doppler echocardiographic analysis (isovolumic acceleration-IVA, systolic myocardial velocity-S' and early diastolic myocardial velocity-E') was performed in three moments for both ventricles: before surgery, within the first three postoperative days and later, between the 30th and 90th PO days. During surgery, besides the anomalous infundibular bands resected, subendocardial biopsy samples from the right ventricular (RV) inflow tract and of the left ventricle (LV), through the ventricular septal defect, were obtained for histopathological morphometric evaluation: degree of cell hypertrophy, interstitial collagen (Sirius-red) and capillarity (immunohistochemistry against Factor-VIII). Troponin-T levels were measured before and after surgery. The electrocardiogram performed before and after surgery, some clinical features and previous use propranolol were considered. This study was approved by the Ethical Committee of our Institution. Results: the right ventricular cardiomyocytes showed a significant hypertrophy. The interstitial collagen was increase in both right and left ventricle. The capillary area fraction did not differ among the biopsy samples analyzed. IVA of the RV decreased significantly at the third echocardiographic evaluation ($p=0.006$) and correlated negatively with the diameter of the RV cardiomyocytes ($r= -0.59$; $p=0.006$). E' measured at the RV decreased significantly in both PO periods ($p<0.001$) and showed a significant negative correlation with the percentage of interstitial myocardial collagen ($r=-0.525$; $p=0,044$). Troponin-T levels

increased postoperatively in all patients (27.7 ± 18.6 ng/ml and 15.9 ± 11.3 ng/ml - second and third PO days) and correlated positively with the cardiopulmonary bypass and cross clamping times ($p=0.019$ and 0.018 respectively). The QRS interval increased significantly in the PO period. The patients in whom the PO electrocardiogram showed an increase of the QRS greater than 40ms, showed a greater interstitial collagen area fraction in the right ventricle inflow tract. Conclusions: Myocardial remodeling present preoperatively, as judged by the morphometric histopathological evaluation of cell hypertrophy and interstitial collagen, influenced respectively the medium term PO systolic and diastolic right ventricular function of repaired Fallot patients.

Descriptors: 1. Tetralogy of Fallot/surgery 2. Ventricular Dysfunction 3. Heart Defects, Congenital 4. Propranolol 5. Hypertrophy 6. Collagen 7. Troponin T 8. Child.

INTRODUÇÃO

1 Introdução

1.1 Tetralogia de Fallot

Descrita pela primeira vez pelo médico francês Etienne Louis Arthur Fallot em 1888, a Tetralogia de Fallot corresponde a dez por cento de todas as cardiopatias congênitas. Manifesta-se clinicamente por sopro cardíaco audível desde o nascimento, além de cianose e taquipnéia em repouso ou aos esforços, que pioram progressivamente com a idade. A gravidade dos sintomas é determinada pela severidade dos defeitos anatômicos, que apresentam amplo espectro de variação (Bustamante, 2000).

A principal característica morfológica é o desvio anterior do septo infundibular e seu conseqüente desalinhamento dos componentes do septo ventricular. Este causa, de uma só vez, a estenose subpulmonar e a dextroposição da aorta, ambos em vários graus e a comunicação interventricular que, na maioria dos casos é perimembranosa, ou muscular em aproximadamente dez por cento deles (Aiello e Decourt, 1994).

1.2 A história natural e o tratamento cirúrgico

Dados estatísticos mostram que as crianças que não recebem tratamento cirúrgico apresentam mortalidade de trinta por cento até o sexto mês de vida ou cinquenta por cento até dois anos de vida. Apenas vinte por cento alcançam os dez anos de idade e cinco a dez por cento alcançam os vinte e um anos de idade (Ungerleider, 1995).

Atualmente, o tratamento cirúrgico oferece procedimento paliativo e correção cirúrgica dos defeitos, este com mortalidade de um por cento nas séries de casos com melhores resultados e de quatro a seis por cento na maioria delas. A técnica utilizada, a idade do paciente e a gravidade dos defeitos influenciam a mortalidade. A correção cirúrgica proporciona sobrevida de oitenta e cinco a noventa e quatro por cento dos pacientes, dezesseis a vinte e oito anos após o procedimento e, em alguns estudos, oitenta por cento dos pacientes evoluem com boa qualidade de vida, sem prejuízo do intelecto ou da tolerância aos esforços (Atik, 1997; Braden e Joransen, 1998).

A intervenção cirúrgica para a correção da Tetralogia de Fallot é realizada com o auxílio de hipotermia e circulação extracorpórea. Para a correção da obstrução da via de saída do ventrículo direito é realizada a ressecção de bandas musculares da região infundibular pulmonar e a comissurotomia da valva pulmonar. Em muitos casos, é necessário também ampliar a via de saída do ventrículo direito e a valva pulmonar, incluindo a

implantação de uma monocúspide para compor a valva, ou de um homoenxerto valvar. A comunicação interventricular é fechada com retalho de tecido biológico ou sintético (Bove e Lupinetti, 1994).

1.3 A evolução clínica no pós-operatório da correção cirúrgica

A evolução clínica no pós-operatório é influenciada pela existência de lesões residuais e pela capacidade dos ventrículos de se adaptarem à nova situação hemodinâmica. (Carvalho *et al.*, 1992; Jonsson *et al.*, 1994; 1995). A maior parte dos pacientes evolui sem complicações, com alta da Unidade de Terapia Intensiva em dois a três dias. Um subgrupo, no entanto, evolui com Síndrome de Baixo Débito caracterizada por hipotensão, oligúria e perfusão capilar periférica ruim. Necessitam de drogas inotrópicas, diuréticos, ventilação mecânica prolongada e apresentam maior incidência de efusão pleural e/ou ascite e maior tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva (Chaturvedi *et al.*, 1999). Acredita-se que a disfunção dos ventrículos, ou de um deles, seja causa freqüente de síndrome de baixo débito desses pacientes (Cullen *et al.*, 1995).

1.4 Disfunção ventricular no período pós-operatório da correção cirúrgica

Atenção especial tem sido dada por vários pesquisadores ao estudo das funções sistólica e diastólica dos ventrículos direito e esquerdo no pós-operatório da intervenção cirúrgica para correção da Tetralogia de Fallot.

A Tabela 1 resume os resultados de alguns destes estudos. Os resultados aparentemente controversos devem-se às diferenças nas amostras e metodologia, mas servem para ilustrar a freqüência das disfunções ventriculares.

Tabela 1 – Incidência de disfunção ventricular no P.O. de Tetralogia de Fallot

Referências	Período do P.O.	V. Direito		V. Esquerdo	
		F. S.	F.D.	F. S.	F.D.
Cullen (1995)	precoce	NL	↓ 48,5%	NL	NL
Nogard (1998)	precoce	*	↓ 47,5%	*	*
Nogard (1998)	precoce	*	↓ 47,5%	*	*
Cardoso (2003)	tardio	*	↓ 63,3%	*	*
Gatzoulis (1995)	tardio	*	↓ 48,7%	NL	NL
Gatzoulis (2000)	tardio	NL	*	NL	*
Helbing (1996)	tardio	*	↓ 68,4%	*	*
Niezen (1999)	tardio	*	*	NL	NL
Nogard (1998)	tardio	*	↓ 29,4%	*	*
Schamberger (2000)	tardio	↓ 33%	*	↓ 19%	*

NOTA: **P.O.:** Pós-Operatório; **V:** Ventrículo; **F. S.:** Função Sistólica; **F. D.:** Função Diastólica; ↓: Presença de disfunção; %: Porcentagem dos pacientes com disfunção ventricular; **NL:** Função Normal; *: Variável não avaliada no estudo referido; **PO precoce:** Primeira semana de Pós-Operatório; **PO tardio:** Meses ou anos após a cirurgia.

Estas disfunções podem ocorrer não só nos primeiros dias de pós-operatório, mas também após longo período de acompanhamento, aumentando a morbidade e/ou a mortalidade desse grupo de pacientes. Observa-se nos resultados descritos na Tabela 1, que a disfunção diastólica do ventrículo direito tem merecido atenção especial. A existência de disfunção diastólica desse ventrículo nos primeiros dias de pós-operatório está associada à uma maior instabilidade hemodinâmica e, conseqüentemente, a uma recuperação clínica mais demorada, possivelmente devido à dificuldade em se obter o relaxamento miocárdico adequado ao enchimento ventricular diastólico final necessário para que o débito cardíaco seja eficaz. Esta disfunção, quando presente nos primeiros dias de pós-operatório, pode regredir nos dias subseqüentes, mas é preditiva de disfunção diastólica no pós-operatório a longo prazo (Gatzoulis *et al.*, 1995; Helbing *et al.*, 1996; Norgård *et al.*, 1998; Schamberger e Hurwitz, 2000).

Em médio a longo prazo é possível que a disfunção diastólica, à qual a literatura se refere usualmente como “fisiologia restritiva”, seja vantajosa, na medida em que estes pacientes mantêm o ventrículo direito menor (Bouzas, 2005). A fisiologia restritiva em longo prazo, 15 a 35 anos após a cirurgia de correção, ofereceria ao ventrículo direito efeito protetor dos efeitos da insuficiência pulmonar crônica e contribuiria para manter o fluxo anterógrado bem como o débito cardíaco, principalmente no exercício (Gatzoulis *et al.*, 1995a). Os pacientes com fisiologia restritiva do ventrículo

direito têm melhor desempenho no exercício físico e parecem ter menor risco de arritmias ventriculares malignas e morte súbita. (Gatzoulis *et al.*, 1995b).

Nos dias atuais as intervenções cirúrgicas para a correção de Tetralogia de Fallot vêm sendo realizadas em idade mais precoce. Nesses casos, com maior frequência, há necessidade de interposição de remendo transanular, entre a via de saída do ventrículo direito e o tronco pulmonar, criando substrato para a existência de insuficiência pulmonar, que é um fator determinante na evolução clínica tardia (Gatzoulis *et al.*, 1995; 2000).

1.5 Fisiopatologia da Disfunção Ventricular (DV) no pós-operatório da Tetralogia de Fallot

A causa da disfunção diastólica do ventrículo direito ainda não está totalmente esclarecida. Alguns autores sugerem que pacientes possam desenvolver disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica relacionadas às conseqüências hemodinâmicas da existência de lesões residuais (Jonsson *et al.*, 1995a; Jonsson *et al.*, 1995b; Niezen *et al.*, 1999; Kondo *et al.*, 1995) e/ou aos procedimentos da técnica cirúrgica: ventriculotomia, interposição de remendos no septo ventricular e no infundíbulo (Gatzoulis *et al.*, 1995; Munkhammar *et al.*, 1998; Norgård *et al.*, 1996; Sachdev *et al.*, 2006).

Outros autores sugerem que o fator determinante da disfunção diastólica atue exclusivamente no ventrículo direito, possivelmente devido à infundibulectomia (Cullen *et al.*, 1995; Hugel *et al.*, 1984).

A relação das disfunções ventriculares com a idade é discordante em vários estudos. Munkhammar *et al.* (1998) observaram que pacientes operados mais tardiamente apresentavam disfunção diastólica do ventrículo direito com maior frequência. Esta idéia foi contestada por outros autores (Shing *et al.*, 1998; Gatzoulis *et al.*, 1995; Cardoso e Miyague, 2003).

Os efeitos da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória e do estresse oxidativo do pós-operatório no miocárdio também têm sido indicados como possíveis fatores determinantes ou coadjuvantes da disfunção diastólica do ventrículo direito nesses casos. Foi demonstrada a associação de maiores níveis de troponina T arterial com disfunção diastólica nesses casos (Chaturvedi *et al.*, 1999). Foi demonstrado que o aumento dos níveis de troponina T no pós-operatório de cardiopatias congênitas diversas é um marcador específico e sensível de injúria miocárdica e pode predizer a evolução no período pós operatório intra-hospitalar (Bottio *et al.*, 2006).

1.6 O remodelamento miocárdico e as disfunções ventriculares no PO de Tetralogia de Fallot

Estudos sobre remodelamento miocárdico têm sido efetuados em humanos portadores de defeitos cardiovasculares congênitos. Baseados em estudos morfométricos, alguns autores sugerem que as disfunções ventriculares referidas acima estejam relacionadas a um processo de fibrose endomiocárdica, intrínseca da própria doença congênita, intensificada pelos fatores hemodinâmicos com o decorrer do tempo (Hegarty *et al.*, 1996). Este remodelamento parece ser influenciado também pela imaturidade do ventrículo direito, que sofre para se adaptar às agressões da circulação extracorpórea e da cardioplegia (Munkhammar *et al.*, 1998; Gatzoulis *et al.*, 1995).

Em uma avaliação morfométrica Kawai *et al.* (1984) estudaram 34 pacientes portadores de Tetralogia de Fallot ou Estenose Infundibular Pulmonar, submetidos à cirurgia para correção dos defeitos congênitos. Utilizando amostras de miocárdio retiradas durante a miotomia ou a miectomia mostraram que, tanto os portadores de Tetralogia de Fallot como aqueles com estenose pulmonar apresentavam considerável hipertrofia e desarranjo dos cardiomiócitos em comparação com os controles. O interstício exibia vários graus e tipos de fibrose, edema, infiltração por células mononucleares e alterações degenerativas como degeneração vacuolar dos cardiomiócitos.

Estudando a morfologia de superfície da região infundibular pulmonar através da microscopia eletrônica de varredura, Lee *et al.* (1981) mostraram diversidade de alterações do endocárdio e do miocárdio em pacientes com Tetralogia de Fallot, desde hipertrofia e fibrose até necrose.

A demonstração de todas estas características histológicas, que surgem em resposta à alteração hemodinâmica imposta pelos defeitos que compõem a Tetralogia de Fallot, por si só, sugere que este miocárdio, histologicamente alterado – ou “remodelado” - possa enfrentar dificuldades intrínsecas em se adaptar à nova situação hemodinâmica imposta pela correção cirúrgica dos defeitos. É possível também que estas dificuldades possam ser exacerbadas pela idade, pela presença de defeitos anatômicos residuais, pela injúria hipóxico-isquêmica intra-operatória e/ou por técnicas cirúrgicas específicas. Ainda falta demonstrar se as alterações histológicas do remodelamento, que no período pré-operatório garantem a adaptação do miocárdio aos defeitos congênitos, possam se tornar um fator determinante de disfunção ventricular do ventrículo direito no período pós-operatório.

OBJETIVOS

2 Objetivos

Verificar as características histo-morfométricas do remodelamento miocárdico na Tetralogia de Fallot e sua possível associação com os seguintes aspectos clínicos/cirúrgicos pré e pós-operatórios:

1. Idade à época da cirurgia, presença de cianose, hematócrito, grau de saturação arterial de oxigênio, uso pré-operatório de propranolol, características eletrocardiográficas pré e pós-operatórias.
2. Técnica operatória utilizada
3. Magnitude da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória avaliada pelo nível sérico de troponina
4. Presença de lesão anatômica residual
5. Aspectos evolutivos das variáveis ecocardiográficas que permitem a avaliação da função ventricular

2.1 Hipótese

Na Tetralogia de Fallot o remodelamento miocárdico pré-existente à cirurgia para correção dos defeitos congênitos é um fator determinante, de modo independente ou associado a outros fatores, das disfunções ventriculares que surgem no pós-operatório.

2.2 Justificativa

Avaliar o padrão histológico do remodelamento miocárdico na Tetralogia de Fallot e verificar a influência deste, e de outros fatores, na função ventricular no pós-operatório da correção cirúrgica dos defeitos congênitos da Tetralogia de Fallot fornecerá subsídios para o aprimoramento do manejo clínico e cirúrgico deste grupo de pacientes e, possivelmente, evolução com menor morbimortalidade.

MÉTODO

3 Método

3.1 Pacientes

No período entre primeiro de março de 2005 a 30 de abril de 2007 foram estudadas de modo consecutivo 23 crianças dentre as que internaram para cirurgia de correção dos defeitos congênitos da Tetralogia de Fallot, conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, descritos abaixo. Todos os pacientes foram avaliados de modo prospectivo, a partir de sua inclusão no protocolo, desde o período no pré-operatório até o pós-operatório (Anexo A).

3.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes portadores de Tetralogia de Fallot internados para a correção cirúrgica foram incluídos na pesquisa quando:

- Houve autorização pelos pais ou responsáveis, documentada no termo de consentimento livre e esclarecido preenchido e assinado;
- Apresentavam ao exame de ecocardiograma bidimensional com Doppler e mapeamento de fluxo a cores: desvio anterior do septo infundibular, estenose subpulmonar em vários graus e a comunicação interventricular perimembranosa ou muscular. A conexão ventrículoarterial poderia ser concordante ou do tipo dupla via de saída do ventrículo direito dependendo do grau de cavalgamento e dextroposição da aorta; (Aiello e Decourt, 1994).

3.1.2 Critérios de exclusão

Os pacientes portadores de Tetralogia de Fallot foram excluídos da pesquisa quando:

- Apresentavam outras malformações intracardíacas associadas (exceto comunicação interatrial do tipo fossa oval ou forame oval pérvio), como por exemplo: atresia pulmonar, defeito septal atrioventricular;

- A internação ou a indicação da correção cirúrgica se fez em caráter de urgência, não permitindo tempo hábil para a realização dos procedimentos pré-operatórios do protocolo estabelecido.

3.2 Método

Após a inclusão no protocolo, os pacientes foram avaliados em quatro momentos:

- Período pré-operatório: desde o momento de sua internação até a cirurgia;
- Período intra-operatório;
- Período inicial do pós-operatório: correspondente aos 3 primeiros dias após a cirurgia;
- Período evolutivo de pós-operatório a médio prazo: entre 30-90 dias de pós-operatório.

No período pré-operatório foram avaliadas as características antropométricas e clínicas padronizadas em formulário pré-estabelecido. Foi realizado o primeiro exame ecocardiográfico conforme especificado descrito a continuação. A primeira amostra coletada foi de troponina T sérica.

No período intra-operatório foram coletadas amostras miocárdicas para estudo morfométrico, conforme especificado abaixo.

No período pós-operatório inicial foram anotadas as características relacionadas à técnica cirúrgica, características clínicas evolutivas, conforme formulário pré-estabelecido (Anexo B). Foi realizado o segundo exame ecocardiográfico e coletadas duas dosagens seqüenciais de troponina T sérica conforme descrito mais abaixo.

No período pós-operatório a médio prazo foi realizado o terceiro exame ecocardiográfico.

3.3 Características histomorfométricas do remodelamento miocárdico dos ventrículos direito e esquerdo

Para verificar as características do remodelamento miocárdico do ventrículo direito e ventrículo esquerdo, em todos os pacientes foram realizadas biópsias endomiocárdicas durante o procedimento de correção cirúrgica da cardiopatia. Foram retiradas amostras subendocárdicas da via de entrada e da região infundibular do ventrículo direito (estas derivadas da ressecção infundibular cirúrgica que faz parte da correção operatória), e outra da parede livre do ventrículo esquerdo através da comunicação interventricular, antes da realização da ventriculoseptoplastia. As amostras foram fixadas em solução de formalina tamponada a 10% e encaminhadas

ao laboratório de Anatomia Patológica, onde foram submetidas a processamento histológico convencional, sendo incluídas em blocos de parafina. A partir dos blocos foram obtidos cortes de 5 micrômetros (μm), utilizando-se micrótomo Leica RM 2145. Os cortes foram, então, pescados em lâminas de vidro, previamente tratadas com organossilano (3-aminopropyl-triethoxy-silane, *Sigma-Aldrich*) para evitar descolamentos e levados à estufa sob temperatura de 37°C para secagem. Posteriormente foram submetidos à coloração pela hematoxilina-eosina e pelo picro-sirius (*Sirius Red*). Outros cortes foram submetidos à reação de imunohistoquímica para o Fator VIII ou de Von Willebrand, conforme metodologia descrita mais abaixo. A técnica de análise histológica proposta foi testada e mostrou baixa variação interobservador (Binotto, 2001). As medidas morfométricas foram realizadas com auxílio de um sistema computadorizado interativo de análise de imagens, Quantimet Leica versão 500. Uma câmera de vídeo (JVC modelo TK- 1280U) conectada ao microscópio óptico (Leica DMLS) transmite, ao sistema, cada campo microscópico, que é então transformado em uma imagem digital binária.

Uma seqüência de operações matemáticas e morfológicas permite identificar e quantificar todas as estruturas de interesse.

3.3.1 Avaliação do diâmetro dos cardiomiócitos e dos núcleos

Realizada em cortes corados pela hematoxilina-eosina, os cardiomiócitos foram medidos sempre no menor diâmetro da fibra, perpendicularmente ao núcleo. O aumento microscópico utilizado foi de 400X. Foram medidas 60 células por região em cada caso, em pelo menos 10 campos diferentes. Foram excluídas células cujos limites eram mal definidos. Estimou-se o número de cardiomiócitos a serem medidos através do estudo da evolução da média e variância de 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 e 200 observações, optando finalmente pelo número de 60 células, pois a partir deste, não houve diferença significativa. Os resultados foram comparados com os índices normais para a idade estabelecidos na literatura (Noma *et al.*, 2001; Nishikawa *et al.*, 1990; Kaway *et al.*, 1984) A Figura 1 ilustra a morfometria dos cardiomiócitos.

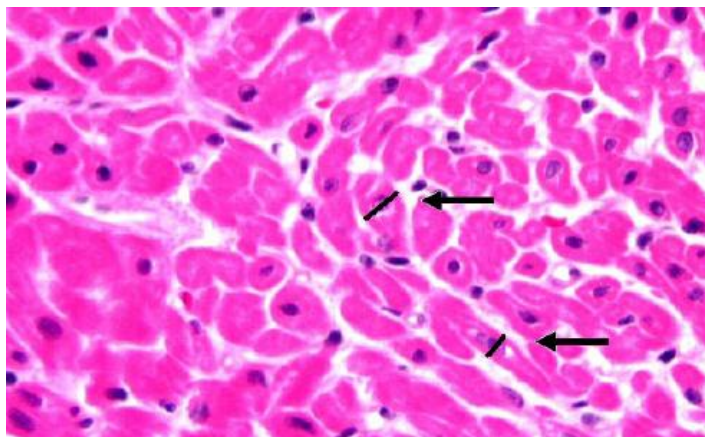


Figura 1 – Corte histológico de miocárdio corado por hematoxilina e eosina para medir o diâmetro dos cardiomiócitos (setas), sob objetiva de 40X

3.3.2 Análise quantitativa do colágeno no interstício do cardiomiócito

Foi realizada em cortes corados pelo Picosirius (Figura 2), mediante a determinação da fração de área ocupada por colágeno intersticial, utilizando-se um aumento de 200X. A cor vermelha foi adotada como parâmetro discriminatório do colágeno (Figura 3).

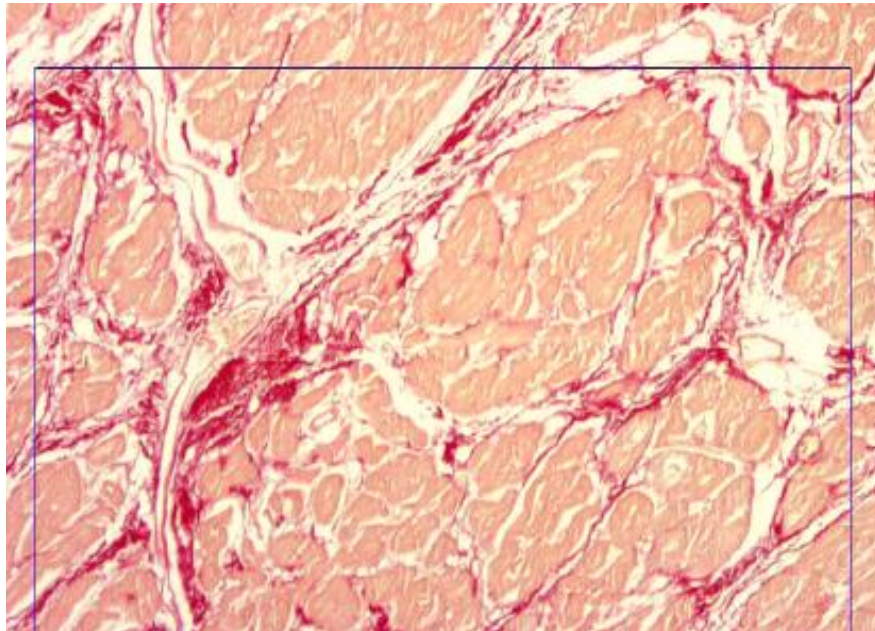


Figura 2 – Corte histológico de miocárdio corado por Picosirius para quantificação morfométrica do colágeno em vermelho, sob objetiva de 20X

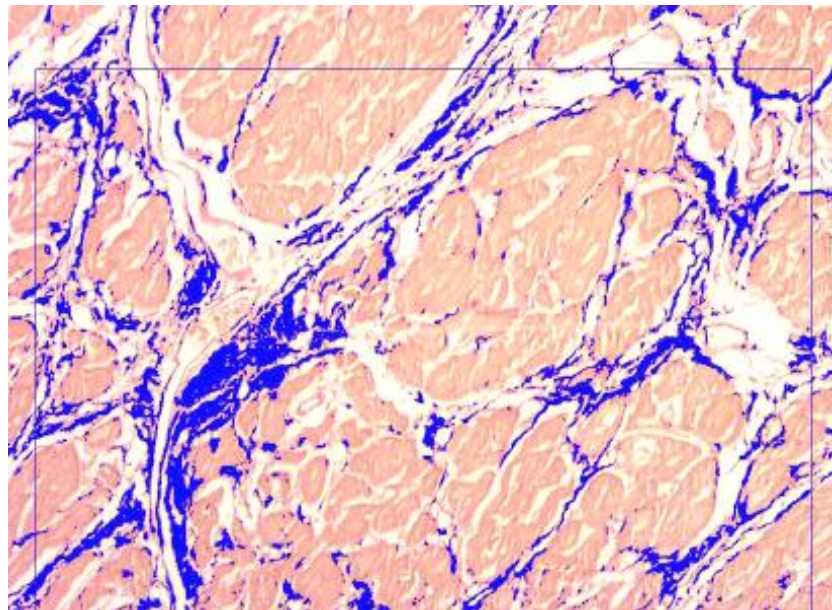
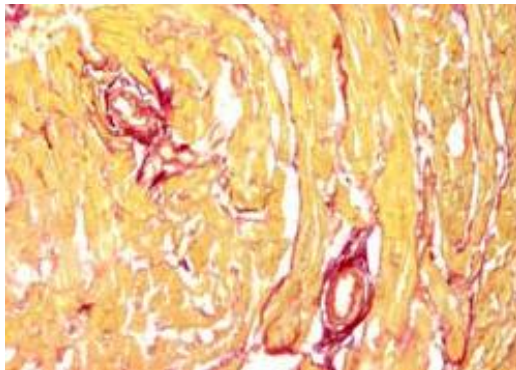
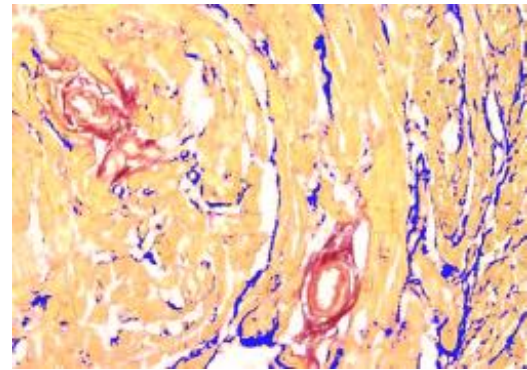


Figura 3 – Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno, marcado eletronicamente pela coloração azul – Quantimet/Leica, objetiva de 20X

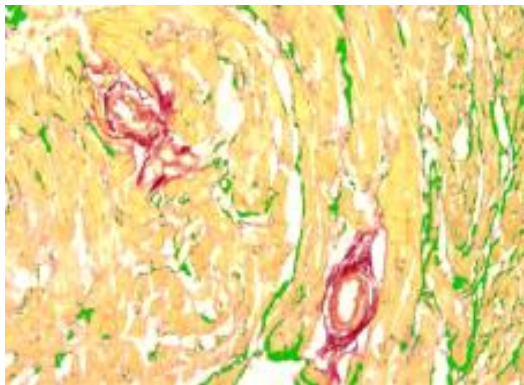
Foram excluídas desta análise áreas cicatriciais caracterizadas por fibrose estrelada com vasos neoformados, representando micro-infartos organizados e o colágeno ao redor de arteríolas com diâmetro superior a $30\mu\text{m}$ utilizando-se recurso de edição do programa Quantimet. (Figura 4).



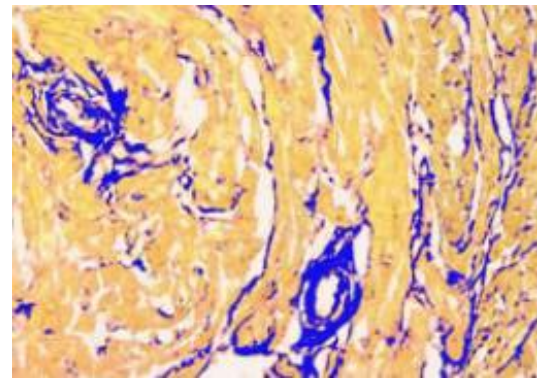
A – Detalhe mostrando colágeno perivascular e colágeno intersticial identificados pela coloração vermelho vinho



B – Detalhe mostrando a quantificação do colágeno perivascular e intersticial em azul



C – Detalhe mostrado recurso de edição do quantimet identificando colágeno intersticial quantificado em verde permitindo correção e eliminação do colágeno perivascular



D – Resultado final da edição com o colágeno intersticial quantificado em azul

Figura 4 – Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno (coloração azul) - Quantimet/Leica, objetiva de 20X (A – B – C – D)

Foram corrigidos os artefatos causados, principalmente, por cardiomiócitos mais hipercolorados e manchas. Os resultados foram comparados com o normal estabelecido na literatura (Hegarty *et al.*, 1996;

Ho *et al.*, 1996). Realizou-se estudo da evolução da média e variância entre os diferentes números de campos analisados na mesma amostra, desde 20 até 40, 50 e 60 campos, que mostrou não haver diferença significativa a partir de 40 campos. Posteriormente foram medidos 40 campos para cada amostra, correspondendo no total à área de 0,56 cm². Para amostras cujo tamanho reduzido não permitiu a análise de 40 campos, os resultados foram anotados e avaliados em testes separados, indicando o número de campos estudados.

3.4 Avaliação quantitativa dos capilares miocárdicos

Para marcação dos capilares os cortes histológicos foram submetidos à reação de imuno-histoquímica contra o fator VIII. Primeiramente foi feito o bloqueio da peroxidase endógena com solução contendo partes iguais de H₂O₂ a 20 volumes e metanol PA 100%. Os cortes foram então lavados em tampão PBS (*phosphate buffered saline*), pH 7,3 por 10 minutos e pré-incubados com soro fetal bovino a 37°C, por 20 minutos, em câmara úmida. Depois foram incubados com o anticorpo primário, durante a noite, a 4°C, em câmara úmida. Foi utilizado o anticorpo anti-fator VIII – “*Dakopatts*” – anticorpo policlonal antifator de Von Willebrand humano, obtido em coelho, na diluição 1/1500. Os cortes foram mais uma vez lavados em tampão PBS

por 10 minutos. Seguiu-se incubação com anticorpo secundário (imunoglobulina biotinizada anti-coelho - "Dakopatts"), durante uma hora, a 37°C, em câmara úmida. Os cortes foram novamente lavados em tampão PBS por 10 minutos. Depois, foi feita incubação dos mesmos por uma hora a 37°C com o complexo avidina-biotina conjugado com peroxidase - "Vector Laboratories", diluído a 1/600. Seguiu-se a revelação da reação com solução de diaminobenzidina (DAB "Sigma Co.") a 0,04% em tampão PBS, por dois minutos. Depois de lavadas as lâminas em água corrente, os cortes foram contra-corados com hematoxilina de Harris, desidratados em concentrações crescentes de álcool, diafanizados em xilol, e montados em lâmina com resina Entellan - "Merck".

As lâminas assim preparadas foram avaliadas quanto à fração de área de capilares em relação à área ocupada por cardiomiócitos. Com aumento microscópico de 400X, foram analisados cinco campos de cada amostra. Cada campo foi dividido em 63 quadrados de 20,28 μm^2 X 20,28 μm^2 , utilizando uma grade de 80 pontos, onde cada quadrado correspondeu a uma área de 411,3 μm^2 , 129.559,5 μm^2 por amostra (Figura 5).

Para medir a fração de área de cardiomiócitos foram contados todos os pontos incidentes sobre cardiomiócitos, com exceção daqueles coincidentes com as bordas externa superior e lateral direita. Para cada campo foram também contados todos os pontos incidentes sobre capilares (vasos menores ou iguais a 7 μm). Posteriormente foi calculada a proporção

entre a fração de área de capilares e a fração de área de cardiomiócitos, resultando na fração de capilares por mm² de cardiomiócitos (%/ mm²). Foram comparados os resultados das amostras entre si.

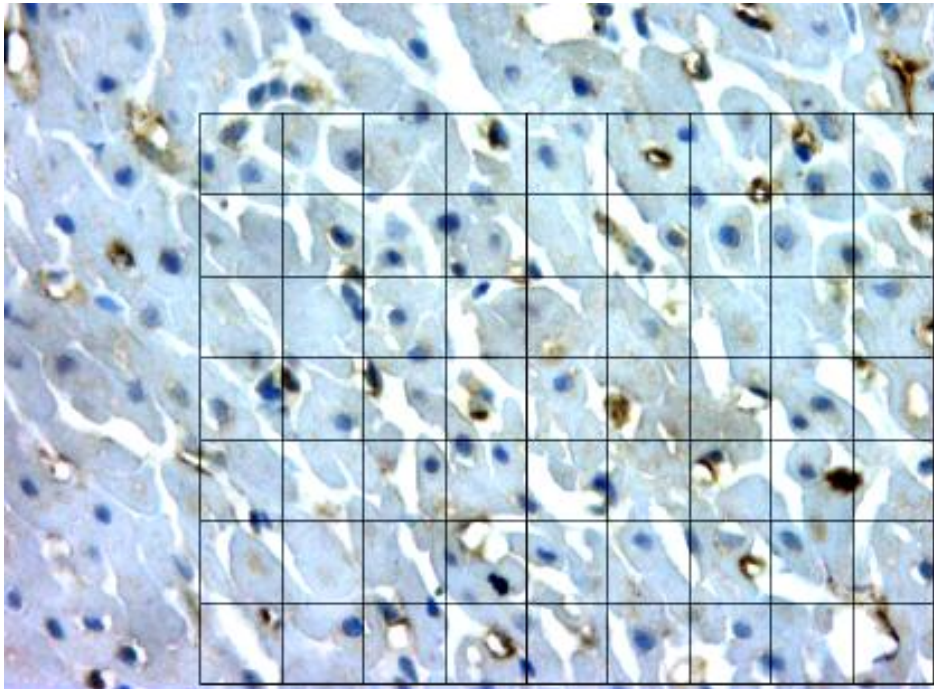


Figura 5 – Corte histológico de miocárdio submetido à reação de imunohistoquímica contra Fator VIII para morfometria da densidade de capilares demonstrando a grade de 80 pontos sobreposta

A avaliação dos capilares não foi possível em 2 casos para as amostras do infundíbulo e 4 casos da via de entrada do ventrículo direito, e 4 casos do ventrículo esquerdo, em virtude de problemas técnicos.

3.4.1 Aspectos clínicos pré-operatórios

Para verificar as características clínicas pré-operatórias dos pacientes estudados foi realizada avaliação clínica dos pacientes no momento da avaliação de sua inclusão na pesquisa, coletando os dados registrados no (Anexo B) através de revisão dos dados anteriores registrados no prontuário, entrevista com o acompanhante responsável e exame físico do paciente. No mesmo anexo foram coletados os dados referentes ao hematócrito realizado no pré-operatório, ao grau de saturação arterial de oxigênio aferido pelo oxímetro

3.4.2 Características eletrocardiográficas

O ritmo, a duração (segundos) da onda QRS, a duração dos intervalos QTc, QT, JT assim como a presença de bloqueio de ramo direito foram avaliados nos eletrocardiogramas realizados no período pré-operatório e na primeira semana do pós-operatório.

3.4.3 Avaliação da técnica operatória

Foram avaliados os procedimentos necessários para a correção cirúrgica: fechamento da comunicação interventricular, ressecção de bandas do infundíbulo pulmonar, realização de comissurotomia pulmonar, ampliação da via de saída do VD e inserção de monocúspide em posição pulmonar. Os pacientes foram classificados considerando-se a necessidade e o modo de ampliar a via de saída do VD. Denominou-se de técnica “átrio-pulmonar” a correção que não necessitou de inserção de remendo para a ampliação da via de saída e o alívio desta obstrução foi obtido com a ressecção das bandas musculares do infundíbulo e/ou ampliação do tronco pulmonar sem interferir na junção ventrículo pulmonar. Denominou-se técnica “com *patch* transanular” a correção que incluiu ventriculotomia anterior da via de saída, estendendo-se através da junção átrio-pulmonar e porção inicial do tronco pulmonar, para inserção de remendo transanular. Esta técnica pode incluir ou não a inserção de uma monocúspide no remendo. Denominou-se técnica “com *patch* no VD” a correção que incluiu ventriculotomia anterior da via de saída do VD para inserção de remendo na via de saída do VD, preservando a junção ventrículo pulmonar. Esta técnica pode associar-se à ampliação do tronco pulmonar, acima da junção ventrículo pulmonar.

Foi avaliado também, a duração do tempo de circulação extracorpórea (CEC) e do tempo de anoxia, e tipo de cardioplegia utilizada.

3.4.4 Lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória

Para avaliar a existência de lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória foi dosado o nível de troponina T sérica em três momentos: primeira dosagem no pré-operatório, coletada entre até três dias antes da cirurgia, utilizada como nível basal; segunda dosagem com mais vinte e quatro e menos de quarenta e oito horas após a cirurgia; terceira dosagem com mais de quarenta e oito horas e menos de setenta e duas horas após a cirurgia. Cada amostra de 6 ml de sangue foi coletada em tubo seco com gel separador. Deixada para coagular por trinta minutos e centrifugada a 3.000 rpm por 15 minutos. A determinação quantitativa de troponina T foi realizada pelo método de quimiluminescência, utilizando “Kit” para determinação quantitativa de troponina T fornecida pela *DPC-Medlab* em equipamento Immulite 1000. Estabilidade: cinco dias a 2 - 8°C, um mês a -20°C. Estes valores foram comparados aos determinados como preditivos de injúria miocárdica para pacientes pediátricos: normal < 0,02 ng/ml, valor ≥ 0,03 ng/ml representa elevação do nível sérico de troponina T (Lipshultz *et al.*,1997).

3.4.5 Avaliação das lesões residuais

Para avaliar a existência de lesões residuais no pós-operatório foi realizado ecocardiograma bidimensional com Doppler convencional, Doppler com mapeamento de fluxo a cores. O exame foi realizado com os mesmos equipamentos, técnicas e critérios descritos acima., nos dois períodos pós-operatórios descritos anteriormente. As características anatômicas ecocardiográficas foram comparadas com as do exame pré-operatório. Os exames ecocardiográficos foram realizados para todos os pacientes no período pós-operatório, com exceção de um paciente que evoluiu a óbito no segundo mês de pós-operatório, em sua cidade natal no interior da Bahia, por um quadro infeccioso de gastroenterocolite, antes do retorno para realizar o terceiro ecocardiograma do protocolo. A existência de lesão residual foi avaliada como descrito a seguir:

- Estenose pulmonar residual foi avaliada utilizando-se o Doppler de mapeamento de fluxo colorido e o Doppler de fluxo contínuo, através da medida da velocidade de fluxo na via de saída do ventrículo direito e pelo cálculo do gradiente sistólico máximo pela equação de Bernoulli simplificada (Otto, 2005). Considerou-se estenose pulmonar residual significativa quando gradiente sistólico máximo na via de saída do VD foi maior que 30 mmHg;

- Insuficiência pulmonar residual foi avaliada utilizando-se o Doppler com mapeamento de fluxo colorido e do Doppler de fluxo pulsado e contínuo, através da análise do fluxo diastólico pulmonar pela curva de fluxo diastólico pulmonar. Considerou-se insuficiência pulmonar leve no estudo de Doppler quando o jato diastólico correspondente ao refluxo foi detectado apenas próximo à valva pulmonar e correspondia a um refluxo holossistólico. Considerou-se a insuficiência pulmonar acentuada quando o jato diastólico retrógrado foi detectado até nos ramos pulmonares e sua curva de fluxo correspondia a um refluxo protodiastólico. Considerou-se a insuficiência moderada quando o jato diastólico retrógrado foi detectado até a porção média do tronco pulmonar (Bouzas, 2005; Frigiola, 2004);

- Comunicação interventricular residual foi avaliada pelo exame ecocardiográfico bidimensional e pelo Doppler. Quando presente foi medido seu diâmetro.

3.4.6 Aspectos evolutivos das variáveis ecocardiográficas que permitem a avaliação da função ventricular

Para avaliar a existência de disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica de ambos os ventrículos nos períodos pré e pós-operatório, foi

realizado exame ecocardiograma bidimensional com Doppler convencional, Doppler com mapeamento de fluxo a cores e Doppler tecidual. Todos os exames foram realizados pelo mesmo observador.

Os exames foram realizados com aparelhos *Philips-Sonus 5500* e/ou *Philips- HDI 5000*, utilizando-se a técnica de imagem bidimensional para análise morfológica e medidas de espessuras e diâmetros; imagem de mapeamento de fluxo a cores para avaliar direção e tipo de fluxos sanguíneos- laminar ou turbulento; e recurso de Doppler fluxometria e Doppler tecidual para medir velocidades de fluxo sanguíneo. As características anatômicas ecocardiográficas pré-operatórias foram comparadas com as estabelecidas para crianças com coração normal, já determinada pela literatura (Snider *et al.*, 1997). Foi analisada a existência dos defeitos congênitos típicos da Tetralogia de Fallot (Snider *et al.*,1997) e a coexistência, ou não, de outros defeitos cardíacos congênitos. Foi realizada a quantificação do grau (%) de dextroposição da aorta em relação ao septo ventricular no corte cinco câmaras, do tamanho da comunicação interventricular, do diâmetro do anel pulmonar, do diâmetro do tronco pulmonar e das artérias pulmonar direita e esquerda no corte eixo curto e do gradiente sistólico máximo na via de saída do ventrículo direito. Verificou-se a existência de *ostium infundibuli* e a direção do *shunt* pela comunicação interventricular (Snider *et al.*,1997; Cullen *et al.*,1995).

A função ventricular sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito foi avaliada, como descrito a seguir. Todas as medidas

foram realizadas por três vezes consecutivas e considerada a média entre elas.

- A função sistólica do ventrículo esquerdo também foi avaliada de modo quantitativo pela imagem de modo M, através do cálculo de fração de encurtamento, com valores normais estabelecidos entre 28% e 44% (*American Society Echocardiography Committee on Standards*, 1989); pela medida da velocidade da aceleração miocárdica isovolumétrica (AVI- cm/s^2) e da velocidade miocárdica sistólica (S' – cm/s) da parede lateral do ventrículo pelo Doppler tecidual, estabelecida para crianças normais (Eidem *et al.*,2004);

- A função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada de modo quantitativo pela medida da velocidade miocárdica precoce (E' - cm/s) que corresponde ao movimento de relaxamento miocárdico relacionado ao enchimento ventricular rápido. As velocidades miocárdicas foram registradas com a amostra do Doppler colocada na parede livre do ventrículo esquerdo próximo ao anel da valva mitral. Os valores das velocidades miocárdicas foram avaliados pelo estudo de Doppler tecidual conforme estabelecido para crianças normais. (Eidem *et al.*,2004; Ayabakan *et al.*, 2004);

- A função sistólica do ventrículo direito foi avaliada de modo quantitativo, pela medida da velocidade de aceleração miocárdica isovolumétrica (AVI – cm/s²) da parede lateral do ventrículo direito, pelo Doppler tecidual como estabelecido para crianças normais (Toyono *et al.*, 2004, Frigiola *et al.*, 2004);

- A função diastólica do ventrículo direito foi avaliada pela medida da velocidade miocárdica precoce (Em' – cm/s) no estudo de Doppler tecidual, conforme descrito acima, na base do ventrículo direito próximo ao anel da valva tricúspide comparando com os valores estabelecidos para crianças normais (Eidem *et al.*, 2004). A presença de disfunção diastólica do ventrículo direito também foi identificada pela presença de fluxo pulmonar diastólico anterógrado com a amostra do Doppler colocado a meia distância entre a valva pulmonar e a bifurcação dos ramos pulmonares e pelas medidas de velocidade (Cullen *et al.*, 2003; Boucek e Martinez 2005; Eidem *et al.*, 2004).

3.5 Estatística

Os dados foram computados e analisados com o auxílio do programa SigmaStat versão 3.5. As variáveis contínuas foram apresentadas descritivamente como média, mediana e desvio padrão. Foram utilizados

para as comparações entre grupos os testes t Student ou Mann-Whitney e o teste de análise de variância com um ou dois fatores. Para avaliação da associação entre variáveis foi utilizado o teste do Qui-quadrado e para testar a correlação entre elas os testes de correlação de Pearson ou Spearman. Os resultados foram interpretados considerando-se o nível de significância de 5%.

3.6 Considerações éticas

Este projeto foi idealizado com o cuidado de manter um equilíbrio entre os benefícios de seus resultados e os potenciais riscos para o sujeito da pesquisa.

A maioria dos procedimentos, exames ecocardiográficos, entrevistas, exame físico, exames de sangue, etc., já fazem parte da rotina diagnóstica e terapêutica dos pacientes portadores de Tetralogia de Fallot encaminhados ao Instituto do Coração para avaliação e tratamento. Apenas se fez a coleta das informações de modo organizado. A coleta de material por biópsia, mesmo com os potenciais riscos, foi realizada, pois é essencial para este estudo. Os estudos publicados que incluem biópsias de miocárdio realizadas durante intervenção cirúrgica cardíaca mostraram ser seguras para o sujeito da pesquisa (Bjork, 1967; Kawai, 1984; Lee, 1981; Nishikawa, 1990). Realizá-las em apenas um momento, ou em apenas um local, permitiria o

surgimento de “viés”, tornando inválidos os resultados e a própria realização da pesquisa.

Considerando que as disfunções ventriculares muitas vezes surgem muitos anos após a correção cirúrgica, entende-se que os próprios sujeitos desta pesquisa são potenciais beneficiários das conclusões da mesma, pois que os conhecimentos gerados a partir deste estudo estarão ao seu dispor no próprio Instituto que realizou a pesquisa.

Os autores serão responsáveis pela divulgação dos conhecimentos gerados, com autorização do Instituto do Coração, propiciando que outros portadores de Tetralogia de Fallot, que não participaram da pesquisa, possam ser beneficiados.

Foi assegurado aos sujeitos que os dados coletados e os resultados serão mantidos em sigilo pela equipe de pesquisadores, tendo os pais ou responsáveis, acesso às informações de todos os dados coletados, bem como de suas interpretações em cada caso e dos resultados da pesquisa após sua conclusão.

Após o término da pesquisa, as lâminas do estudo histológico serão catalogadas e permanecerão no laboratório de Anatomia Patológica do INCOR-USP, bem como o material biológico excedente. Será catalogado o registro do paciente no Incor para permitir contato para novo consentimento no caso de futura utilização deste material biológico em nova pesquisa.

Esta pesquisa não tem vínculo com nenhuma empresa comercial. Foi aprovada pelo Comitê de Ética da CAPESQ sob o protocolo 984/04 e da

Comissão Científica do Incor sob número SDC2526/04/146. Foi realizada com a colaboração da Unidade Clínica de Cardiopatias Congênitas, Unidade de Cirurgia Cardíaca Pediátrica e Serviço de Ecocardiografia desta Instituição e foi financiada pela FAPESP (Projeto de auxílio à pesquisa número 05/01476-2).

RESULTADOS

4 Resultados

4.1 Características clínicas e dos exames complementares pré e pós-operatórias e características cirúrgicas

4.1.1 Características clínicas e antropométricas

Foram avaliadas 23 crianças com idade entre 12 a 186 meses (média de 39,65 meses com desvio-padrão de 39,20 meses e mediana de 23 meses). Quatorze (60,9%) crianças era do sexo masculino. A cianose não se manifestou clinicamente em dois pacientes, mas na maioria (18 de 23 pacientes) surgiu durante o primeiro ano de vida. Do total de pacientes, 47,83% apresentaram episódios de crise de hipóxia antes da correção cirúrgica; 65,21% estavam em uso regular de propranolol; 13,04% haviam sido submetidos à cirurgia de Blalock-Taussig prévia; 43,47% apresentavam peso abaixo do percentil 5 para a idade e 39,1% apresentavam estatura

abaixo do percentil 5 para a idade. A oximetria de pulso indicou saturação média de oxigênio arterial de 88,17% com desvio-padrão de 5,39%. A Tabela 2 ilustra as principais características descritas anteriormente.

Tabela 2– Análise descritiva das principais características clínicas e antropométricas dos pacientes estudados

Nº.	idade (meses)	sexo	Idade início da cianose	Crise de hipóxia	Cirurgia prévia	Propranolol # mg/kg/dia	P. peso*	P. estatura*	Sat. O2 %
1	20	M	Entre 1 e 12m	S	N	2	50	10	85
2	51	M	Entre 1 e 12m	S	N	1.2	25-50	5-10	87
3	19	M	Ao nascimento	N	N	N	25-50	75	91
4	31	F	Entre 1 e 12m	N	BT	N	25	75-90	90
5	16	M	Ao nascimento	N	N	N	<5	<5	82
6	31	M	Após 12m	N	N	1.8	<5	<5	83
7	49	M	Após 12m	N	N	1.4	<5	<5	89
8	12	M	Entre 1 e 12m	S	N	2	<5	50	92
9	73	M	Entre 1 e 12m	N	N	1	>95	>95	95
10	27	M	Ao nascimento	N	N	1.1	<5	<5	85
11	20	F	Entre 1 e 12m	S	N	2.7	<5	<5	78
12	80	F	Entre 1 e 12m	S	N	2	<5	<5	91
13	186	F	Entre 1 e 12m	S	N	N	<5	10-25	89
14	17	F	Após 12m	S	N	2.1	10	50-75	92
15	15	F	Entre 1 e 12m	N	N	1.6	25-50	50	93
16	81	M	Entre 1 e 12m	S	N	2	5	25-50	90
17	13	M	Ao nascimento	N	N	2.5	50	10-25	92
18	38	M	Ao nascimento	S	BT	N	10-25	<5	86
19	68	M	Ao nascimento	N	N	1.5	50	<5	96
20	13	F	Ausente	N	N	1.8	<5	10	89

(continua)

(conclusão)

Nº.	idade (meses)	sexo	Idade início da cianose	Crise de hipóxia	Cirurgia prévia	Propranolol # mg/kg/dia	P. peso*	P. estatura*	Sat. O2 %
20	13	F	Ausente	N	N	1.8	<5	10	89
21	13	M	Ausente	N	N	N	10-25	5	88
22	23	F	Entre 1 e 12m	S	N	N	<5	<5	92
23	16	F	Ao Nascimento	S	BT	N	<5	25-50	73

M = masculino;

F = feminino;

S = sim;

N = não

BT = cirurgia de Blalock Taussig

P.=percentil

Sat. – saturação

dose de propranolol de uso regular no período pré-operatório

FONTE: *Utilizada a Tabela do *National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*. Published May 30, 2000 (modified 10/16/00). <http://www.cdc.gov/growthcharts>

4.1.2 Técnica operatória

A respeito da técnica cirúrgica utilizada, dos vinte e três pacientes cinco foram operados com a técnica átrio-pulmonar, 10 com a técnica de *patch* transanular, seis pela técnica de *patch* no VD e dois não puderam ser incluídos nesta classificação: um destes necessitou de inserção de tubo VD/Tronco pulmonar e outro foi corrigido pela técnica átrio pulmonar, mas necessitou de ventriculotomia anterior para ressecção adicional de bandas musculares. Dos 10 pacientes operados com a técnica de *patch* transanular, em sete foi incluída a inserção de monocúspide. Na Tabela 3 está ilustrado

o tempo de duração dos procedimentos relacionados à correção cirúrgica, e a Tabela 4 ilustra o período de tempo em que foi necessária a infusão endovenosa de droga vasoativa e ventilação mecânica; o período de permanência na unidade de recuperação e o tempo de alta hospitalar.

Tabela 3 – Análise descritiva da duração dos procedimentos relacionados à correção cirúrgica dos pacientes com Tetralogia de Fallot

	Anestesia (min)	Tempo de CEC (min)	Tempo de anóxia (min)
Máximo	465	207	145
Mínimo	260	63	45
Mediana	365	116	84
Média	363,5	119,3	87,9
Desvio padrão	62,5	37,1	27,5

NOTA: min = minutos; CEC = tempo de circulação extracorpórea

Tabela 4 – Análise descritiva do período de tempo em que foi necessária a infusão endovenosa de droga vasoativa e ventilação mecânica e o período de permanência na unidade de recuperação cirúrgica e de alta hospitalar

	Droga vasoativa (h)	Ventilação mecânica (h)	Alta da unidade de recuperação (horas)	Alta hospitalar (dias)
Máximo	168,00	135,5	192,00	35,00
Mínimo	15,00	1,00	48,00	5,00
Mediana	60,00	6,00	72,00	9,00
Média	64,59	16,32	89,57	11,52
Desvio padrão	31,65	29,60	39,68	7,39

NOTA: Droga vasoativa: Tempo de uso de infusão endovenosa de droga vasoativa;
Ventilação mecânica: Tempo de uso de ventilação mecânica no pós-operatório;
Alta recuperação: Alta da unidade de recuperação do centro cirúrgico.

4.1.3 Injúria hipóxico-isquêmica

Os níveis séricos de troponina T coletados no período de 24 a 48h e 48 a 72h apresentaram aumento significativo em relação aos níveis pré-operatórios ($p < 0,05$) para os dois períodos, conforme ilustra a Tabela 5.

Tabela 5 – Análise descritiva dos níveis séricos de troponina T (ng/ml) no pré e pós-operatório

Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré-op	23	0,19	0,09	0,15	0,58	0,15	
PO 24-48h	23	27,72	18,59	7,00	67,50	20,90	< 0,001
PO 48-72h	23	15,87	11,34	3,88	43,80	12,70	

NOTA: (*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Friedman Pré-op = pré-operatório; P. O. 24-48h = vinte e quatro horas de pós-operatório; P. O. 48-72h = quarenta e oito horas de pós-operatório.

Os Gráficos 1 e 2 ilustram que o pico máximo dos níveis de troponina T sérica ocorreu no período de 24-48h de pós-operatório. No período de 48-72h ocorreu diminuição dos níveis em relação aos de 24-48h ($p < 0,05$), mas ainda se mantiveram significativamente maiores em relação aos níveis pré-operatórios ($p < 0,05$).

Gráfico 1 – Comparação dos níveis médios da troponina T e desvio-padrão em três momentos: pré-operatório, entre 24 e 248h e entre 48-72h de pós-operatório

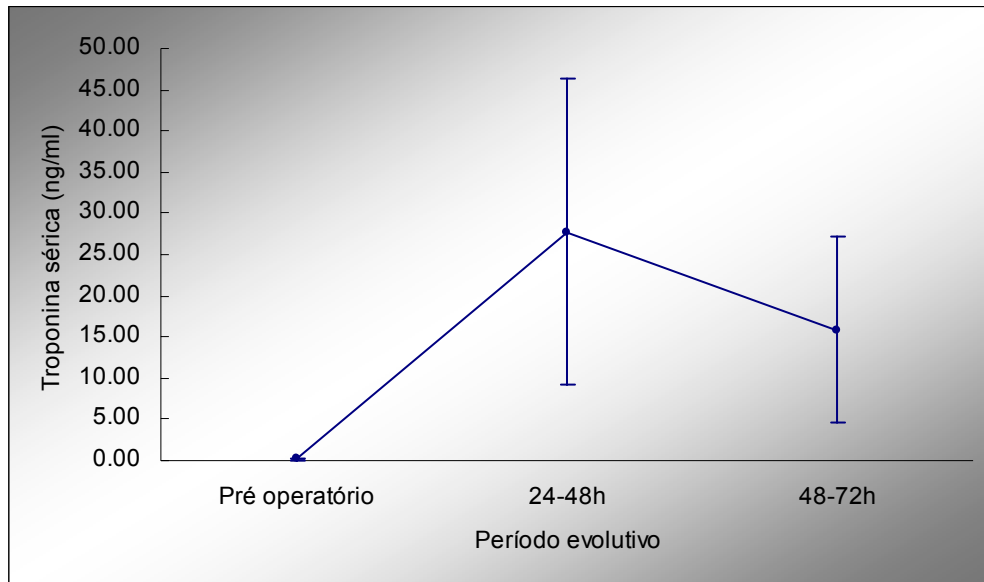
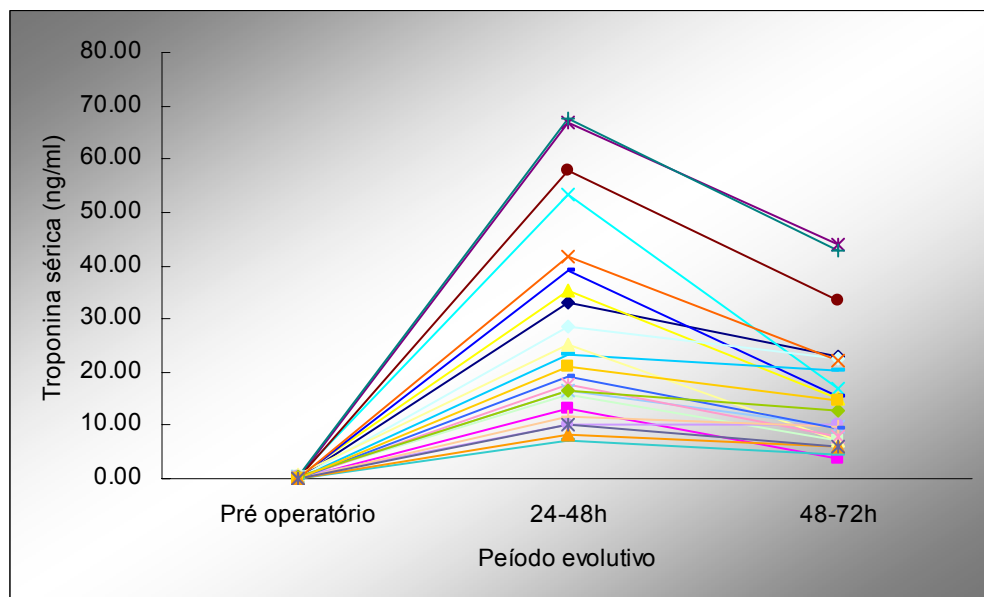


Gráfico 2 – Comparação dos níveis séricos de troponina T de cada paciente em três momentos: pré-operatório, entre 24 e 248h e entre 48-72h de pós-operatório



4.1.4 Lesões residuais

A Tabela 6 ilustra a prevalência de lesão residual no período pós-operatório. Com exceção de um caso, em todos os outros que apresentaram CIV residual, esta era de tamanho mínimo, com diâmetro de 1 mm.

Tabela 6 – Análise descritiva da prevalência de lesão residual no pós-operatório inicial e período evolutivo a médio prazo

Período P. O.	CIV residual	Estenose pulmonar	Insuficiência pulmonar			Ins. Tricúspide	
			Disc.	Mod.	Acent.	Disc.	Mod.
Inicial	5/23	5/23	8/23	6/23	8/23	15/23	6/23
Médio prazo	3/22	4/22	8/22	3/22	11/22	18/22	2/22

NOTA: P. O.- pós-operatório; CIV- comunicação interventricular; Dis. – discreta; Mod. – moderada; Acent. – acentuada; Ins. – insuficiência.

4.1.5 Características eletrocardiográficas pré e pós-operatórias

Na análise eletrocardiográfica, comparando-se os registros pré e pós-operatórios (Tabela 7) observou-se que houve um aumento significativo na duração do QRS e, do intervalo QT corrigido no período pós-operatório em relação ao pré-operatório ($p < 0,002$, $p < 0,0002$ respectivamente), e diminuição significativa do intervalo JT no período pós-operatório em relação ao pré-operatório ($p = 0.003$).

Tabela 7 – Análise descritiva e comparativa das medidas da duração em segundos do QRS, dos intervalos QTc, QT, JT no pré e pós-operatório

		Média	dp	Máximo	Mínimo	Mediana	Teste-T
QRS	pre-op	0,07	0,03	0,18	0,04	0,06	p=0,002
	pós-op	0,10	0,03	0,14	0,04	0,10	
QTc	pré-op	0,42	0,03	0,47	0,36	0,42	p=0,0002
	pós-op	0,46	0,04	0,59	0,39	0,47	
QT	pré-op	0,32	0,04	0,42	0,26	0,32	p=0,76
	pós-op	0,31	0,04	0,44	0,24	0,32	
JT	pré-op	0,27	0,05	0,36	0,20	0,26	p=0,003
	pós-op	0,23	0,04	0,32	0,16	0,22	

Não houve correlação significativa da duração do QRS no período pré-operatório, do QRS no período pós-operatório e do aumento da duração do QRS pós em relação ao pré-operatório e: fração de colágeno e/ou diâmetro dos miócitos das diversas regiões estudadas, níveis de troponina no pós-operatório inicial e médio prazo. Os mesmos testes em relação as velocidades miocárdicas de ambos os ventrículos mostrou correlação do QRS pré e pós-operatório e o AVI do VE no P. O. tardio (p=0,048 e 0,041 respectivamente).

O aumento médio do QRS foi de 28,91 ms ($\pm 31,26$ ms). Do total, 47,8% dos pacientes apresentaram aumento maior ou igual a 40 ms. Separamos aleatoriamente os pacientes em dois grupos conforme apresentassem aumento do QRS menor (12/23) e maior ou igual (11/23) a 40ms. A comparação entre estes dois grupos mostrou não haver diferença

significativa quanto a presença ao gradiente residual na via de saída do VD no pós-operatório inicial e tardio, aos níveis séricos de troponina no P. O., às velocidades miocárdicas de ambos os ventrículos. Mas houve diferença significativa entre eles quanto à fração de colágeno da via de entrada do ventrículo direito (p=0,029) conforme ilustra a Tabela 8.

Tabela 8 – Análise descritiva e comparativa dos pacientes que apresentaram aumento da duração do QRS no pós-operatório em relação ao pré-operatório maior ou menor que 40 ms, fração de área de colágeno na via de entrada do VD

	% colágeno via de entrada VD	
	↑ qrs < 40 ms	↑ qrs > 40 ms
Média	4,83	7,30
DP	2,45	2,45
Mediana	4,21	7,13
Mínimo	1,67	2,91
Máximo	9,87	10,54
teste t	P = 0,029	

Separando os pacientes em dois grupos conforme apresentassem duração do QRS no período pós-operatório menor ou maior/igual a 0,12", a comparação entre os dois grupos mostrou não haver diferença significativa quanto a fração de colágeno e diâmetro dos cardiomiócitos nas diversas regiões estudadas, quanto as velocidades miocárdicas sistólicas e diastólicas e quanto ao gradiente residual na via de saída do ventrículo direito (teste t *student*). Separando os pacientes em dois grupos conforme

tivesse sofrido ventriculotomia (18/23) ou não(4/23) a média do QRS nos dois grupos foi igual a 0,010”.

A avaliação comparativa do intervalo QTc e JT, pré e pós-operatório com as características morfométricas de ambos os ventrículos mostrou correlação positiva significativa entre o intervalo JT pré-operatório e o diâmetro dos miócitos da via de entrada e do infundíbulo do VD e também com os do VE (p= 0.0310, 0.0009 e 0.0241 respectivamente). Não houve correlação entre estes intervalos e a fração de colágeno das amostras estudadas.

No pré-operatório apenas 3/23 pacientes apresentavam padrão de BRD e 20/23 apresentavam sobrecarga ventricular direita. No P.O. todos apresentavam BRD independente de terem (18/23) ou não (5/23) sido submetidos a ventriculotomia.

4.1.6 Aspectos evolutivos da função ventricular pela ecocardiografia

4.1.6.1 Características ecocardiográficas pré-operatórias

Ao ecocardiograma pré-operatório, todos se apresentavam em *situs solitus* e tinham conexão ventrículo arterial concordante com exceção de um paciente que apresentava *situs inversus* em *dextrocardia* e conexão ventrículo arterial tipo dupla via de saída do ventrículo direito. Todos apresentavam comunicação interventricular perimembranosa sendo que três pacientes possuíam comunicação interventricular muscular adicional. Dos vinte e três pacientes, em 16 havia insuficiência tricúspide, sendo discreta em 15 e moderada em um; nenhum apresentava disfunção sistólica do ventrículo esquerdo quando avaliados pelo Modo M – fração de ejeção; oito apresentavam disfunção sistólica do ventrículo direito quando avaliados pelo Doppler tecidual (AVI) e 14 apresentavam velocidades miocárdica diastólica precoce (E') menor que o normal para a idade menos um desvio padrão. A Tabela 9 ilustra outras características ecocardiográficas pré-operatórias.

Tabela 9 – Análise descritiva dos dados obtidos no ecocardiograma pré-operatório

	CIV (mm)	G.S. máx. VSVD (mmHg)	Diâmetro APD (mm)	Diâmetro APE (mm)
Máximo	19	120	18	17
Mínimo	6.5	43	5	5
Mediana	10	74	9.2	8.5
Média	11.08	77.27	9.91	8.85
Desvio padrão	3.10	16.01	3.84	2.95

NOTA: CIV: Comunicação interventricular; G.S. máx VSVD: Gradiente sistólico máximo na via de saída do ventrículo direito; APD: Artéria pulmonar direita; APE: Artéria pulmonar esquerda.

4.2 Características evolutivas das variáveis ecocardiográficas que permitem a avaliação da função ventricular

4.2.1 Avaliação da função sistólica do ventrículo direito

Pela análise descritiva e comparativa dos valores das velocidades miocárdicas do ventrículo direito, foram observadas alterações significativas tanto da velocidade miocárdica sistólica (S' – cm/s) como da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI –cm/s²) ao longo da evolução pós-operatória. Houve diminuição significativa das velocidades miocárdica sistólica (S' – cm/s) no período pós-operatório em relação ao pré-operatório, conforme ilustram a Tabela 10 e o Gráfico 3.

Todos apresentaram a velocidade miocárdica sistólica do VD menores que a média normal para a idade menos dois desvios-padrão no pós-operatório inicial e 20 do total de 23 no pós-operatório evolutivo a médio prazo. Já a aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI – cm/s²) não variou entre o pré-operatório e o P. O. precoce, mas esteve significativamente diminuída no P. O. a médio prazo em comparação aos momentos anteriores conforme ilustram a Tabela 10 e a Gráfico 4

Tabela 10 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da velocidade miocárdica sistólica (S' - cm/s) do VD

	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré-operatório	21	10,82	2,74	5,60	17,90	10,60	
PO inicial	21	5,78	1,24	3,90	7,97	5,60	< 0,001
PO médio prazo	21	7,32	1,65	4,90	10,70	6,80	

NOTA: PO = pós-operatório; DP = desvio padrão; n = número de pacientes analisados.

(*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

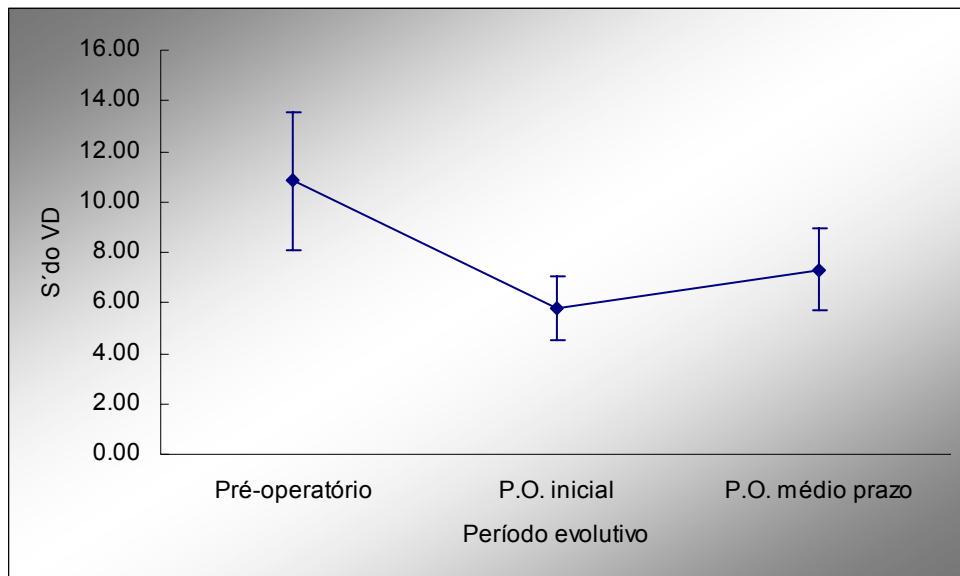


Gráfico 3 – Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da velocidade miocárdica sistólica (S' - cm/s) do VD

Tabela 11 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) do VD (cm/s²)

	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré-operatório	21	206,87	83,70	60,50	408,00	201,00	
PO inicial	21	205,58	110,17	85,30	586,00	181,00	0,006
PO médio prazo	21	130,23	50,91	13,60	225,00	129,67	

NOTA: PO=pós-operatório; DP= desvio padrão; n = número de pacientes analisados.

(*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

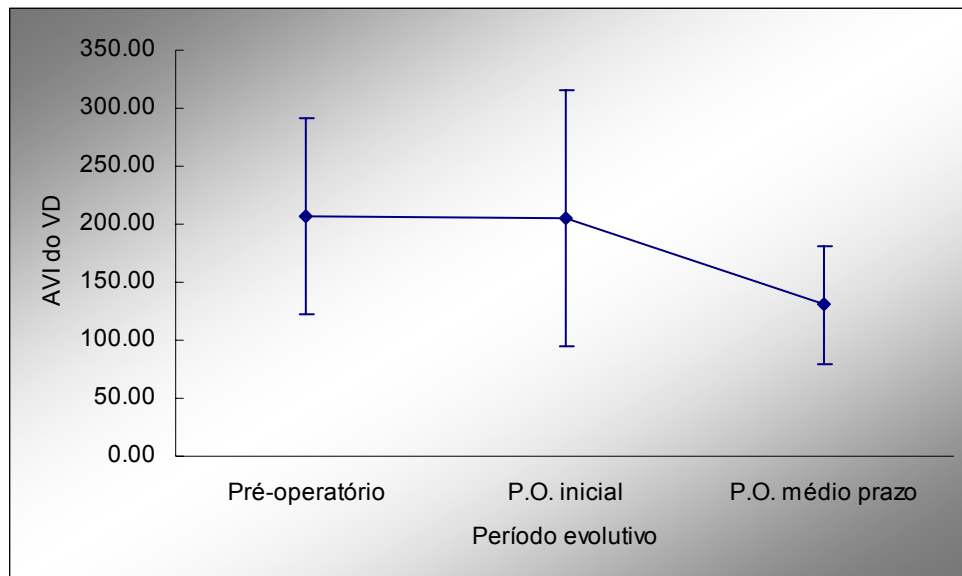


Gráfico 4 – Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) do VD (cm/s²)

4.2.2 Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo

A avaliação evolutiva da função sistólica do ventrículo esquerdo tanto pela análise descritiva e comparativa da fração de encurtamento (VE) (Tabela 12), quanto pela análise descritiva e comparativa da velocidade miocárdica sistólica (S' -cm/s) (Tabela 13) nos tempos pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório evolutivo a médio prazo, mostraram que não houve alteração significativa da função sistólica do VE nos períodos pós-operatórios (Gráfico 5).

No entanto a avaliação da mesma função pela medida da velocidade de aceleração isovolumétrica (AVI) mostra que há alteração significativa do AVI do VE ao longo das avaliações. O tempo pré-operatório não difere significativamente do momento PO inicial ($p=0,611$), mas ambos diferem significativamente do PO a médio prazo ($p=0,015$ e $p=0,041$ respectivamente), conforme ilustra a Tabela 14 e a Gráfico 6.

Tabela 12 – Análise descritiva e comparativa dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediano da fração de encurtamento (VE) (%) segundo os tempos de avaliação

Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pre-operatório	21	35,62	2,33	32,00	40,00	36,00	
P. O. inicial	21	36,04	2,54	31,00	42,00	36,00	0,791
P. O. médio prazo	21	35,93	2,79	32,00	43,00	36,00	

NOTA: P. O.- pós-operatório

(*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

Tabela 13 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da velocidade miocárdica sistólica (S' -cm/s) do VE

Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pre-operatório	22	6,90	2,30	0,00	12,00	6,35	
P.O. inicial	22	6,75	2,02	4,30	12,00	5,75	0,615
P.O. médio prazo	22	6,94	1,41	4,30	10,20	6,80	

(*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

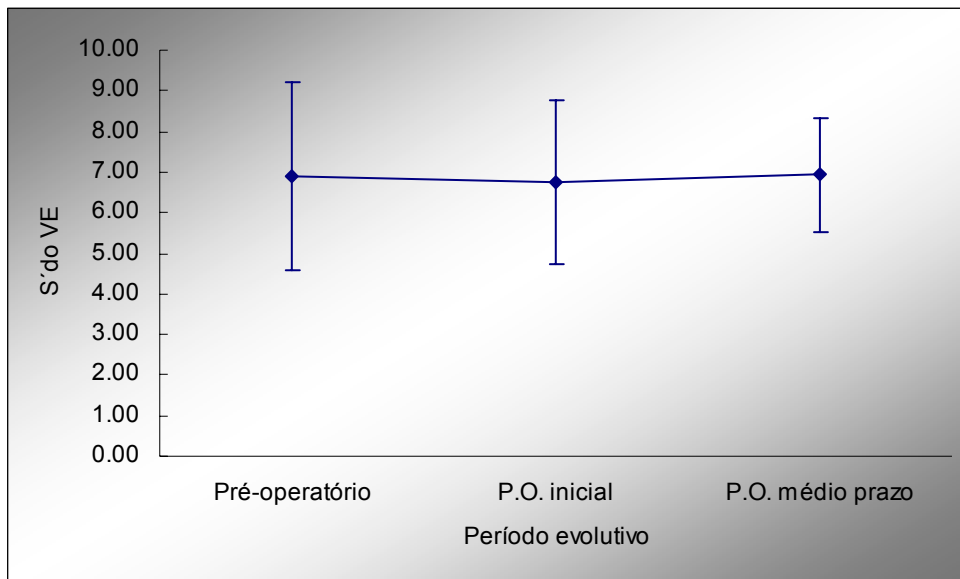


Gráfico 5 – Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da velocidade miocárdica sistólica (S' – cm/s) do VE

Tabela 14 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana do da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) (cm/s²) do VE segundo os tempos de avaliação

Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pre-op	22	188,58	92,28	0,00	401,00	178,70	
PO inicial	22	185,76	60,01	86,77	330,67	189,34	0,047
PO médio prazo	22	127,66	83,37	0,00	326,00	132,73	

(*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

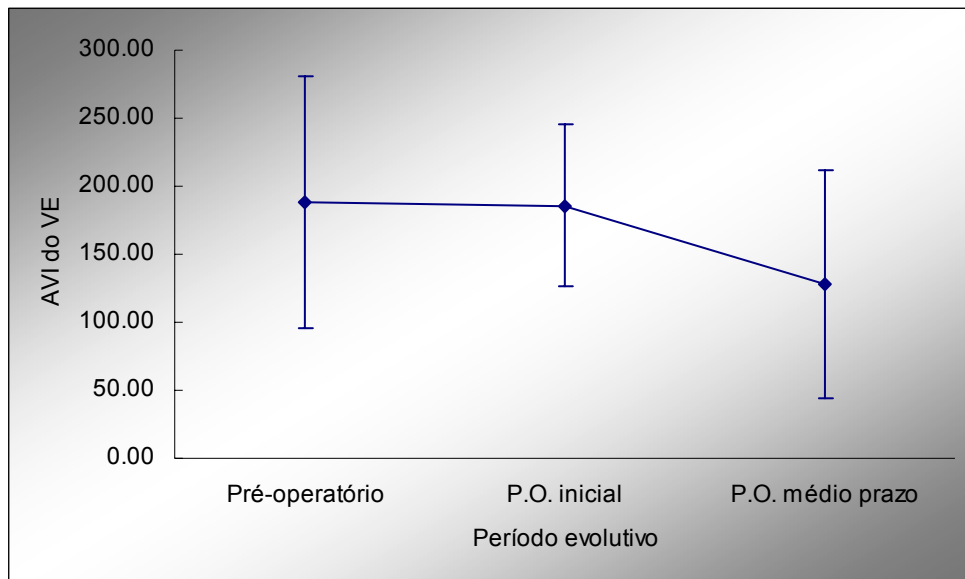


Gráfico 6 – Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da aceleração miocárdica durante a contração sistólica isovolumétrica (AVI) do VE (cm/s^2)

Nota: pré-op = pré-operatório, P.O. – pós-operatório.

4.2.3 Avaliação da função diastólica do ventrículo direito

A Avaliação da função diastólica do VD pela presença de fluxo diastólico anterógrado na artéria pulmonar mostrou que dos vinte e três pacientes, vinte e um apresentaram fluxo diastólico anterógrado na artéria pulmonar no período pós-operatório inicial e oito pacientes continuaram com tal característica no período pós-operatório evolutivo a médio prazo. Um paciente, dos que a princípio não apresentaram fluxo pulmonar diastólico anterógrado, desenvolveu tal característica na evolução a médio prazo.

Pela análise da função diastólica do VD pelas velocidades miocárdica diastólica precoce (E') encontramos resultados semelhantes no PO inicial. Considerando os valores normais para a idade menos dois desvio-padrões, 91% dos pacientes estudados apresentavam disfunção diastólica no período pós-operatório inicial. Porém, se considerarmos apenas a faixa de normalidade para a idade mais ou menos um desvio padrão, todos apresentaram velocidades miocárdicas indicativas de disfunção diastólica do VD no PO inicial e apenas dois normalizaram estas velocidades no PO a médio prazo, conforme ilustra a Gráfico 7.

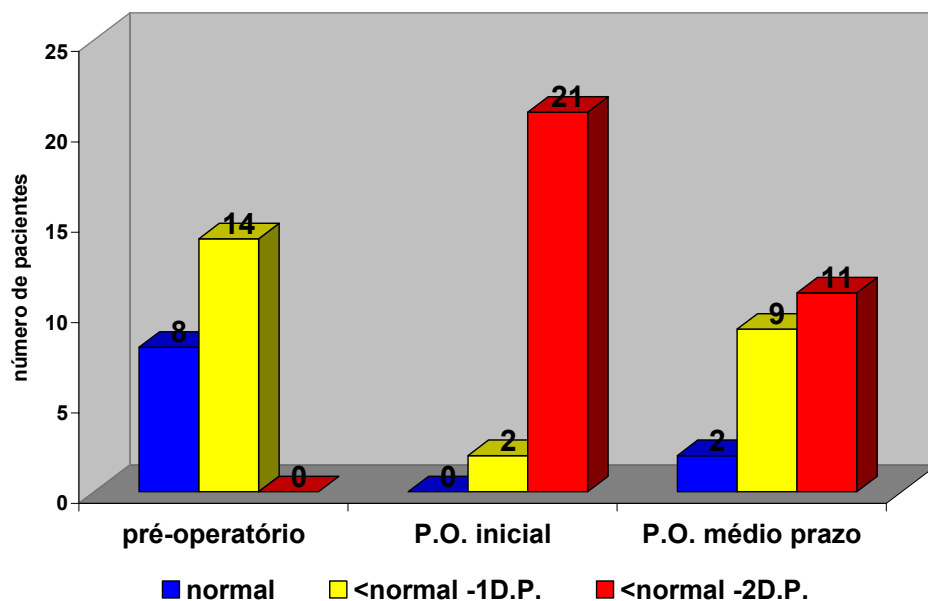


Gráfico 7 – Prevalência das velocidades miocárdicas diastólica precoce (E') (cm/s) do VD conforme apresentem valores normais para a idade \pm um desvio-padrão, menor que o normal menos um desvio padrão ou menor que o normal menos dois desvios-padrão

Nota: D.P. – desvio-padrão, P.O. –pós-operatório.

A análise descritiva e comparativa dos valores das velocidades miocárdicas diastólicas precoces (E' – cm/s) do VD nos tempos pré-operatório, pós-operatório inicial e evolutivo a médio prazo, demonstra que há alteração significativa da onda E' do VD no período evolutivo referido. Como ilustrado na Tabela 15, observa-se uma significativa diminuição das velocidades miocárdicas diastólica precoce no período pós-operatório ($p < 0,001$). O Gráfico 8 ilustra que, embora ocorra aumento significativo destas velocidades na evolução pós-operatória a médio prazo em comparação ao pós-operatório inicial, elas persistem significativamente diminuídas em relação ao pré-operatório ($p < 0,001$).

Tabela 15 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana das velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' cm/s) do Ventrículo Direito

E' do VD	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p
Pre-operatório	21	13,88	3,66	9,75	22,00	12,60	
P.O. inicial	21	6,36	1,88	3,10	10,80	6,00	< 0,001
P.O. médio prazo	21	9,61	2,63	5,40	14,00	9,50	

NOTA: P.O.: pós-operatório
 (*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

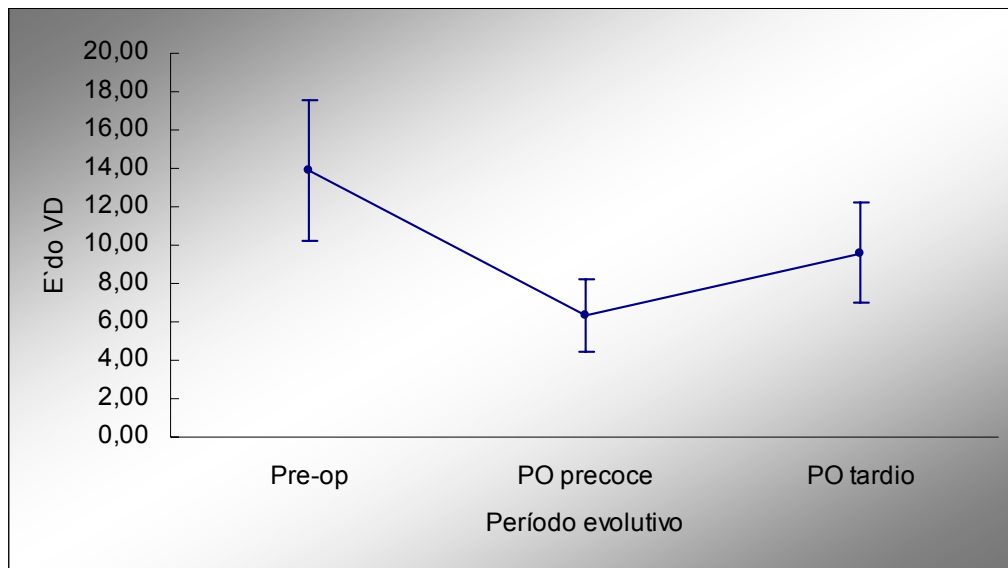


Gráfico 8 – Comparação dos valores evolutivos pré e pós-operatórios médios e desvio-padrão da velocidade miocárdica diastólica precoce (E' -cm/s) do VD

4.2.4 Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo

A análise descritiva e comparativa dos valores das velocidades miocárdica diastólica precoce (E' – cm/s) do VE nos tempos pré-operatório, pós-operatório inicial e evolutivo a médio prazo, demonstra que não há alteração significativa da onda E' do VE no período evolutivo referido ($p=0,09$) (Tabela 16). Nenhum paciente apresentou velocidades de E' menor que o normal para a idade menos dois desvios padrões em nenhum dos três períodos evolutivos. Poucos pacientes apresentaram valores

menores que o normal menos um desvio padrão: 2/22 no pré-operatório, 4/23 no P. O. inicial e 7/22 no P. O. a médio prazo.

Tabela16 – Análise evolutiva dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana das velocidades miocárdicas diastólica precoce (E´cm/s) do Ventrículo esquerdo

E' do VE	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p
pré-operatório	22	11.17	3.28	6.50	20.10	10.55	
P.O.inicial	23	10.25	2.90	5.50	18.60	10.20	0,09
P.O. médio prazo	22	12.35	3.09	4.60	17.00	12.05	

NOTA: P. O.: pós-operatório
 (*) nível descritivo de probabilidade da análise de variância com medidas repetidas

4.3 Características histomorfométricas do remodelamento miocárdico

As principais características morfométricas estudadas estão demonstradas na Tabela 17. Uma análise histológica geral revelou ausência de necrose recente de cardiomiócitos. Em dois casos havia vacuolização dessas células, de grau discreto, nas três regiões estudadas, enquanto outros dois casos apresentavam vacuolização nas células apenas do ventrículo esquerdo em um e apenas na via de entrada do ventrículo direito em outro caso. Em algumas amostras notamos a presença de infiltrado inflamatório de mononucleares no interstício, que foi graduado subjetivamente como discreto ou moderado, o que ocorreu em três casos

na região da via de entrada do ventrículo direito, em seis casos no infundíbulo pulmonar e em três casos no ventrículo esquerdo.

Tabela 17 – Análise descritiva dos valores médios, máximos, mínimos e desvio padrão conforme a região e a característica morfométrica estudada

	N	Média	Desvio padrão	Máximo	Mínimo	Mediana
% colágeno/área miocárdio						
Via de entrada - VD	22	5.95	2.71	10.54	1.67	5.68
Infundíbulo - VD	23	6.05	1.89	8.94	2.57	6.04
ventrículo esquerdo	19	5.93	3.37	12.81	2.06	4.87
Diâmetro cardiomiócitos (µm)						
Via de entrada - VD	22	11.36	1.45	16.07	9.35	11.39
Infundíbulo - VD	23	11.57	2.46	20.87	8.50	11.62
ventrículo esquerdo	20	10.08	1.54	13.20	7.77	10.13
% capilar/mm² cardiomiócito						
Via de entrada - VD	19	0.16	0.03	0.22	0.11	0.16
Infundíbulo - VD	21	0.16	0.06	0.33	0.08	0.15
ventrículo esquerdo	19	0.16	0.04	0.23	0.09	0.16

NOTA: % colágeno/área miócito: fração de área de colágeno: % capilar/mm² miócito: fração de área de capilar por mm² de miócito: VD: ventrículo direito.

A fração média de área de colágeno miocárdico esteve aumentada em todas as amostras estudadas quando comparadas com valores normais, e se apresentaram de diversas formas como exemplifica a Figura 6.

Os diâmetros médios do cardiomiócitos do ventrículo direito, tanto das amostras da via de entrada como do infundíbulo, estiveram em sua

grande maioria acima da média mais um desvio padrão do normal, conforme ilustra o Gráfico 9 o que não ocorreu para a maioria das amostras do ventrículo esquerdo (Figura 6).

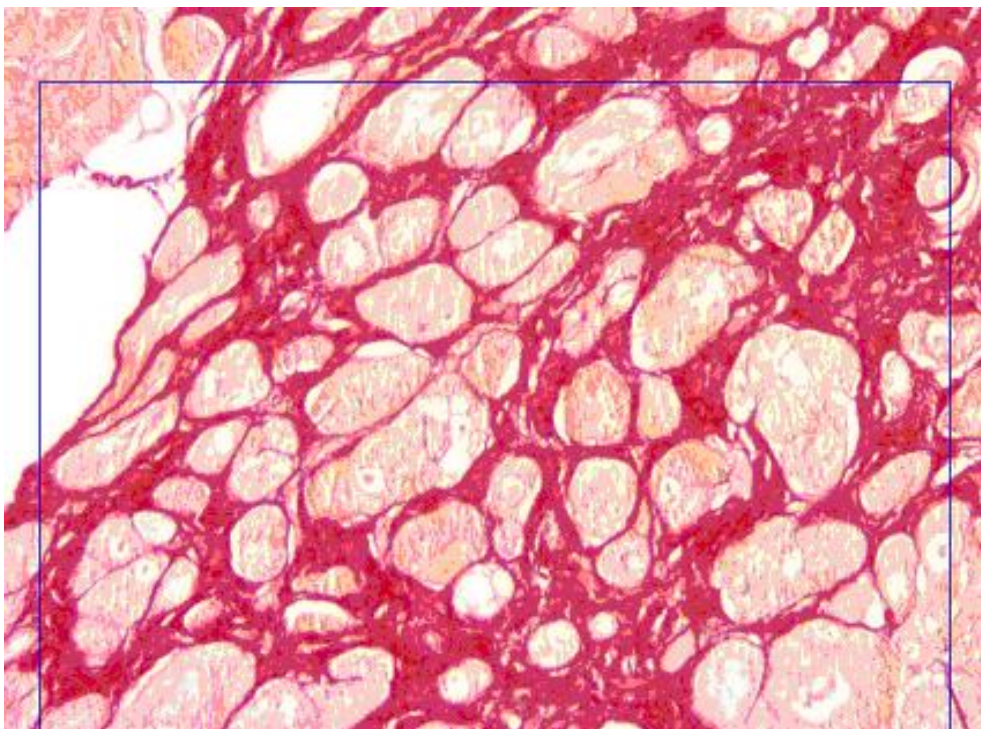


Figura 6 – Corte histológico de miocárdio corado por Picrosirius para quantificação morfométrica do colágeno (corado na cor Pink) exemplificando área de intensa fibrose perimisial e endomisial - quantimet/Leica, objetiva de 20X

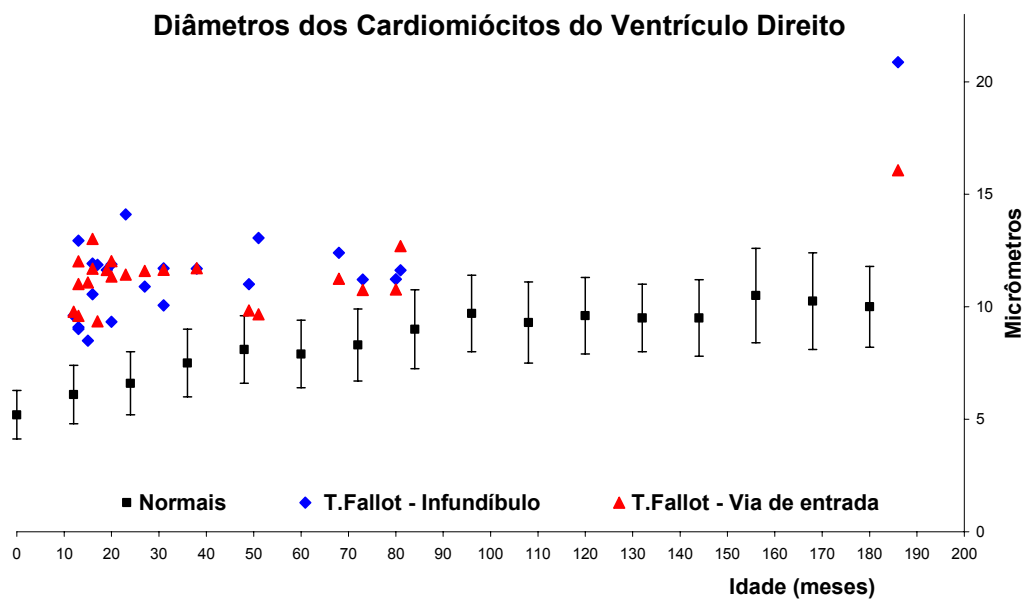


Gráfico 9 – Diâmetro médio dos Cardiomiócitos (μm) das amostras do infundíbulo do VD (em azul) e da via de entrada do VD (em vermelho) plotados em gráfico adaptado dos valores normais para ventrículo direito e idade (normal $\pm 1\text{DP}$) de acordo com Nishikawa (1990)

NOTA: Ad: adultos; *: prematuros; D: diâmetros.

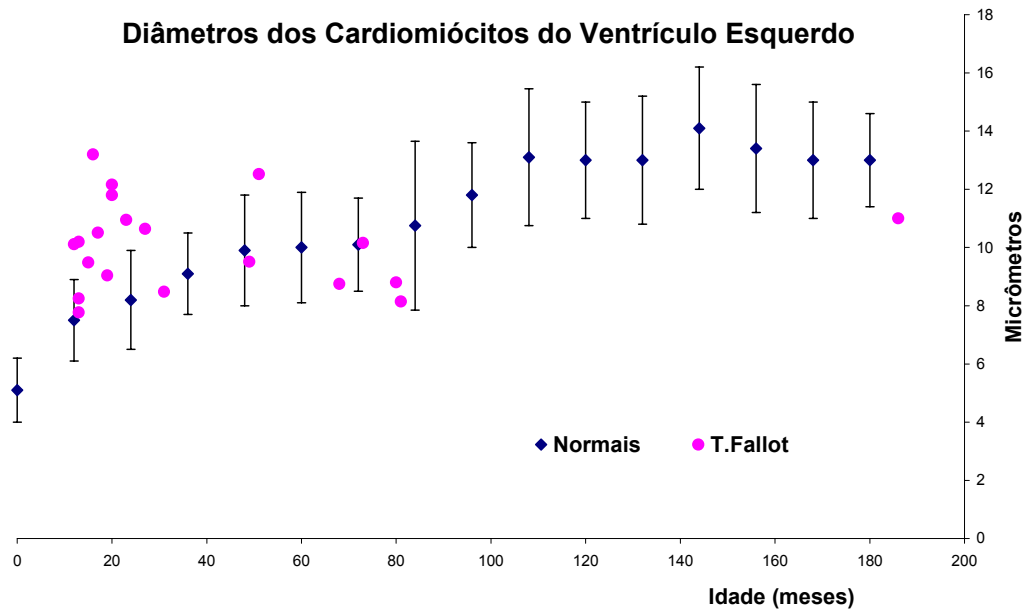


Gráfico 10 – Diâmetro médio dos Cardiomiócitos (μm) das amostras do ventrículo esquerdo (em vermelho) plotados em gráfico adaptado dos valores normais para ventrículo esquerdo e idade (normal $\pm 1\text{DP}$) de acordo com Nishikawa (1990)

NOTA: Ad: adultos; *: prematuros; D: diâmetros.

A média da fração de área de capilares se manteve constante nas três regiões estudadas, conforme ilustra a Tabela 18.

Tabela 18 – Análise descritiva da fração de área de capilares por mm² de cardiomiócitos nas diversas regiões estudadas(%/mm²)

	Via de entrada VD	Infundíbulo do VD	Ventrículo Esquerdo
N	19	21	19
média	0.16	0.16	0.16
Desvio padrão	0.03	0.06	0.04
Máximo	0.22	0.33	0.23
Mínimo	0.11	0.08	0.09
Mediana	0.16	0.15	0.16

NOTA: N: número de pacientes avaliados; VD: ventrículo direito

Buscando possível correlação entre a fração de área de capilares das diversas regiões estudadas e as variáveis que indicam a importância da hipóxia no pré-operatório, encontramos correlação negativa entre a saturação de oxigênio arterial e a fração de área de capilares das amostras do infundíbulo (p=0,042). Não houve correlação entre esta e a saturação de oxigênio arterial na via de entrada do VD (p=0,958) e VE (p=0,552). Não houve correlação entre o hematócrito e fração de área de capilares das diversas regiões estudadas.

4.3.1 Análise comparativa dos dados morfométricos das diversas regiões estudadas

Analisando de modo comparativo o diâmetro médio dos cardiomiócitos das três regiões estudadas, foi demonstrado que os cardiomiócitos da via de entrada e do infundíbulo do ventrículo direito são significativamente maiores que os do ventrículo esquerdo ($p=0,004$).

Analisando de modo comparativo a fração média de área de colágeno das três regiões estudadas, foi demonstrado que não há diferença significativa entre elas ($p=0,922$), mesmo quando comparadas apenas as amostras com mínimo de 20 campos avaliáveis ($p=0,938$).

Analisando de modo comparativo a fração média de área de capilar das três regiões estudadas, foi demonstrado que não há diferença significativa entre elas ($p=0,661$).

4.4 Avaliação da associação e/ou correlação das diversas variáveis estudadas

4.4.1 Aspectos clínicos pré-operatórios

Comparando os diâmetros dos miócitos dos pacientes que usaram e dos que não usaram propranolol no período pré-operatório, observou-se que no grupo que não usou propranolol o diâmetro dos miócitos da via de entrada do VD e do infundíbulo do VD foi significativamente maior que no grupo que usou o propranolol ($p=0,007$ e $p=0,018$, respectivamente). Não houve diferença significativa do diâmetro dos miócitos do VE para a mesma comparação. A comparação entre o grupo, que usou e o que não usou propranolol no pré-operatório, quanto à fração de área de fibrose, mostrou que não há diferença significativa entre eles, para os ventrículos direito e esquerdo.

Estudando a influência da dose e do período de uso do propranolol, houve correlação negativa significativa entre a dose de propranolol e o diâmetro dos miócitos para o VD ($r=-0,459$, $p=0,031$) e para o infundíbulo ($r=-0,522$, $p=0,010$), mas não houve correlação significativa com o diâmetro dos miócitos do VE. Também não houve correlação significativa entre o tempo de uso do propranolol com os diâmetros dos miócitos das três regiões estudadas.

Avaliando a influência da idade nas características histológicas do remodelamento miocárdico, observamos que houve correlação positiva significativa entre a idade e o diâmetro dos miócitos da via de entrada ($r=0,597$ $p=0,003$) e do infundíbulo do VD ($r=0,764$, $p=0,00002$). Não houve correlação significativa entre a idade e a fração de área de fibrose da via de entrada do VD ($r=-0,379$, $p=0,082$). O estudo de correlação entre a idade e o gradiente sistólico máximo na via de saída do ventrículo direito no ecocardiograma pré-operatório também foi significativo ($r=0,345$, $p=0,107$) Não houve correlação significativa entre o valor do hematócrito ou da saturação arterial e a fração de colágeno do ventrículo direito ou esquerdo.

4.4.2 Magnitude da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória

Os níveis séricos de troponina T das amostras coletadas entre 48 a 72h de pós-operatório tiveram correlação positiva significativa com o tempo de circulação extracorpórea ($r_s=0,480$, $p=0,019$,) e com o tempo de anoxia ($r_s=0,490$, $p=0,018$,), conforme ilustram os Gráficos 11 e 12.

Houve correlação positiva significativa dos níveis de troponina T coletados entre 48-72h e maior tempo de uso de droga vasoativa no pós-operatório ($r=0,552$, $p=0,006$), mas não houve correlação com: os diâmetros médios dos cardiomiócitos das amostras da via de entrada ($r_s =0,115$,

$p=0,612$) e infundíbulo pulmonar do ventrículo direito ($r_s=-0,148$, $p=0,50$) e ventrículo esquerdo ($r_s=0,003$, $p=0,990$); os valores médios da fração de área de capilar das amostras da via de entrada ($r_s =0,140$, $p=0,567$) e infundíbulo pulmonar do ventrículo direito ($r_s=-0,179$, $p=0,437$) e ventrículo esquerdo ($r_s=0,044$, $p=0,858$). Não houve correlação significativa entre os níveis de troponina e a fração de área de capilares.

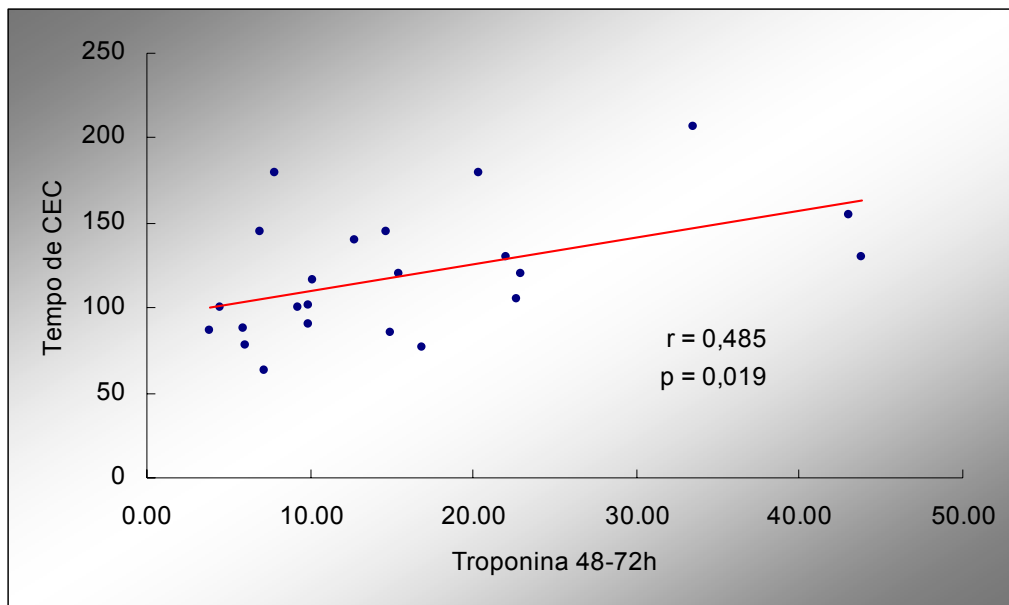


Gráfico 11 – Gráfico de dispersão do nível sérico da troponina T em amostras coletadas entre 48-72h e o tempo de duração da circulação extracorpórea (CEC)

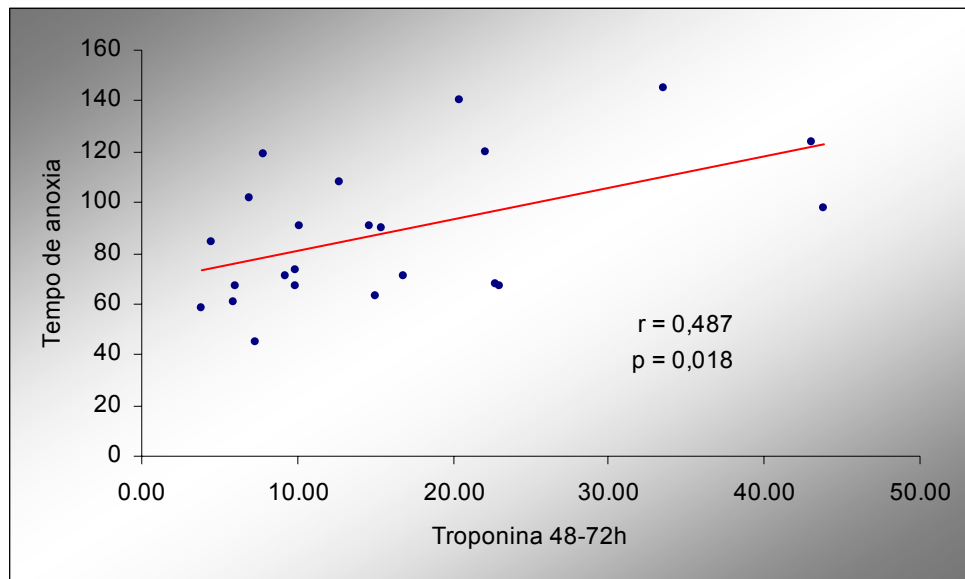


Gráfico 12 – Gráfico de dispersão do nível sérico da troponina T em amostras coletadas entre 48-72h e o tempo de anoxia

Avaliado nível sérico de troponina T coletado entre 48-72h, foi demonstrado que houve correlação negativa significativa com a velocidade miocárdica sistólica (S' - cm/s) do ventrículo direito ($r = -0,434$, $p = 0,043$).

Comparando os grupos com AVI do VD normal e diminuído no P.O inicial quanto aos níveis de troponina T colhidos entre 24-48h e 48-72h não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,515$ e $p = 0,239$, respectivamente). A mesma comparação para o AVI do VE também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,069$ e $p = 0,148$).

Separando os pacientes em grupos conforme tenham ou não necessitado de ventriculotomia e comparando-os quanto aos níveis de

troponina T sérica coletados entre 24-48h e 48-72h, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,265$ e $p=0,967$ respectivamente).

4.4.3 Presença de lesão residual

Avaliando-se a relação entre a técnica operatória utilizada para correção da obstrução da via de saída do VD e a evolução com estenose ou insuficiência pulmonar, encontramos uma associação significativa entre a técnica que utilizou *patch* transanular e a evolução com insuficiência pulmonar moderada a acentuada na evolução pós-operatória a médio prazo ($p<0,001$)(Tabela 18). Em dois pacientes a técnica cirúrgica utilizada divergiu das demais: em um foi inserido tubo VD-tronco pulmonar e em outro, inicialmente operado pela técnica átrio-pulmonar, necessitou ventriculotomia para ampliar a ressecção de bandas musculares da via de saída sem no entanto merecer a inserção de remendo.

Tabela 19 – Freqüências absolutas e relativas da evolução com insuficiência pulmonar residual (IPR) moderada a acentuada e com estenose pulmonar residual (gradiente >30mmHg) , segundo a técnica cirúrgica utilizada

Lesão residual	Período P.O.	Patch VD		Átrio-pulmonar		Patch transanular		p*
		n	%	n	%	n	%	
IPR	Inicial	2	33,3	2	40,0	9	90,0	0,041
	Médio prazo	3	50,0	0	0,0	10	100,0	< 0,001
Gradiente > 36mmHg	Inicial	0	0,0	0	0,0	4	44,4	0,124
	Médio prazo	0	0,0	0	0,0	4	44,4	0,124

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

4.4.4 Avaliação da função ventricular

4.4.4.1 Correlação entre o diâmetro dos cardiomiócitos e medidas de função ventricular

Avaliando-se a influência da hipertrofia dos cardiomiócitos na **função ventricular sistólica** observamos que existe correlação negativa e significativa entre a velocidade de contração isovolumétrica (AVI – cm/s²) do VD no pós-operatório evolutivo a médio prazo e o diâmetro dos cardiomiócitos da via de entrada do VD, conforme ilustram a Tabela 20 e o Gráfico 13; mas não houve correlação entre os diâmetros dos

cardiomiócitos do VE e a velocidade de contração isovolumétrica (AVI – cm/s²) do VE (p>0,05) nos três momentos evolutivos.

Tabela 20 – Coeficiente de correlação de Spearman entre as velocidades miocárdicas da contração isovolumétrica (AVI – cm/s²) do VD e os diâmetros médios dos cardiomiócitos da via de entrada do VD, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo

AVI do VD(cm/s ²)	Diâmetro (µm) cardiomiócitos Via de entrada VD	
Pré-operatório (N=21)	r _s	0,060
	p	0,797
P.O. inicial (N=22)	r _s	0,369
	p	0,091
P.O. médio prazo (N=21)	r _s	-0,582
	p	0,006

NOTA: P.O.: pós-operatório

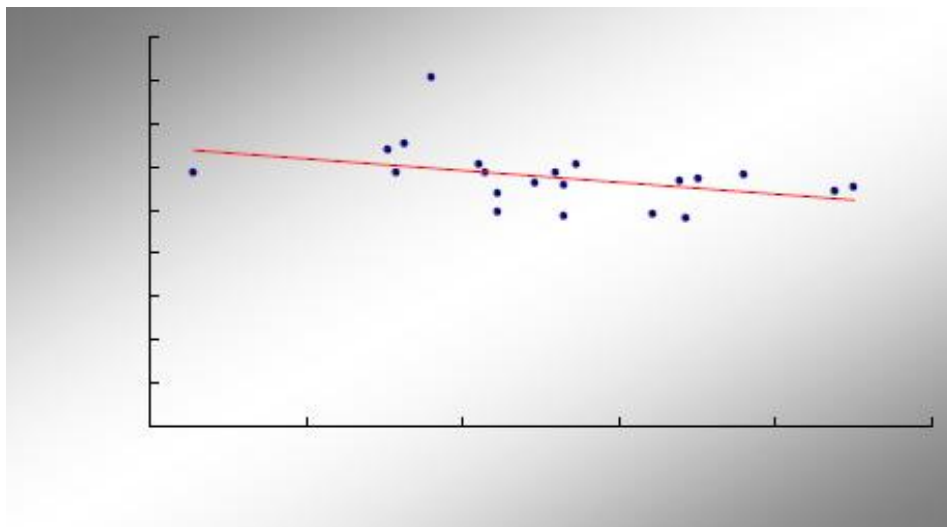


Gráfico 13 – Correlação entre as velocidades miocárdicas da contração isovolumétrica (cm/s²) (AVI) do VD no período pré operatório e o diâmetro dos cardiomiócitos (µm) da via de entrada do VD

Avaliando-se a influência da hipertrofia dos cardiomiócitos na **função ventricular diastólica** observamos que não há correlação significativa entre as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' -cm/s) do VD e o diâmetro dos cardiomiócitos da via de entrada do VD, como ilustra a Tabela 21.

Tabela 21 – Coeficiente de correlação de Spearman entre as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' – cm/s) do VD e os diâmetros médios dos cardiomiócitos da via de entrada, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo

E' do VD	Diâmetro (μm) dos cardiomiócitos via de entrada do VD	
Pré-operatório (N=21)	r	0,209
	s	
	p	0,363
P.O. inicial (N=22)	r	0,047
	s	
	p	0,834
P.O. médio prazo (N=21)	r	0,283
	s	
	p	0,213

4.4.4.2 Correlação entre fração de área de colágeno miocárdico e medidas de função ventricular

Avaliando-se a influência da fração de área de colágeno na **função ventricular sistólica** verificamos que não houve correlação entre esta fração e a velocidade miocárdica sistólica (S') do VD e a aceleração de contração isovolumétrica (AVI) do VD, nos três momentos evolutivos estudados.

Avaliando-se a influência da fração de área de colágeno na **função ventricular diastólica**, verificamos que há correlação negativa e estatisticamente significativa entre a fração de área de colágeno da via de entrada e as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' -cm/s) no pré operatório e no pós-operatório a médio prazo, conforme ilustra a Tabela 22. Observar que a correlação verificada com os valores do pré-operatório foi obtida pela análise de fração de área de colágeno independente do número de campos avaliados histologicamente por amostra e não se confirmou com a análise dos casos nos quais foi possível avaliar mínimo de 20 campos por amostra.

Tabela 22 – Coeficiente de correlação de Spearman entre as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E' – cm/s) do VD com a fração de área de colágeno na via de entrada, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo

Casos analisados		Todos os casos	Casos com mínimo de 20 campos avaliados
E' do VD		Via de entrada	Via de entrada
Pré-operatório	r	-0,468	-0,404
	s		
	p	0,032	0,135
	n	21	15
P.O. inicial	r	-0,154	-0,029
	s		
	p	0,493	0,914
	n	22	16
P.O. médio prazo	r	-0,456	-0,525
	s		
	p	0,038	0,044
	n	21	15

Considerando que todos os pacientes apresentavam as velocidades miocárdicas diastólica precoce (E') do VD menores que a média normal para a idade nos dois momentos de avaliação pós-operatória, dividimos os casos em dois grupos conforme os valores destas velocidades fossem menores ou não que a média para a idade menos dois desvios-padrão. Observamos que no período evolutivo a médio prazo os que tinham as velocidades menores que a média menos dois desvios-padrão possuíam

valores significativamente maiores de fibrose intersticial ($p=0,046$), conforme ilustra a Tabela 23 e a Gráfico 14.

Tabela 23 – Análise comparativa da fração de área de colágeno em dois grupos separados conforme a velocidade diastólica precoce (E') do VD seja menor ou maior que a média menos 2 desvios-padrão

	Idade (m)	%área de colágeno VD		
		Via de entrada	Infundíbulo	
$E' > \text{média}-2DP$	média	34,00	7,10	6,44
	mediana	23,00	7,40	6,37
	DP	24,40	2,77	1,82
$E' < \text{média}-2DP$	média	47,36	4,74	5,90
	mediana	27,00	4,73	6,01
	DP	51,32	2,28	1,90
teste t	0,44	0,046	0,50	

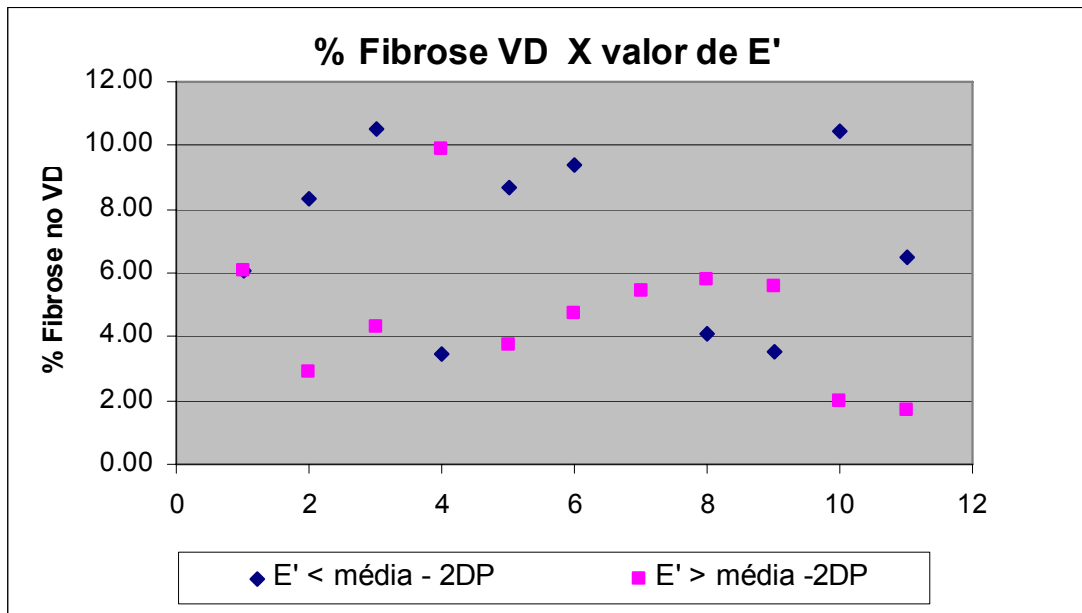


Gráfico 14 – Plotagem da fração de área de colágeno dos casos separados em dois grupos de acordo com as velocidades miocárdica diastólica precoce (cm/s) (E') do VD serem menores ou não que a média normal para a idade menos dois desvios padrão (P=0,046)

4.4.4.3 Correlação entre fração de área de capilares miocárdicos e medidas de função ventricular

Avaliando-se a correlação entre a função sistólica do VD e a fração de área de capilares miocárdicos, observou-se que esta não foi significativa em nenhum momento evolutivo (Tabela 23).

Tabela 24 – Coeficiente de correlação de Spearman das velocidades miocárdicas de contração isovolumétrica (AVI' – cm/s²) com a fração de área de capilar das regiões correspondentes: via de entrada e da região infundibular do VD e ventrículo esquerdo, nos três tempos evolutivos: pré-operatório, pós-operatório inicial e pós-operatório a médio prazo

AVI		Via de entrada - VD	Infundíbulo - VD	Ventrículo Esquerdo
Pré-operatório	r	-0,069	-0,086	-0,106
	s			
	p	0,785	0,712	0,675
	n	18	21	18
P.O. inicial	r	0,035	0,204	0,060
	s			
	p	0,887	0,375	0,808
	n	19	21	19
P.O. médio prazo	r	0,195	-0,036	0,069
	s			
	p	0,438	0,880	0,785
	n	18	20	18

DISCUSSÃO

5 Discussão

5.1 Remodelamento miocárdico

5.1.1 Conceito de remodelamento miocárdico

Ao conjunto de alterações estruturais encontradas no coração com insuficiência em resposta comum do órgão a agentes agressores de etiologias diversas denomina-se **remodelamento miocárdico ou ventricular**. Este resulta de processos adaptativos, hemodinâmicos e neuro-hormonais e de processos cicatriciais. Embora o termo “*remodelamento miocárdico*” seja tomado como sinônimo de *dilatação*, este conceito implica numa série de transformações na forma, tamanho e função do coração. Histologicamente corresponde à hipertrofia ou perda (por necrose ou apoptose) dos miócitos, desalinhamento das fibras miocárdicas dentro do feixe muscular, desalinhamento dos sarcômeros na fibra miocárdica, mudanças na quantidade de matriz extracelular – principalmente fibrose do

tipo densa ou frouxa, mudanças na microvasculatura, tais como proliferação capilar, disfunção endotelial e apoptose (Almeida, 2000; Cohn, 2000).

A hipertrofia miocárdica é uma resposta inespecífica à sobrecarga de volume ou pressão dos ventrículos. Caracteristicamente a sobrecarga de pressão leva a uma situação onde há aumento da espessura da parede ventricular sem alterar o raio da cavidade (*hipertrofia concêntrica*) como resultado do crescimento do diâmetro transverso do miócito. Por outro lado a hipertrofia na sobrecarga de volume envolve um crescimento proporcional na dimensão transversa e longitudinal do miócito e dilatação da cavidade (*hipertrofia excêntrica*). A espessura da parede ventricular não está necessariamente aumentada, pode ser normal ou diminuída. O desarranjo histológico de fibras pode acompanhar uma parte dos casos de hipertrofia e é um fato inespecífico (Akiba, 1994).

O conceito de remodelamento surgiu em estudos de doenças que afetam principalmente adultos, e atingem corações que já ultrapassaram as etapas de crescimento e desenvolvimento embriológico, fetal e pós-natal, processos estes que possuem características peculiares que não podem ser ignorados.

5.1.2 Crescimento normal do coração: do feto ao adulto

O miocárdio sofre profundas modificações na sua estrutura e função durante a vida fetal e neonatal, para que de modo fisiológico “modele” um coração apto e eficiente. Não está totalmente esclarecido quais fatores e mecanismos fisiológicos determinam o crescimento miocárdico e controlam estas mudanças, embora estudos indiquem que este seja um mecanismo complexo, com muitas vias bioquímicas e diversos fatores determinantes envolvidos (Frey e Olson, 2003). A expansão da massa muscular durante o crescimento (*hipertrofia fisiológica*) mostra acentuado grau de resposta compensatória balanceada porque a microvasculatura capilar, as células parenquimatosas e os componentes subcelulares todos crescem proporcionalmente. Na vida fetal o aumento da massa ventricular está relacionado principalmente ao aumento do número de cardiomiócitos (hiperplasia) e menos ao aumento do tamanho dos mesmos (hipertrofia). Após o nascimento o aumento da massa ventricular, inicialmente, ainda se dá pela hiperplasia, sendo posteriormente substituída pela hipertrofia. Este processo parece ser diferente no ventrículo direito e esquerdo. Nas primeiras semanas após o nascimento, o aumento do número de cardiomiócitos do ventrículo esquerdo se dá mais rapidamente que do ventrículo direito (Anderson, 1990). Em ratos machos de 1 a 150 dias ocorre aumento de 7,1g/dia, o que é 3,7 vezes o crescimento do VD -1,9g/dia. Nos primeiros 5 meses há aumento progressivo da massa do VE e da área do VE. Existe

acentuado aumento do número de miócitos (hiperplasia) principalmente nos primeiros dias de vida, além de aumento do diâmetro e do comprimento dos miócitos. Existe aumento da rede capilar proporcional a massa de miócito, embora o aumento da rede capilar seja mais precoce, antecedendo o crescimento da massa (Anversa, 1986). Não sabemos por que, nem que fator determina que, num curto período após o nascimento, o miocárdio perca sua capacidade de aumentar o número de cardiomiócitos. Tão pouco, sabemos que fator modula a intensidade destas alterações de modo diverso no ventrículo direito e esquerdo. Em um estudo experimental com ratos transgênicos, gerados para apresentar um aumento na expressão de *insulin-like growth factor-1* (ILFG-1), quando comparados com normais, apresentaram aumento da massa miocárdica e aumento do número de cardiomiócitos, sendo o volume dos cardiomiócitos comparáveis nos dois grupos. Nos ratos transgênicos o nível sérico de ILFG-1 não era detectável no feto, apresentava-se baixo no primeiro dia de vida e aumentava progressivamente atingindo pico máximo com 75 dias. A resposta de aumento da massa miocárdica e do número de cardiomiócitos foi igual nos dois grupos até o 45º dia de vida, e mostrou-se significativamente maior no grupo de ratos transgênicos a partir de 75º dia de vida e persistiu até 300º dia de vida (Reiss, 1996).

Outra grande mudança decorre do aumento da habilidade do miocárdio em gerar força e contração. O nascimento, de algum modo, deve induzir às modificações da transição da célula miocárdica fetal para a que se

apresenta no adulto. As mudanças hemodinâmicas que ocorrem na transição da circulação fetal para a neonatal induzem estímulos e modificações diferentes nos dois ventrículos. Após o nascimento ocorre uma diminuição da pós-carga do ventrículo direito e aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo. Esta mudança provoca um aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo e pouca mudança no ventrículo direito.

Há que se lembrar ainda que no processo de crescimento da massa ventricular da criança normal até a idade adulta, o coração terá que se adaptar a aumentos progressivos de volume, débito cardíaco e pressão arterial sistêmica, que constituem estímulos a proliferação e ao aumento dos cardiomiócitos e da angiogênese. Já esta bem demonstrada que a hipertrofia no processo de crescimento fisiológico é diferente da hipertrofia desencadeada por uma sobrecarga de volume e/ou pressão anormal, sendo esta geralmente acompanhada de anormalidades estruturais (Anversa, 1986).

5.1.3 Remodelamento miocárdico concomitante ao crescimento fisiológico

O que acontece quando a todos estes processos fisiológicos de formação e crescimento do coração fetal e neonatal somam-se os defeitos cardíacos congênitos?

A distorção da morfologia cardíaca nas cardiopatias congênitas leva a conseqüências hemodinâmicas variáveis que promovem a adaptação do miocárdio e podem eventualmente induzir a insuficiência cardíaca (Bolger, 2004).

No caso dos defeitos cardíacos congênitos e desde que estas condições de sobrecarga de volume e/ou pressão estão presentes desde o processo de morfogênese, o processo de remodelamento ocorre concomitante ao processo de crescimento do coração, antes e após o nascimento e, portanto o mecanismo de hiperplasia dos miócitos pode tomar parte neste processo.

5.1.4 O remodelamento miocárdico nas cardiopatias congênitas

O remodelamento miocárdico tem sido estudado em várias cardiopatias congênitas sob a óptica da histologia, embora não extensivamente.

5.1.4.1 Hipertrofia

A hipertrofia se manifesta em diversas cardiopatias congênitas, na forma de hipertrofia concêntrica ou excêntrica geralmente associada à sobrecarga de pressão ou volume respectivamente (Anversa, 1986). Binotto *et al.* (2001) estudando corações com atresia tricúspide e comprando-os com corações anatomicamente normais, mostraram que a espessura da parede do ventrículo esquerdo não diferia entre os grupos, mas o comprimento da via de saída dos corações com atresia tricúspide era significativamente maior que os normais. Na análise histológica observou-se que o diâmetro dos miócitos dos dois grupos não diferiu.

5.1.4.2 Fibrose

O aumento da fibrose miocárdica intersticial tem sido documentada na Atresia Tricúspide (Ho, 1996; Binotto, 2003), Tetralogia de Fallot (Peters, 1999), Anomalia de Ebstein (Celemager, 1992)) e Atresia Pulmonar com septo ventricular integro (Akiba, 1994). Na hipoplasia de coração esquerdo foi descrita diminuição da percentagem de colágeno na matrix extracelular em relação ao controle normal (Salih, 2004). Acredita-se que o depósito de colágeno resulta em um aumento da rigidez que pode prejudicar o enchimento ventricular. Avaliando-se o miocárdio ventricular no seu aspecto transmural, foi descrita uma variação na quantidade de fibrose, sendo a porção subendocárdica a que apresenta maior percentagem de fibrose (Ho, 1996). A causa do aumento do depósito de matriz no remodelamento miocárdico não está completamente elucidada, porém acredita-se que a presença de hipóxia crônica e o suprimento coronário-capilar inadequado, especialmente na região subendocárdica, tenham um papel importante. Foi demonstrado também que a idade tem correlação positiva com a matriz fibrosa extracelular na Atresia tricúspide (Binotto, 2003).

5.1.4.3 Alteração da microvasculatura

Além de acompanhar de modo proporcional o crescimento fisiológico cardíaco, os capilares estão envolvidos em todos os mecanismos de adaptação sob condições adversas (Anversa, 1986). Em algumas circunstâncias que levam a hipertrofia miocárdica, acredita-se que o número inadequado de capilares aumente o potencial de dano isquêmico. Embora a hipóxia seja considerado um estímulo efetivo ao crescimento da célula endotelial, dados experimentais de adaptação de suprimento capilar em resposta a hipóxia são controversos. Número de capilares foram considerados inadequados em corações com hipoplasia de coração esquerdo (Salih, 2004) e atresia tricúspide (Binotto, 2003), porém foi considerado normal na estenose aórtica congênita e na coarctação de aorta (Rakusan, 1992)

5.2 O remodelamento na Tetralogia de Fallot

Em uma avaliação morfométrica Kawai *et al.* (1984) estudaram pacientes portadores de Tetralogia de Fallot e de Estenose Infundibular Pulmonar, submetidos a biópsia durante a correção, avaliaram o diâmetro e o alinhamento, ou desarranjo dos cardiomiócitos, e a fibrose miocárdica. Mostraram que tanto os portadores de Tetralogia de Fallot como os com

estenose pulmonar apresentavam considerável hipertrofia e desarranjo dos miocardiócitos em comparação com os controles. O interstício exibia vários graus e tipos de fibrose, edema, infiltração por células mononucleares e alterações degenerativas como degeneração vacuolar dos miocardiócitos. Os portadores de Tetralogia de Fallot que evoluíram com crises de hipóxia apresentaram maior desalinhamento dos cardiomiócitos e maior área de fibrose, embora a severidade da fibrose perimisial fosse menor que nos que eram portadores de Tetralogia de Fallot e evoluíram sem crises de hipóxia ou nos que eram portadores de Estenose Pulmonar.

Os resultados deste estudo confirmam que a hipertrofia dos cardiomiócitos do ventrículo direito e o aumento da fração de colágeno constituem aspectos marcantes do remodelamento miocárdico na Tetralogia de Fallot, como foi demonstrado em estudo anterior (Farah, 2008). Observamos que há uma inversão na relação entre o diâmetro dos cardiomiócitos do VE e do VD. No padrão de crescimento normal, o diâmetro dos cardiomiócitos do VD é maior que do VE apenas na primeira semana de vida, após este período o diâmetro dos cardiomiócitos do VE ultrapassa os do VD e esta diferença se acentua gradativamente com o aumento da idade (Nishikawa, 1990). Considerando que o diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo direito foi significativamente maior que do ventrículo esquerdo, e que ambos apresentaram a mesma fração de área de capilares, entendemos que houve aumento da capilaridade proporcional à hipertrofia. Rakusan (1992) que em estudo anterior demonstrou que a hipertrofia ventricular

esquerda por sobrecarga de pressão em crianças com cardiopatia congênita – estenose aórtica congênita e coarctação de aorta- é diferente da que ocorre em adultos em situação de sobrecarga de pressão adquirida tardiamente. No primeiro caso ocorre angiogênese capilar proporcional à hipertrofia. O mesmo não ocorreu para corações com atresia tricúspide (Binotto, 2003) e síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo (Salih, 2004), o que possivelmente esteja associado a uma anormalidade inerente a essas cardiopatias (Aiello, 2007).

Entre os resultados deste estudo, achamos interessante verificar que a idade se correlaciona de modo positivo tanto com o gradiente na via de saída do ventrículo direito e com o diâmetro dos miócitos, dois aspectos que podem ser elos da mesma corrente, na patogenia deste remodelamento. A correlação entre o diâmetro dos cardiomiócitos com a idade confirmou os dados da literatura (Kato *et al.*, 1976; Noma *et al.*, 2001), e mostrou que esta correlação acontece não só no crescimento normal , mas também na resposta de hipertrofia à sobrecarga de pressão, quando esta se instala precocemente na vida , como é o caso das cardiopatias congênitas. Porém em outro estudo o diâmetro dos miocardiócitos se correlacionou com a idade apenas nos casos de Tetralogia de Fallot que evoluíram sem crises de hipóxia e nos de estenose valvar pulmonar. Não houve correlação entre a idade ou pressão intra-cardíaca e o diâmetro dos miocardiócitos nos portadores de Tetralogia de Fallot que evoluíram com crises de hipóxia (Kawai, 1984).

Também surpreendente foi verificar que possivelmente este remodelamento possa ser modificado pelo uso do propranolol. A associação entre o uso do propranolol, assim como suas maiores doses, e menores diâmetros dos miócitos sinaliza um novo indicativo para o uso deste medicamento nos pacientes com tetralogia de Fallot, além da sua bem estabelecida indicação de prevenir as crises de hipóxia. A noção de que a hipertrofia persistente se associa a maiores riscos de morte súbita e insuficiência cardíaca estimulou o estudo do efeito de certas drogas na inibição ou regressão da hipertrofia, entre elas o uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina (Frey e Olson, 2003). Os efeitos terapêuticos do beta bloqueador na função miocárdica e no remodelamento cardíaco nas cardiopatias congênitas foi demonstrado por Buchhorn *et al.* (2003) num estudo prospectivo que avaliou seus efeitos na ativação neuro-hormonal e na função ventricular em crianças com insuficiência cardíaca devido a *shunt* esquerda-direita. Um grupo recebeu apenas digoxina e diurético e outro com tratamento adicional com propranolol. Os que receberam propranolol apresentaram nível de renina sérica significativamente menor, apresentaram melhora na função diastólica e hipertrofia ventricular menos pronunciada. Indicaram o beta-bloqueador como uma nova abordagem terapêutica para lactentes com cardiopatia congênita. Os resultados deste estudo confirmaram a influência do uso do propranolol no remodelamento miocárdico dos pacientes com Tetralogia de Fallot, demonstrada pelo menor

diâmetro dos miócitos do infundíbulo pulmonar nos que usaram propranolol pré-operatório, no entanto, não interferiu na deposição de colágeno.

Interessante notar que o aumento da fração de colágeno esteve aumentado também no ventrículo esquerdo. Isto está de acordo com a idéia de que embora o estresse biomecânico ocorra num ventrículo, neste caso o direito, esse desencadeia vias bioquímicas e neuro-humorais que atuam também no ventrículo contralateral (Frey e Olson, 2003). Em estudo anterior (Farah, 2008; *in press*) realizado com amostras coletadas de peças anatômicas de tetralogia de Fallot, havíamos encontrado valores de fração de área de colágeno em média pouco acima ou no limite superior do normal para as amostras do ventrículo direito, e valores dentro dos limites normais para o ventrículo esquerdo. Considerando que a técnica utilizada para medir o colágeno intersticial nos dois estudos foi a mesma, assim como os equipamentos e o observador, considera-se a possibilidade de que algum fator envolvido na conservação destas peças por vários anos, talvez o formol, possa de algum modo ter interferido na capacidade do colágeno intersticial ser corado pela técnica de picrossirius.

5.3 O remodelamento e as características eletrocardiográficas

A correlação entre o intervalo JT no pré-operatório e o diâmetro dos cardiomiócitos da via de entrada e do infundíbulo do VD foi muito interessante na medida em que este intervalo possa ser, no pré-operatório, um indicador prático do remodelamento miocárdico vigente. Foi interessante observar que apesar de termos um aumento significativo do QTc no período pós operatório, a concomitante diminuição significativa do intervalo JT indica que o aumento do intervalo QTc nesta situação, possa corresponder ao já citado na literatura como “falso aumento” já que é devido ao aumento do QRS, sem aumento proporcional do intervalo JT e não representa propriamente uma alteração da repolarização (Berul,1994). Estudo mais abrangente serão interessantes, a longo prazo, para avaliar melhor esta questão.

Ficou evidente a ocorrência de aumento da duração do QRS no pós-operatório inicial em relação ao pré-operatório o que está de acordo com a literatura (Kuzevska-Maneva, 2005; Steeds, 2004). Os resultados deste estudo mostraram haver correlação entre a fração de colágeno intersticial e o aumento da duração do QRS, o que já foi sugerido por outros autores (Chowdhury, 2006, Steeds, 2004). O que é mais interessante nos resultados deste estudo é que tal fato, o aumento do QRS, tenha ocorrido em tão curto espaço de tempo, no pós-operatório inicial. Embora os dados indiquem que de algum modo a fração de colágeno represente uma situação pré-existente

predisponente a evoluir com aumento da duração do QRS, devemos considerar que provavelmente outros fatores, que desconhecemos no momento, relacionados ao período operatório ou pós-operatório inicial, devam atuar deflagrando o aumento do QRS. Devemos também considerar que a maioria dos estudos que se preocupam em estudar os aspectos eletrocardiográficos, o fazem preocupados com fatores preditivos de arritmia e morte súbita e para isto avaliam pacientes várias décadas após a correção cirúrgica. Indicam inclusive que o aumento do QRS continua ocorrendo ao longo dos anos (Steeds, 2004). Gatzoulis (1995) mostrou que pacientes com fisiologia restritiva têm QRS de menor duração – média 0,129” e área cardíaca próximo do normal com Índice Cardiotorácico =0,51. Já os que não tem fisiologia restritiva, tem maior QRS – média 0,157”(p<0,01) e maior área cardíaca com Índice Cardiotorácico = 0,55 (p<0,04). Relatou maior incidência de taquiventricular e morte súbita nos com QRS>0,18”. Alguns autores sugerem que a causa do aumento do QRS esteja relacionada a técnica cirúrgica, cicatriz da ventriculotomia e ao remodelamento miocárdico representado pela hipertrofia e fibrose. Os Resultados deste estudo mostraram não haver correlação entre a ventriculotomia e o aumento do QRS ou ao padrão eletrocardiográfico de bloqueio de ramo direito encontrado no P.O.

5.4 O remodelamento e a função ventricular

Buscando compreender como o remodelamento interfere na função ventricular observamos que a hipertrofia do ventrículo direito influencia sua função sistólica, demonstrada na correlação negativa e significativa entre a velocidade de contração isovolumétrica (AVI – cm/s^2) do VD no pós-operatório evolutivo a médio prazo e o diâmetro dos cardiomiócitos da via de entrada do VD, justamente a parede do ventrículo direito que mais contribui para a sístole do ventrículo direito. A hipertrofia, neste caso, prejudica a função sistólica. Embora de imediato esta informação possa parecer paradoxal, devemos lembrar que alguns autores discutem se a hipertrofia em resposta à sobrecarga de pressão é um fenômeno adaptativo, com melhora da função ventricular, ou um fenômeno de má adaptação (Frey e Olson, 2003), como sugere o resultado deste estudo. Se a hipertrofia é uma resposta celular a um estresse biomecânico, que eventualmente consegue normalizar a tensão da parede ventricular mesmo que o estímulo mecânico persista, neste caso temos um processo adaptativo. No entanto a hipertrofia persistente se associa com maior risco de morte súbita e insuficiência cardíaca, indica que ela pode apresentar efeitos maléficos que justifiquem o uso de medidas e estratégias que previnam sua progressão. Anversa (1986) explica que na hipertrofia secundária à sobrecarga de pressão ocorre uma redução no índice de mitocôndrias por volume miofibrilar, embora numa fase inicial de hipertrofia o índice de mitocôndrias por volume miofibrilar exceda o

crescimento das miofibrilas, levando a uma elevação transitória deste índice. Como o ATP gerado na mitocôndria representa a força energética para a contração miofibrilar, esta situação pode prejudicar a oferta adequada de energia e comprometer a função muscular, o que poderia explicar os resultados encontrados na correlação descrita acima.

A fração de colágeno influencia a função ventricular diastólica. Neste estudo verificamos esta influência na correlação negativa fraca, porém significativa, entre a fração de área de colágeno da via de entrada do ventrículo direito e as velocidades miocárdicas diastólica precoce ($E'_{\text{cm/s}}$) do mesmo no pré operatório e no pós-operatório a médio prazo. A correlação entre as velocidades miocárdicas e o remodelamento miocárdico foi demonstrada também por Resende (2005) para pacientes transplantados quando estudou a utilidade do Doppler tecidual no diagnóstico de rejeição cardíaca aguda. Encontrou menores velocidades miocárdicas diastólicas precoce e tardia no Doppler tecidual em pacientes cujas biópsias endomiocárdicas apresentavam características histológicas de rejeição aguda celular classificadas como maiores que o grau 3A.

5.5 Magnitude da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória

Vários autores demonstraram a utilidade da dosagem dos níveis séricos de troponina T para detectar a existência de dano miocárdico em cirurgias para correção de defeitos cardíacos congênitos em crianças (Taggart *et al.*, 1996; Lipshultz *et al.*, 1997; Fischer *et al.*, 1996; Hirsch *et al.*, 1996; Bottio *et al.*, 2006; Mildh *et al.*, 2006).

O estudo que comparou os níveis de troponina entre 40 pacientes submetidos a quatro tipos diferentes de abordagem cirúrgica: atrioseptoplastia, ventriculoseptoplastia, correção arterial de transposição das grandes artérias e toracotomia sem cirurgia cardíaca, mostrou que no P.O. os níveis séricos de troponina T estiveram em níveis significativamente maiores nos que se submeteram à ventriculoseptoplastia e à correção arterial de transposição das grandes artérias que nos demais grupos. Sugeriram que os níveis de troponina T entre três e seis horas de P.O. podem ser de algum valor prognóstico, pois os três pacientes que morreram apresentaram níveis de troponina T >12 µg/dl, sendo que apenas um do grupo de sobreviventes apresentou tais valores (Taggart *et al.*, 1996). Estes dados foram confirmados por Lipshultz *et al.* (1997) que mostraram que todos os pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular (19/19) apresentaram níveis elevados de Troponina T no P.O. enquanto apenas 2/17 do grupo de cirurgia não cardiovascular apresentaram níveis detectáveis de troponina T no P.O.

Fischer *et al.* (1996) estudando 126 pacientes em três grupos: pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, septicemia ou ressuscitação cardiopulmonar. Para os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, os níveis se elevam após a quarta hora após o clampeamento aórtico e atinge seu pico máximo em 48h. Os níveis foram significativamente maiores nos pacientes que necessitaram de infusão de catecolaminas por mais de 5 dias ou tiveram alta da UTI com mais de 8 dias de P.O. indicou que níveis maiores de 7,5 ng/ml de troponina no P.O. ou falha de queda dos níveis até 72 hs apresentaram um risco 9 vezes maior risco de evoluir com curso pós-operatório complicado, enquanto para níveis <2,5ng/ml o mesmo risco foi de 0,18. A correlação dos níveis elevados de troponina com pior evolução pós-operatória também foi confirmada por Hirsch *et al.* (1996).

Neste estudo os níveis séricos de troponina T coletados no período de 24 a 48h e 48 a 72h apresentaram aumento significativo em relação aos níveis pré-operatórios. O pico máximo dos níveis de troponina T sérica ocorreu no período de 24-48 h de pós-operatório com níveis médios de 27,72 ±18,59 ng/dl, sendo o maior nível de 67,5 ng/dl. Nesta amostra não ocorreu nenhum óbito, porém ficou evidente que a lesão hipóxico-isquêmica, representada pelos altos níveis de Troponina T, influenciou na recuperação clínica P.O. correlacionando-se com maior tempo de uso de droga vasoativa e com o comprometimento da função sistólica do ventrículo direito.

Para Identificar qual a representatividade da elevação do nível sérico de Troponina I (que possui a mesma representatividade que a troponina T),

Bothio *et al.* (2006) estudou 70 pacientes que apresentaram síndrome de baixo débito no P.O. de cirurgia cardíaca, entre estes 14 pacientes com Tetralogia de Fallot. Considerou como grupo de risco os que tiveram níveis > 35 ng/dl, encontrado em 19 pacientes: entre estes ocorreram 9 óbitos e os pacientes apresentavam a função sistólica severamente deprimida, ainda que após 12 ± 6 m todos apresentassem recuperação da função ventricular.

Na busca dos fatores determinantes da lesão hipóxico-isquêmica intra-operatória, os resultados deste estudo apontam exclusivamente ao tempo de Circulação Extra Corpórea e tempo de anoxia. Esta informação indica a necessidade do aprimoramento das técnicas de proteção miocárdica atualmente utilizada para a correção cirúrgica da Tetralogia de Fallot, o que poderia proporcionar melhor evolução clínica pós-operatória. O remodelamento ventricular pré-existente não influenciou a lesão hipóxico-isquêmica associada ao procedimento cirúrgico. Ao contrário do que consta na literatura (Mildh, 2006) os resultados deste estudo sugerem que a ventriculotomia do ventrículo direito não é fator determinante do aumento dos níveis séricos de troponina no P.O. da correção cirúrgica.

5.6 Presença de lesão residual no pós-operatório

De todas as lesões residuais encontradas no pós-operatório de Tetralogia de Fallot, a regurgitação pulmonar é a que tem merecido atenção especial dos autores seja pela sua freqüência ou pelas suas conseqüências.

A regurgitação pulmonar encontrada freqüentemente apresenta-se em graus variáveis de magnitude e pode ser bem tolerada por vários anos. Em alguns pacientes a regurgitação pulmonar severa é causa de importante dilatação do ventrículo direito e evolui com insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita (Borowski *et al.*, 2004; Paciolo *et al.*, 2005; Redington, 2006). Na literatura a incidência de regurgitação pulmonar moderada a severa é variável, sendo influenciada inclusive pelo período de seguimento P.O., pela idade e época da cirurgia (Gatzoulis, 1995). A incidência de regurgitação pulmonar severa após correção com *patch* transanular é aproximadamente 30 % após 22 anos de seguimento e a expectativa é de que este número aumente com a idade. Aproximadamente 12% deste grupo de pacientes necessitam de re-operação para troca da valva pulmonar (Borowski *et al.*, 2004). Diversos fatores estão envolvidos na fisiopatologia desta lesão: a integridade da valva, o orifício efetivo, o tempo de enchimento diastólico, a pós-carga do ventrículo direito e a complacência do ventrículo direito. A existência de *patch* trans-anular, a estenose de ramos pulmonares e a elevação da resistência arterial pulmonar podem ser fatores agravantes da regurgitação pulmonar, enquanto que a existência de fisiologia restritiva do ventrículo direito limita os efeitos da regurgitação pulmonar sobre o ventrículo direito (Redington, 2006).

A correção primária da Tetralogia de Fallot, e em idade cada vez mais precoce, tem se justificado no fato de eliminar a situação de hipóxia e cianose e suas conseqüências; remover o estímulo para a hipertrofia

ventricular direita e evitar os riscos e seqüelas da cirurgia paliativa prévia. No entanto, quando realizada em neonatos e lactentes freqüentemente utiliza a *patch* transanular para alívio da obstrução da via de saída do ventrículo direito. Os resultados deste estudo demonstraram a associação significativa entre a técnica que utilizou *patch* transanular e a evolução com insuficiência pulmonar moderada a acentuada na evolução pós-operatória a médio prazo, o que está de acordo com os dados de literatura (Amorim, 2005).

5.7 Função ventricular avaliada pelo Doppler tecidual

Diversas técnicas de imagem têm sido utilizadas para avaliar a função ventricular no pós-operatório de Tetralogia de Fallot.

Classicamente a função diastólica do VD no P.O. de Tetralogia de Fallot é avaliada pelo fluxo diastólico na artéria pulmonar. A existência de fluxo diastólico anterógrado na artéria pulmonar durante a sístole atrial é aceita como evidência de disfunção diastólica do VD, que por ter sua complacência diminuída atua como um tubo condutor restritivo de passagem entre o átrio direito e a artéria pulmonar durante a sístole atrial ao fim da diástole (Gatzoulis, 1995). Posteriormente foi demonstrado que este método apresenta baixa sensibilidade em detectar o fluxo anterógrado pulmonar na disfunção diastólica ao registrar o fluxo como um fenômeno “tudo-ou-nada”. Como variados graus de fisiologia restritiva são esperados, este método

pode não ser adequado para separar pacientes com fisiologia ventricular direita restritiva e não restritiva (Gatzoulis, 1998). Esta informação foi confirmada em estudo de 51 pacientes em P.O. tardio de Tetralogia de Fallot, dos quais 86 % (44) apresentavam sinais de disfunção diastólica pela diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico, mas apenas 5/51 apresentavam fluxo diastólico anterógrado na artéria pulmonar, o que confirma que este fluxo possa ser muito pequeno para ser detectado pelo Doppler pulsado ou ser possa ser sobreposto pela amostra da valva pulmonar (Abd El Rahman, 2002).

A avaliação da função sistólica do ventrículo direito é ainda mais difícil dado a sua geometria complexa (Helbing, 1995), o que dificulta que cálculos do exame ecocardiográfico bidimensional ou Modo M possam aferi-la com a mesma facilidade que o fazem para o ventrículo esquerdo.

Na sístole o sangue é ejetado do VD pelo encurtamento da parede livre com o deslocamento para baixo do anel da valva tricúspide e o movimento da parede livre em direção ao septo. A função diastólica depende do relaxamento isovolumétrico do ventrículo - tempo entre o fechamento das valvas arteriais e abertura das valvas atrioventriculares - e do enchimento ventricular (Nakasato, 1997). A técnica do Doppler tecidual, sendo capaz de medir a velocidade destes deslocamentos do miocárdio na sístole e na diástole, surgiu como uma nova opção para avaliar as funções ventriculares direita e esquerda. Vários estudos, desde o final da década passada, tem demonstrado sua utilidade na avaliação de crianças normais (Rychik, 1996;

Ayabakan, 2004; Eidem, 2004) e em crianças portadoras de Tetralogia de Fallot (Harada, 2004; Toyono, 2004).

Utilizando as técnicas do Doppler tecidual este estudo demonstrou que em alguns pacientes portadores de tetralogia de Fallot a disfunção ventricular direita, tanto sistólica quanto a diastólica, está presente desde o período pré-operatório, embora no pós-operatório estas disfunções se manifestem com maior magnitude e freqüência. Podemos dizer que, na amostra estudada, a presença da disfunção diastólica demonstrada através da velocidade miocárdica precoce (E') é a regra no período pós-operatório inicial. Mesmo havendo aumento das velocidades de E' no pós-operatório a médio prazo, ainda apresentam, em média, valores menores que os do pré-operatório. Os resultados deste trabalho, como dito anteriormente, também sugerem que a função diastólica no pós-operatório a médio prazo tenha a influência do remodelamento ventricular que apresenta maior fração de colágeno. Em estudo que avaliou pacientes em P.O. tardio de correção de Tetralogia de Fallot que evoluíram com insuficiência pulmonar comparando-os com normais, mostrou que tanto E' , quanto S' e AVI mostram velocidades menores nos portadores de Tetralogia de Fallot do que em crianças normais

As velocidades miocárdicas sistólicas (S') e o índice de aceleração ventricular sistólico (AVI) também indicam haver alteração na função sistólica do VD no período pós-operatório, sendo as menores velocidades de S' detectadas no P.O. inicial e as menores velocidades do AVI no P.O. a médio prazo.

S' é a velocidade miocárdica que ocorre na sístole, no período de ejeção ventricular e é dependente da pré-carga. O AVI é calculado dividindo-se a velocidade miocárdica durante o período de contração isovolumétrica pelo intervalo de tempo do início do período de contração isovolumétrica até o pico desta onda e é relativamente independente da pré-carga e mais sensível a alterações da contratilidade (Toyono, 2004). Portanto são medidas que avaliam períodos diferentes da sístole ventricular e influenciados por variáveis diferentes. Devemos considerar também que os pacientes deste estudo tiveram sua função ventricular aferidas nos primeiros dias de pós-operatório, período de maior instabilidade hemodinâmica, muitas vezes ainda em uso de aminas vasoativas, hidratação venosa e/ou diurético, fatores estes que influenciam a pré e a pós carga.

Em estudo que avaliou pacientes em P.O. tardio de correção de Tetralogia de Fallot que evoluíram com insuficiência pulmonar comparando-os com normais, mostrou que tanto E', quanto S' e AVI mostram velocidades menores nos portadores de Tetralogia de Fallot do que em crianças normais. Apresentaram velocidades médias do VD próximas as encontradas neste estudo: S'= $6,8 \pm 1,4$ cm/s, AVI= 162 ± 30 cm/s² e E'= $11,7 \pm 2,3$ cm/s para os pacientes com tetralogia de Fallot e para os normais S'= $11,7 \pm 2,7$ cm/s, AVI= 248 ± 35 cm/s² e E'= $13,8 \pm 2,8$ cm, valores significativamente maiores ($p < 0,001$) (Toyono, 2004). Resultados semelhantes foram encontrados por Harada (2004) confirmando a existência de prolongamento no tempo de relaxamento isovolêmico (diminuição da onda E') com enchimento restritivo

(diminuição da onda A'), retardo na ativação sistólica (tempo de contração isovolumétrica retardado) e deslocamento sistólico do anel valvar demorado (diminuição da onda S') nos pacientes em pós-operatório tardio de tetralogia de Fallot quando comparados com os normais. Estes resultados também foram confirmados em adultos em pós-operatório tardio de correção quando comparados com adultos normais (D'Andrea, 2003). Este mesmo estudo mostrou também, na ausência de lesão residual significativa – insuficiência ou estenose pulmonar, uma associação entre as velocidades miocárdicas no Doppler tecidual e a performance no teste ergométrico, com melhor performance nos que apresentavam velocidades diastólicas precoces (E') do VD maiores. Apostoloupoulo (2007), além de mostrar resultados semelhantes ao aferir as velocidades miocárdicas em repouso, mostrou que após a infusão de dobutamina há aumento significativo das velocidades miocárdica sistólica e diastólica precoce.

Outras variáveis estudadas pelo Doppler tecidual, e que não fizeram parte do escopo deste estudo, têm mostrado a complexidade dos fatores envolvidos na função ventricular deste grupo de pacientes. Cheung (2006) mostrou que os pacientes em pós-operatório de Tetralogia de Fallot, quando estimulados através de eletrodo transesofágico para frequências cardíacas progressivamente maiores, não apresentavam aumento proporcional da função sistólica avaliada pelo índice de aceleração isovolumétrico (AVI), como nos ocorria mesmos pacientes no pré-operatório e no grupo de pacientes com comunicação interatrial, no pré e no pós operatório. Sugerem

que os pacientes com Tetralogia de Fallot, no pós-operatório apresentam dificuldade em manter a relação entre o aumento da força miocárdica ventricular e o aumento da frequência cardíaca.

Hui (2004) mostrou as velocidades miocárdicas atriais, assim como as ventriculares , estão diminuídas no pós-operatório de tetralogia de Fallot e que o desempenho atrial direito está diminuído justamente num momento que devido a disfunção ventricular direita, a função de bomba do átrio direito deveria estar aumentada.

5.8 Considerações gerais

Estudar uma situação criada pela existência de uma cardiopatia congênita, por mais simples que pareça, exige o domínio amplo do conhecimento científico relacionado. Compreender os complexos mecanismos fisiopatológicos que envolvem as modificações histológicas e funcionais miocárdicas, as condições hemodinâmicas conseqüentes, as manifestações eletrocardiográficas, a influência de drogas, os efeitos cirúrgicos e todos os mecanismos adaptativos ou mal adaptativos que provoca. À medida que se aprofundam as buscas por mais respostas, percebemos que estamos diante de um quebra cabeça, onde as peças parecem cada vez menores. À medida que trazemos à luz algumas explicações plausíveis, trazemos juntos outras dúvidas e novas incertezas a respeito do que já parecia claro. Assim evolui o pensamento científico e não seria diferente com a tetralogia de Fallot. Outros estudos serão necessários para observarmos, por exemplo, o que mais um eletrocardiograma pode nos dizer a respeito do nosso paciente, à beira do leito; ou de que modo posso medicá-lo para que tenha um remodelamento mais favorável. Precisamos estudar melhores formas de proteção miocárdica intra-operatória para os pacientes com Tetralogia Fallot. Deveríamos considerar o estado hipoxêmico prévio deste grupo de pacientes e sua influência na injúria miocárdica intra-operatória. Com a possibilidade de avaliar a função ventricular direita sistólica e diastólica pelo Doppler Tecidual e com a nova geração de

“Fallots” submetidos à correção cirúrgica precocemente, estudos com longo seguimento dos pacientes devem se repetir.

O que sabemos é uma gota, o que não sabemos é um oceano (Isaac Newton).

CONCLUSÕES

6 Conclusões

- O remodelamento do miocárdico na tetralogia de Fallot é caracterizado pela presença de diferentes graus de hipertrofia dos cardiomiócitos do ventrículo direito, acompanhada de aumento da fração de área de colágeno intersticial em ambos os ventrículos, sem diferenças na concentração de capilares entre eles.
- O diâmetro dos cardiomiócitos do VD e o grau de obstrução na via de saída do VD aumentaram com a idade.
- Dentre os aspectos clínicos pré-operatórios, a presença de cianose ao exame físico e o hematócrito não se associaram às características específicas do remodelamento ou da função ventricular.
- O grau de insaturação arterial influenciou a capilarização do miocárdio da região infundibular.

- O uso de propranolol no período pré-operatório é capaz de influenciar o remodelamento miocárdico, diminuindo o grau de hipertrofia miocárdica do ventrículo direito.
- A duração do complexo QRS no eletrocardiograma aumenta significativamente no período pós-operatório. O intervalo JT no pré-operatório se correlacionou com diâmetro dos cardiomiócitos.
- Disfunção ventricular sistólica e diastólica do ventrículo direito ocorreu ocasionalmente no pré-operatório mas, no pós-operatório ocorreu de forma consistente, até o seguimento de médio prazo.
- O comprometimento pós-operatório da função sistólica ventricular direita é influenciado pela hipertrofia dos cardiomiócitos do mesmo ventrículo, enquanto que a sua disfunção diastólica é influenciada pelo aumento da fração de área de colágeno intersticial.
- A insuficiência pulmonar é a lesão residual mais freqüente no pós-operatório a médio prazo e está associada a técnica operatória que utiliza “*patch*” transanular.

- A injúria hipóxico-isquêmica intra-operatória ocorre em todos os pacientes e sua magnitude é determinada pelo tempo de circulação extracorpórea e pelo tempo de anoxia, influencia a função sistólica do VD avaliada pela velocidade miocárdica sistólica (S'), e se associa a maior tempo de uso de droga vasoativa no PO.

ANEXOS

Anexo A

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
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.:/...../.....
EN..... Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
DISFUNÇÃO VENTRICULAR NO PÓS-OPERATÓRIO DA INTERVENÇÃO
CIRÚRGICA PARA CORREÇÃO DOS DEFEITOS CONGÊNITOS DA TETRALOGIA
DE FALLOT.
ESTUDO DE CORRELAÇÃO CLÍNICA E ANATOMOPATOLÓGICA.

Maria Cecília Knoll Farah

PESQUISADOR: VERA DEMARCHI AIELLO

CARGO/FUNÇÃO: MEDICA CHEFE DA SECAO DE PATOLOGIA
CIRURGICA - LABORATORIO DE ANATOMIA PATOLOGICA –
INCOR

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31.459

UNIDADE DO HC-FMUSP: INSTITUTO DO CORACAO

AV. DR. ENEAS DE CARVALHO AGUIAR, 44 CEP 05403-000

SAO PAULO SP BRASIL FAX: 55-11-3069 5279 TEL: 55-11-3069
5252

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO
MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO
PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA,
CONSIGNANDO:**

Prezados Pais ou responsáveis

Esta pesquisa foi criada para estudar as crianças que possuem defeitos no coração que chamamos “Tetralogia de Falot”, como é o caso de seu (sua) filho(a).

Planejamos estudar 30 pacientes que internarem no INCOR para cirurgia do coração, a partir de janeiro de 2005, e por isto seu (sua) filho(a) está sendo convidado a participar da pesquisa.

Queremos principalmente avaliar o que acontece com o músculo do coração e com a “força” com que o coração bombeia o sangue para o corpo e para o pulmão, após a cirurgia que é realizada para corrigir os defeitos que existem no coração.

Maria Cecília Knoll Farah

Precisamos estudar este assunto por que sabemos que boa parte destas crianças apresentam anormalidades no músculo do coração no período após a cirurgia e isto pode causar dificuldade do coração “bombear” o sangue para o corpo e para o pulmão. Quando isto acontece, as crianças, nesta situação, têm uma recuperação mais difícil no pós-operatório e até maior chance de uma evolução desfavorável a médio prazo. As anormalidades do músculo do coração podem acontecer nas primeiras horas ou dias após a cirurgia ou vários anos após.

Se conseguirmos determinar o que causa as alterações no músculo do coração das crianças que têm Tetralogia de Fallot, então poderemos descobrir como evitar que isto aconteça e, se acontecer, saberemos como tratar.

Para realizar a pesquisa precisamos anotar várias características dos pacientes, que serão obtidas por conversa, exame físico e observação dos dados monitorados após a cirurgia. Também anotaremos os resultados de vários exames , que normalmente são realizados de rotina em crianças que são submetidas à cirurgia cardíaca – ecocardiograma e exames de sangue; e que nestes casos serão programados com antecedência.

Serão realizados dois exames que não fazem parte da rotina da cirurgia:

- 1) dosagem de troponina no sangue que é realizada com um pouco da amostra de sangue que geralmente se colhe para outros exames no pós-operatório
- 2) Biópsia do músculo do coração = retirada de uma quantidade minúscula do musculo do coração, pelo cirurgião, durante a cirurgia. Este procedimento já foi realizado em outras pesquisas, em outros países e não houve complicações para os pacientes. Será feito com todo o cuidado e sob visão direta do cirurgião, nos dois ventrículos do coração, no fim da cirurgia. Como será feita sob visão direta com um instrumento próprio, se houver qualquer anormalidade ou sangramento, o cirurgião verá e tratará na hora. Os pedacinhos do músculo do coração retirados serão examinados em técnicas de microscópio. O material das biópsias ficará no Laboratório de Anatomia Patológica do Incor para estudo.

As conclusões do trabalho serão úteis para muitas outras crianças e poderão ser úteis também para seu (sua) filho(a) no futuro.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

A participação de seu (sua) filho(a) na pesquisa é importante e só ocorrerá se for de sua vontade. O tratamento que ele(a) receberá por toda a equipe

do Incor será o mesmo independente do seu consentimento na participação da pesquisa ou interrupção do consentimento.

As informações colhidas sobre de seu (sua) filho(a) estarão disponíveis para vocês, a qualquer tempo. Assim como estaremos à disposição para qualquer dúvida que surgir. O período de acompanhamento de seu (sua) filho(a) pelos pesquisadores será de aproximadamente 30 dias antes da cirurgia e 60 dias após a cirurgia e será em conjunto com toda a equipe do Incor. Após este período o acompanhamento de seu (sua) filho(a) continuará normalmente pela equipe do grupo de profissionais do Incor.

Todas as informações colhidas serão mantidas em segredo, ou seja, os resultados não serão revelados a pessoas estranhas à pesquisa e quando as conclusões da pesquisa forem divulgadas para a comunidade científica, o nome de de seu (sua) filho(a) não será revelado.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra VERA DEMARCHI AIELLO ou Dra MARIA CECÍLIA KNOLL FARAH

INSTITUTO DO CORACAO

AV. DR. ENEAS DE CARVALHO AGUIAR, 44 CEP 05403-000

SAO PAULO SP BRASIL FAX: + 55-11-3069 5279 TEL: + 55-11-3069-5252

vi. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

ESTA PESQUISA NÃO TEM VÍNCULO COM NEHUMA EMPRESA COMERCIAL, NÃO VISA LUCROS.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Maria Cecília Knoll Farah

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

Maria Cecília Knoll Farah

Anexo B

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS Dados Clínicos

Nº _____
Nome: _____ RG: _____
Endereço:
Rua /Av _____ Nº _____
Complemento: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ Estado _____
DN: ___/___/___ Idade: ___anos ___meses

Início Cianose:

() nascimento; () no 1ºano ___meses; () após 1a ___anos

Crises de hipóxia:

() não () sim

Hematócrito: _____%

Cirurgia prévia:

() não () sim

Qual?

C/q idade: ___anos ___meses

Uso recente de β -bloquedor:

() não , () sim

dose ___ mg /kg / dia,

tempo de uso _____ meses

há quantos dias interrompeu o uso: _____

PA- _____ / _____ / _____

Peso: _____ Kg _____ g

Estatura: _____ cm

FC: _____ BPM

Percentil peso: _____

Percentil estatura: _____

Grau de cianose:

_____ +/4+

Baqueteamento digital:

() sim ; () não

Saturação de O₂ - _____ % (oxímetro digital)

ECG:

Ritmo _____

FC: _____

BPM, QRS: _____ ”

QTc: _____ ”

Outros: _____

RX - Trama Vascular:

() diminuída () normal

outro: _____

ICT: _____

Outro: _____

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS
intra-operatório

Nº _____ Nome: _____ RG: _____

—

Data cirurgia: __/__/__

Equipe

cirúrgica: _____

• **INTRA-OPERATÓRIO**

Técnica cirúrgica:

() via atrial () via ventricular

() fechamento CIV com _____

() patch na VSVD

() patch transanular

() com monocúspide ou () sem monocúspide

() ressecção bandas musculares do infundíbulo

() comissurotomia pulmonar

() implante de homoenxerto valvar pulmonar

Tempo anestésico total: _____ min

Duração da cirurgia: _____

Tempo de CEC: _____ min Tempo de anóxia: _____ min

Tipo de Cardioplegia: _____

Saturação O₂ inicial _____ %

Sat. O₂ pós saída de CEC _____ %

Saturação O₂, durante o período anestésico (pré + pós CEC) em minutos:

<30% _____, 31-40% _____, 41-50% _____, 51-60% _____,

61-70% _____, 71-80% _____, 81-90% _____, >90% _____

Evolução intra-operatória da pressão arterial sistêmica, em mmHg:

PA inicial: ____ / ____

PA pré-CEC: ____ / ____

PA pós-CEC: ____ / ____

Evolução intra-operatória da pressão arterial pulmonar, em mmHg:

PPu inicial ____ mmHg.

PPu pós correção ____ mmHg

Obs: _____

ECG Pós-Operatório:

Ritmo _____

Fc: ____ bpm

QRS: _____

QTc: _____”

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS
Pós-operatório

Nº _____

Nome: _____ RG: _____

Data cirurgia: __/__/__

Alta da REC: __/__/__

Alta hospitalar: __/__/__

Destino:

() UTINEO ____ dias permanência.

() Enfermaria ____ dias permanência.

Horário de saída de CEC: _____ **(tempo zero do PO)**

• **PO IMEDIATO – PRIMEIRAS 24H**

Evolução pós-operatória da saturação O₂, em minutos:

<30% _____, 31-40% _____, 41-50% _____, 51-60% _____,

61-70% _____, 71-80% _____, 81-90% _____, >90% _____

Uso droga vasoativa:

() não () sim

qual _____ tempo ____ h ____ min

Média das aferições da pressão arterial, em mmHg a cada 6h:

PA 0-6h: ____/____, 6-12h ____/____, 12-18h ____/____,

18-24h ____/____

Ventilação mecânica

() não, () sim- tempo ____ h ____ min

Troponina 6hs: _____ Obs: _____ no verso

PO – 24 – 48H

Evolução pós-operatória da saturação O₂, em minutos:

<30% _____, 31-40%_____, 41-50%_____, 51-60%_____,
61-70%_____, 71-80%_____, 81-90%_____, >90%_____

Uso droga vasoativa:

() não () sim qual _____ tempo ___ h ___ min

Média das aferições da pressão arterial, em mmHg a cada 6h:

PA 24-30h: _____/_____, 30-36h _____/_____, 36-42h _____/_____,
42-48h _____/_____

Ventilação mecânica:

() não, () sim- tempo ___ h ___ min

Troponina 24hs: _____ Obs: _____ no verso

• PO – 48-72H

Evolução pós-operatória da saturação O₂, em minutos:

<30% _____, 31-40%_____, 41-50%_____, 51-60%_____,
61-70%_____, 71-80%_____, 81-90%_____, >90%_____

Uso droga vasoativa:

() não () sim qual _____ tempo ___ h ___ min

Média das aferições da pressão arterial, em mmHg a cada 6h:

PA 48-54h: _____/_____, 54-60h _____/_____, 60-66h _____/_____,
66-72h _____/_____

Ventilação mecânica:

() não () sim - tempo ___ h ___ min

Troponina 48hs: _____ Obs: _____ no verso

Tempo final=paciente extubado, dados vitais estáveis, sem uso de drogas vasoativas.

PO – 72 -96H

Evolução pós-operatória da saturação O₂, em minutos:

<30% _____, 31-40%_____, 41-50%_____, 51-60%_____,
61-70%_____, 71-80%_____, 81-90%_____, >90%_____

Uso droga vasoativa:

() não () sim qual _____ tempo ___ h ___ min

Média das aferições da pressão arterial, em mmHg a cada 6h:

PA 72-78h: _____/_____, 78-84h _____/_____, 84-90h _____/_____,
90-96h _____/_____

Ventilação mecânica:

() não, () sim - tempo ___ h ___ min

Obs: _____

PO – 97-120H

Evolução pós-operatória da saturação O₂, em minutos:

<30% _____, 31-40%_____, 41-50%_____, 51-60%_____,
61-70%_____, 71-80%_____, 81-90%_____, >90%_____

Uso droga vasoativa () não () sim

qual _____ tempo ___ h ___ min

Média das aferições da pressão arterial, em mmHg a cada 6h:

PA 96-102h: _____/_____, 102-108h _____/_____, 108-114h _____/_____,

Ventilação mecânica: () não, () sim- tempo ___ h ___ min

Obs: _____

REFERÊNCIAS

7 Referências

Abd El Rahman MY, Abdul-Khalig H, Vogel M, Alexi-Meskisshuili V, Gutberlet M, Lange PE. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart*. 2000;84(4):416-20.

Aiello VD, Décourt LV. Tetralogy of Fallot. Considerations about morphological features of an entity well described. *Arq Bras Cardiol*. 1994;62(5):307-311.

Aiello VD, Binotto MA. Remodelamento miocárdico em cardiopatias congênitas. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(6):185-186.

Anderson PAW. Myocardial development. In: Long WA. *Fetal and neonatal cardiology*. Philadelphia: Saunders; 1990. p.17-40.

American Society Echocardiography Committee On Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimension echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358.

Amorim S, Cruz C, Macedo F, Bastos PT, Goncalves FR. Tetralogy of Fallot: prognostic factors after surgical repair. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(6):845-55.

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;23(1):25-31.

Atik E. Tetralogia de fallot no neonato. Correção Operatória ou técnica paliativa? *Arq Bras Cardiol*. 1997;68(6):393-5.

Ayabakan C, Ozkutlu S. Left ventricular myocardial velocities in healthy children: quantitative assessment by tissue Doppler echocardiography and relation to the characteristics of filling of the left ventricle. *Cardiol Young* 2004;14(2):156-163.

Berul CI, Sweeten TL, Dubin AM, Shah MJ, Vetter VL. Use of the rate-corrected JT interval for prediction of repolarization abnormalities in children. *Am J Cardiol*. 1994;74(12):1254-57.

Binotto MA. *Remodelamento ventricular esquerdo em corações com atresia tricúspide clássica: estudo anatomopatológico*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

Binotto MA, Higuchi ML, Aiello VD. Left ventricular remodeling in hearts with tricuspid atresia. Morphological observations and possible basis for ventricular dysfunction after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(4):1026-32.

Bottio T, Vida V, Padalino M, Gerosa G, Stellin G. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(2):250-5.

Boucek R, Martinez R. Echocardiographic determination of the right ventricular function. *Cardiol Young*. 2005;15(Suppl 1):48-50.

Bouzas B, Chang AC, Gatzoulis MA. Pulmonary insufficiency: preparing the patient with ventricular dysfunction for surgery. *Cardiol Young*. 2005;15(Suppl 1):51-7.

Bove EL, Lupinetti FM. Tetralogy of Fallot. In: Mavroudis C, Backer CL. *Pediatric cardiac surgery*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1994. p.276-91.

Braden DS, Joransen JA. Tetralogy of Fallot. In: Anderson RH, Series editor. *Perspectives in pediatric cardiology. Surgery of congenital heart disease. Pediatric care consortium 1984-1995*. New York: Futura Publishing Company; 1998. v.6, p.207-41.

Bustamente LN. Cardiopatias congênitas cianogênicas. Tetralogia de Fallot. In: Ebaid M, Atik E, Ikari NM, Afiune JY. *Cardiologia em pediatria. Temas fundamentais*. São Paulo: Roca; 2000. p.287-91.

Cardoso SM, Miyague NI. Right ventricular diastolic dysfunction in the postoperative period of tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(2):198-201.

Carvalho JS, Shinebourne ER, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of Tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart*. 1992;67(6):470-3.

Chaturvedi RR, Shore DF, Lincoln C, Mumby S, Kemp M, Brierly J, Petros A, Gutteridge JM, Hooper J, Redington AN. Acute right ventricular restrictive physiology after repair of Tetralogy of Fallot: association with myocardial injury and oxidative stress. *Circulation*. 1999;100(14):1540-7.

Cheung MMH, Smallhorn JF, Vogel M, Van Arsdell G, Redington AN. Disruption of the ventricular myocardial force-frequency relationship after cardiac surgery in children: Noninvasive assessment by means of tissue Doppler imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(3):625-31.

Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Path MCR, 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;132(2):270-7.

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;91(6):1782-9.

D'Andrea A, Casoc P, Sarubbia B, D'Altoa M, Russoa G, Scherillo M, Cotrufoa M, Calabro R. Right ventricular myocardial activation delay in adult patients with right bundle branch block late after repair of Tetralogy of Fallot. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5(2):123-31.

Del Nido PJ, Mickle DA, Wilson GJ, Benson LN, Coles JG, Trusler GA, Williams WG. Evidence of myocardial free radical injury during elective repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1987;76(5 Pt 2):174-9.

Del Nido PJ; Mickle DA; Wilson GJ; Benson LN; Weisel RD; Coles JG; Trusler GA, Williams WG. Inadequate myocardial protection with cold cardioplegic arrest during repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95(2):223-9.

Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, Ayres NA, Bezold LI, Smith EO, Pignatelli RH. Impact of cardiac Grow on Doppler tissue imaging velocities. A study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(3):212-21.

Farah MCK, Castro CRP, Moreira VM, Riso AA, Lopes AAB, Aiello VD. O miocárdio na Tetralogia de Fallot: estudo histológico e morfométrico. *Arq Bras Cardiol*. In press 2008.

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;110(Suppl II):153-7.

Gatzoulis MA, Clark AL, Cullens 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;91(6):1775-81.

Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, Siu Sc, Warssi MA, Webb GD, Williams WG, Liu P, McLaughlin PR. Right and left ventricular systolic function late after repair of Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2000;86(12):1352-7.

Gatzoulis MA, Norgard G, Redington AN. Biventricular long axis function after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol.* 1998;19(2):128-32.

Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation.* 1995;92(2):231-7.

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;17(8):863-9.

Hegarty A, Anderson RH, Deanfield JE. Myocardial fibrosis in tetralogy of Fallot.: effect of surgery or part of natural history? *Br Heart J.* 1996;59:123.

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;28(7):1827-35.

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;94(7):1642-6.

Hugel W, Hannekum A, Schreiber S, Dalichau H. The hemodynamics and contractility of the right ventricle in the early postoperative phase following correction of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1984;32(4):253-5.

Hui W, Abd El Rahman MY, Dsebissowa F, Rentzsch A, Gutberlet M, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Quantitative analysis of right atrial performance after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2004;14(5):520-6.

Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Wahlgren H, Holmgren A, Bjork VO. Pulmonary function thirteen to twenty-six years after repair of Tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108(6):1002-9.

Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Holmgren A; Bjork VO. Work capacity and central hemodynamics thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(2):416-26.

Jonsson H, Ivert T, Brodin LA. Echocardiographic findings in 83 patients 13-26 years after intracardiac repair of Tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 1995;16(9):1255-63.

Kawai S, Okada R, Kitamura K, Suzuki A, Saito S. A morphometrical study of myocardial disarray associated with right ventricular obstruction. *Circ J*. 1984;48(5):445-56.

Kuzevska-Maneva K, Kacarska R, Gurkova B. Arrhythmias and conduction abnormalities in children after repair of tetralogy of Fallot. *Vojnosanit Pregl*. 2005;62(2):97-102.

Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl)II250-5.

Lee YS, Sung YT, Chang CH. The surface morphology of the infundibular muscle in patients with Tetralogy of Fallot. *Jpn Heart J*. 1981;22(5):779-87.

Li W, Davlourous PA, Kilner PJ, Pennel DJ, Gibson D, Heinein MY, Gatzoulis MA. Doppler-echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot: Comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2004;147(1):165-72.

Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipstz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottinger ME. Predictive value of troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96:2641-8.

Mildh LH, Pettilä V, Sairanen HI, Rautiainen PH. Troponin T Concentrations and surgical procedure. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1643–9.

Munkhammar P; Cullen S; Jögi P; De Leval M; Elliott M; Norgard G. Early age at repair prevents restrictive right ventricular (RV) physiology after surgery for Tetralogy of Fallot: diastolic RV function after TOF repair in infancy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):1083-7.

Nakasato M, Akiba T, Sato S, Suzuki H, Hayasaka K. Right and left ventricular function assessed by regional wall motion analysis in patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 1997;58(2):127-34.

Niezen RA, Helbing WA, van Der Wall EE, van Der Geest RJ, Vliegen HW, Roos A. Left ventricular function in adults with mild pulmonary insufficiency late after Fallot repair. *Heart*. 1999;82(6):697-703.

Nishikawa T, Sekiguchi M, Takao A, Ando M, Hiroe M, Morimoto S, Kasajima T. Histopathological assessment of endomyocardial biopsy in children: Semiquantitative study on the hypertrophy of cardiac myocytes. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1990;3(1):5-11.

Noma M, Sekiguchi A, Chikada M, Ishizawa A, Miyauchi J, Okada R. Quantitative analysis of hypertrophy in cardiac chambers in cyanotic tetralogy of Fallot. *Jpn Heart J*. 2001;42(2):173-84.

Norgard 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;79(5):481-4.

Norgard G, Gatzoulis MA, Moraes F, Lincoln C, Shore DF, Shinebourne EA, Redington AN. Relationship between type of outflow tract repair and postoperative right ventricular diastolic physiology in Tetralogy of Fallot. Implications for long-term outcome. *Circulation*. 1996;94(12):3276-80.

Otto CM. Estenose valvar. In: Otto CM (editor). *Fundamentos de ecocardiografia Clínica*. 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 245-77.

Pignatelli RH, McMahon CJ, Chung T, Vick GW. Role of the echocardiography versus MRI for the diagnosis of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18(50):357-65.

Sachdev MS, Bhagyavathy A, Varghese R, Coelho R, Kumar RS. Right ventricular diastolic function after repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(2):250-5.

Schamberger MS, Hurwitz RA. Course of right and left ventricular function in patients with pulmonary insufficiency after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2000;21(3):244-8.

Shing GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monro JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of Tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy. *Am J Cardiol*. 1998;81(11):1378-82.

Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. The normal echocardiographic examination. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB (editors). *Echocardiography in pediatric heart disease*. 2nd ed. St Louis: Mosby-year book; 1997. p. 22-75.

Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Defects in cardiac septation. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB (editors). *Echocardiography in pediatric heart disease*. 2nd ed. St Louis: Mosby-year book; 1997. p.265-77.

Steeds RP, Oakley D. Predicting late sudden death from ventricular arrhythmia in adults following surgical repair of tetralogy of Fallot. *Q J Med.* 2004;97:7-13.

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;17(4):332-7.

Ungerleider RM. Tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect. In: Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC. *Critical heart disease in infants and children.* St. Louis: Mosby; 1995. p.841-62.