

Cristiane Félix Ximenes Pessotti

Estudo comparativo do uso do antiagregante plaquetário e anticoagulante oral na profilaxia de trombose em pacientes submetidos à operação cavopulmonar total com tubo extracardíaco: análise ecocardiográfica, angiotomográfica, cintilográfica, laboratorial e clínica

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

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pessotti, Cristiane Félix Ximenes

Estudo comparativo do uso do antiagregante plaquetário e anticoagulante oral na profilaxia de trombose em pacientes submetidos à operação cavopulmonar total com tubo extracardíaco : análise ecocardiográfica, angiotomográfica, cintilográfica, laboratorial e clínica / Cristiane Félix Ximenes Pessotti. -- São Paulo, 2013.

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

Programa de Cirurgia Tóraca e Cardiovascular.

Orientador: Marcelo Biscegli Jatene.

Descritores: 1.Técnica de Fontan/efeitos adversos 2.Trombose/prevenção & controle 3.Tromboembolia/prevenção & controle 4.Varfarina/uso terapêutico 5.Aspirina/uso terapêutico 6.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-341/13

Agradecimientos

Ao meu Pai Carlos; e a minha mãe, Neife, a quem perdi durante esta jornada, e que me ensinou com sorriso no rosto e samba no pé, que a vida é linda e nela tudo é possível, a cada dia que um novo sol nasce!

A cada um dos meus irmãos, Flavio, Carlos Eduardo (Dadinho, que gastou muito do seu tempo corrigindo este texto e dando vida a minha aula), Sergio (que me inspira desde o início e ainda hoje, a cada dia), Ricardo (Preto) e Alexandre (Xandão) que, cada um do seu jeito, colaborou na construção de pedacinhos desta tese e principalmente pedacinhos de mim... e me ajudaram muito ao me dar as cunhadas mais incríveis: Catharina, Ana Flavia, Danielle, Deize e Isabelle; que sempre dividiram comigo a minha carga, tornando possível chegar até aqui. Juntos me deram o brilho da vida: meus sobrinhos Clarissa (Caca), Isabela (Zaza), Bruna (Bubu, que ilustrou este texto), Gabriel (Gabo), Alice (Cici), Guilherme, Rafael, Camila, Sofia, Lara e Olivia.

Ao meu marido, Durval, por me ajudar a continuar e por muitas vezes me mostrar que era hora de parar!

Aos meus filhos Gustavo, Felipe e Pedro (contemporâneo a este projeto): pela maluquice linda que eles tornam minha vida e que muitas vezes me fez pensar que devia desistir, que o Doutorado não era para mim! Por outro lado, pela maneira como o sorriso de cada um deles ilumina a minha vida e torna tudo tão fácil e possível!

A minha Chefe, minha Amiga, Dra Ieda que acreditou em mim desde o início!

Ao meu orientador, Dr. Marcelo, por ter me guiado, sem me impedir de criar e buscar minhas próprias respostas.

Aos Drs. Walther Ishikawa e Carlos Alberto Bushpiegel, pela disponibilidade em colaborar da elaboração deste projeto e constantes discussões.

Dra. Valeria de Melo Moreira e Dr. Rafael Lopes, por terem abraçado o projeto e estarem sempre disponíveis a discutir os achados.

A todas as áreas do grupo de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica do Hospital do Coração.

Dra. Patrícia M. Oliveira e Dra Fabiana M. P. Succi, pela amizade, pela alegria e por acreditarem.

As queridas Juliana Lattari Sobrinho e Neusa Rodrigues Dinis por me colherem tão bem nesta casa e tornarem este caminho tão mais leve e alegre.

A cada uma das 30 crianças e a cada um de seus pais por depositarem em mim tanta confiança.

Normatização adotada

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

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

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

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

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS	
	LISTA DE TABELAS	
	LISTA DE GRÁFICOS	
	LISTA DE FIGURAS	
	RESUMO	
	SUMMARY	
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Evolução do tratamento cirúrgico.....	7
1.2	Considerações atuais.....	10
2	OBJETIVO.....	16
2.1	Objetivos primário.....	17
2.2	Objetivos secundários.....	17
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	18
3.1	Seleção e Inclusão de Pacientes.....	19
3.2	Avaliação e Seguimento.....	21
3.3	Procedimento Cirúrgico.....	27
3.4	Análise Estatística.....	31
4.	RESULTADOS.....	33
4.1	Aspectos Clínicos e Demográficos.....	34
4.2	Procedimento Cirúrgico.....	39
4.3	Seguimento Clínico.....	41
4.3.1	Ocorrência de Trombo comparando os dois grupos estudados e fatores que interferem na evolução livre de trombo.....	43
4.3.2	Análise Laboratorial: Hematócrito, Função Hepática e Fatores de Coagulação.....	50
4.3.3	Aderência e Segurança.....	56
4.3.4	Velocidade de Fluxo pelo Tubo Extracardíaco.....	57
4.3.5	Alterações da Parede Interna do Tubo Extracardíaco.....	59
4.3.6	Tromboembolismo Pulmonar Subclínico.....	61
5	DISCUSSÃO.....	63
5.1	Ocorrência de trombo.....	66
5.2	Análise Laboratorial.....	68
5.3	Aderência e Segurança.....	69
5.4	Avaliação ecocardiográfica.....	72
5.5	Alteração na Parede Interna do Tubo.....	73
5.6	Tromboembolismo Pulmonar.....	74
6	CONCLUSÕES.....	76
7	ANEXOS.....	79
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95

Listas

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ACO	Anticoagulante Oral
RNI	Relação Normalizada Internacional
SHCE	Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo
VCS	Veia Cava Superior
APD	Artéria Pulmonar Direita
VCI	Veia Cava Inferior
PTFE	Politetrafluoretileno expandido
PAPm	Pressão Média em Artéria Pulmonar
TEP	Trombo Embolismo Pulmonar
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TP	Tronco Pulmonar
AP	Artéria Pulmonar
HT	Hematócrito
AST/TGO	Aspartato aminotransferase
ALT/TGP	Alanina aminotransferase
GGT	Gama glutamiltransferase
DTPA	Diethylene-triamine-pentaacetic acid
Tc	Tecnécio
PIOPED	Investigação Prospectiva do Diagnóstico de Embolismo Pulmonar
CEC	Circulação Extracorpórea
TCA	Tempo de coagulação ativada

VUE	Ventrículo Único tipo Esquerdo
VUD	Ventrículo Único tipo Direito
n	número de pacientes
DVEVE	Dupla Via de Entrada de Ventrículo Esquerdo
TGA	Transposição de Grandes Arterias
CIV	Comunicação Interventricular
DVSVD	Dupla Via de Saída de Ventrículo Direito
AP	Atresia Pulmonar
EP	Estenose Pulmonar
SIV	Septo Interventricular
EPIV	Estenose Pulmonar Infundíbulo Valvar
DVEVD	Dupla Via de Entrada de Ventrículo Direito
BP	Bandagem Pulmonar
BT	Blalock-Taussig
UFAP	Unifocalização das Artérias Pulmonares
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Figura 1.	Tipos de conexão atrioventricular univentricular.....	2
Figura 2.	Primeiro estágio.....	4
Figura 3.	Primeiro estágio para a SHCE.....	5
Figura 4.	Segundo estágio.....	6
Figura 5.	Último estágio: derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco.....	7
Figura 6.	Cascata de coagulação.....	13
Figura 7.	Protocolo de seguimento.....	24
Figura 8.	Fenestração.....	29
Figura 9.	SHUNT entre a veia cava inferior e o átrio direito.....	30
Figura 10.	Imagem ecocardiográfica do tubo extracardíaco com formação de autocontraste em seu interior.....	57
Figura 11.	Material hipotenuante depositado na parede do tubo extracardíaco, visibilizado pela Tomografia Contrastada de Tórax.....	59
Figura 12.	Cintilografia com imagem de tromboembolismo pulmonar.....	62

Tabela 1.	Distribuição das características gerais das crianças dos grupos AAS e ACO.....	35
Tabela 2.	Distribuição dos diagnósticos anatômicos quanto ao número de pacientes.....	36
Tabela 3.	Estadiamento cirúrgico quanto ao procedimento realizado previamente a derivação cavopulmonar total.....	37
Tabela 4.	Distribuição dos Antecedentes clínicos e laboratoriais obtidos no momento da inclusão das crianças dos grupos ACO e II AAS.....	38
Tabela 5.	Procedimento cirúrgico realizado na anastomose cavopulmonar total.....	40
Tabela 6.	Complicações clínicas no pós operatório.....	42
Tabela 7.	Distribuição da ocorrência de trombo entre as crianças dos grupos AAS e ACO, segundo momento de tempo.....	44
Tabela 8.	Distribuição dos resultados da tomografia das crianças dos grupos AAS e ACO.....	60
Tabela 9.	Distribuição da espessura do material depositado dos pacientes dos grupos AAS e ACO, nos momentos 4, 5 e 6.....	61

Gráfico 1.	Porcentagem de ocorrência de trombo de acordo com o Momento estudado em cada um dos grupos.....	45
Gráfico 2.	Tempo livre de trombo comparando o grupo em uso de AAS e ACO.....	47
Gráfico 3.	Tempo de evolução livre de trombo, comparando crianças operadas antes e após cinco anos de idade.....	47
Gráfico 4.	Tempo de evolução livre de trombo comparando ventrículo único tipo direito e esquerdo.....	48
Gráfico 5.	Tempo de evolução livre de trombo comparando PAPm no pré-operatório inferior a 18 mmHg e superior a 18 mmHg.....	48
Gráfico 6.	Tempo de evolução livre de trombo de pacientes fenestrados e não fenestrados.....	49
Gráfico 7.	Curva de tempo livre de trombo, segundo antecedente de ocorrência de trombo prévio.....	49
Gráfico 8.	Tempo livre de trombo, comparando pacientes com e sem disfunção ventricular no período pré-operatório.....	50
Gráfico 9.	Porcentagem de indivíduos com hematócrito superior a 45% em cada um dos grupos estudados, no momento I.....	51
Gráfico 10.	Porcentagem de indivíduos com nível sérico elevado das enzimas hepáticas no momento I, em cada um dos grupos estudados.....	52
Gráfico 11.	Porcentagem de indivíduos com redução no nível sérico de Proteína C da coagulação em cada um dos grupos, no momento I.....	53
Gráfico 12.	Influência do nível sérico reduzido de Proteína C da coagulação no pré-operatório, na evolução livre de trombo...	53
Gráfico 13.	Porcentagem de indivíduos com nível sérico de fator VII da coagulação alterado em cada um dos grupos, no momento I.....	54
Gráfico 14.	Evolução livre de trombo, segundo a alteração de fator VII da coagulação no período pré-operatório.....	55
Gráfico 15.	Porcentagem de indivíduos com nível sérico do fator VIII da coagulação alterado em cada um dos grupos, no momento I	55
Gráfico 16.	Curva de sobrevivência livre de trombo comparando pacientes com aumento de Fator VIII no pré-operatório.....	56
Gráfico 17.	Influência do fluxo lento de sangue pelo tubo extracardíaco com presença de autocontraste, na evolução livre de trombo	58

Resumo

Pessotti CFX. Estudo comparativo do uso do antiagregante plaquetário e anticoagulante oral na profilaxia de trombose em pacientes submetidos à operação cavopulmonar total com tubo extracardíaco: análise ecocardiográfica, angiotomográfica, cintilográfica, laboratorial e clínica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Estudo prospectivo e randomizado de 30 pacientes, submetidos a derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco. Os dados refletem o período de 2008 a 2011, com seguimento de dois anos, por meio de avaliação clínica, laboratorial, ecocardiográfica, angiotomográfica e cintilográfica. Neste estudo, procuramos comparar a eficácia do ácido acetil salicílico (AAS) e da Varfarina na profilaxia da trombose na população estudada. Para tanto, analisamos alterações nos fatores de coagulação (VII, VIII e Proteína C); ou nos dados clínicos que predispuessem a ocorrência de trombo no pós-operatório. Além disso, no pós-operatório, após a randomização (15 pacientes randomizados para receber Varfarina, Grupo I, e 15 pacientes randomizados para receber AAS, Grupo II), estudamos a interferência da fenestração na ocorrência de trombo; alterações hemodinâmicas que pudessem contribuir com a ocorrência de trombo (fluxo lento pelo tubo extracardíaco), por meio de ecocardiograma transesofágico realizado com até 10 dias de pós operatório, 3, 6, 12 e 24 meses de pós operatório. A presença do fenômeno tromboembólico era pesquisada, além dos ecocardiogramas acima citados, por meio de consultas clínicas realizadas com a mesma periodicidade e que avaliavam, ainda, efeitos colaterais ou complicações no uso de cada uma das drogas. Avaliamos também a viabilidade e aderência ao uso de cada uma delas. O seguimento contou igualmente com a realização de angiotomografia aos 6, 12 e 24 meses de pós-operatório para avaliação de alterações na parede interna do tubo, bem como trombos e cintilografia pulmonar, ventilação-perfusão para avaliar possível tromboembolismo pulmonar. Durante o seguimento, ocorreram dois óbitos, ambos no grupo em uso de Varfarina. Ao todo, durante os dois anos de seguimento, 33,3% dos pacientes apresentaram fenômeno tromboembólico. Sendo que, entre os paciente em uso de AAS, 46,7% apresentaram tal complicação e 20% entre os pacientes em uso de Varfarina ($p=0,121$). Com

relação a avaliação pré-operatória, a ocorrência prévia de trombo e baixos níveis de proteína C da coagulação foram os únicos fatores que influenciaram no tempo de sobrevida livre de trombo, com valores de p de 0,035 e 0,047 respectivamente. Ao final de dois anos de seguimento, na avaliação angiotomográfica, 35,7% dos pacientes em uso de AAS tinham material hiper-refringente depositado em tubo extracardíaco com espessura superior a 2mm (p= 0,082). Já na avaliação por cintilografia de ventilação-perfusão, dois pacientes apresentaram sinais de tromboembolismo pulmonar, ambos em uso de AAS (p=0,483), e um deles com evolução desfavorável do circuito tipo Fontan. Com relação a segurança e aderência ao tratamento, cinco pacientes tiveram dificuldade de aderência (só viabilizada por tratar-se de protocolo de estudo), entre eles, quatro em uso de Varfarina e apresentando INR variando de 1 a 6,4. Para comprovação numérica, com força estatística dos dados encontrados, uma força tarefa deve ocorrer para que se consiga um grupo maior de pacientes incluídos neste estudo. No entanto, a diferença entre os dois grupos na evolução livre de trombo nos dois primeiros anos de pós-operatório não pode, e nem deve, ser ignorada.

Descritores: Técnica de Fontan/efeitos adversos; Trombose/prevenção & controle; Tromboembolia/prevenção & controle; Varfarina/uso terapêutico; Aspirina/uso terapêutico; Estudos prospectivos.

Summary

Pessotti CFX. Comparative trial of the use of antiplatelet and oral anticoagulant in thrombosis prophylaxis in patients undergoing total cavopulmonary operation with extracardiac conduit: echocardiographic, tomographic, scintigraphic, clinical and laboratory analysis [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Prospective randomized trial of 30 patients who had undergone total cavopulmonary anastomosis via an extracardiac conduit. The data reflect the period between 2008 and 2011, with two-year follow-up, through clinical, laboratorial, echocardiographic, angiotomographic, and scintigraphic assessment. In this study, we aimed to compare the efficiency of ASA (Aspirin) and Warfarin in the preventive treatment of thrombosis in the studied population. For such, we've analyzed changes in coagulation factors (VII, VIII and Protein C) or in the clinical data which would predispose the occurrence of postoperative thrombus. Moreover, during postoperative care, after randomization (15 patients randomly selected to be treated with Warfarin, referred to as Group I, and 15 patients randomly selected to be treated with ASA, referred to as Group II), we also studied the influence of fenestration in the occurrence of thrombus; hemodynamic variations which could contribute to the occurrence of thrombus (slow blood flow in the extracardiac conduit), with postoperative transesophageal echocardiogram being performed within 10 days, and thereafter 3, 6, 12 and 24 months. Besides the echocardiograms aforementioned, the presence of thromboembolic events was sought after by clinical appointments taking place with the same frequency, which evaluated, apart from thromboembolism, side effects or complications from the usage of each of the drugs. We've also evaluated the compliance to and feasibility of each of them. Postoperative angiotomography was also performed during the follow-up, within 6, 12 and 24 months, for the evaluation of changes on the inside wall of the extracardiac conduit, as well as thrombi, and pulmonary ventilation/perfusion scintigraphy for assessment of pulmonary thromboembolism possibility. During the follow-up, two deaths were registered, both in the group being treated with Warfarin. Overall, in the two-year follow-up, 33,3% of the patients presented thromboembolic events. Among the group

being treated with ASA, 46,7% presented such complication, whereas in the group being treated with Warfarin, 20% had the same complication ($p=0,121$). Regarding the preoperative evaluation, prior occurrence of thrombus and low levels of coagulation factor Protein C were the only variables which influenced living time without thrombus, with p -values of 0,035 and 0,047. At the end of the two-year follow-up, in the angiotomographic evaluation, 35,7% of patients treated with ASA presented material accumulation inside the extracardiac conduit, with over 2mm of thickness ($p=0,082$). As for the ventilation/perfusion scintigraphy, two patients presented traces of pulmonary thromboembolism, both treated with ASA ($p=0,483$), one of whom with unfavorable development of the Fontan circuit. Concerning safety and compliance to the treatment, five patients had difficulty to comply with the treatment (only viable for its trial nature), among those, four under treatment with Warfarin and presenting INR values ranging from 1 to 6,4. For quantitative verification, providing statistic value to the data, an effort must be made for a larger number of patients to be gathered and tried with this treatment. However, the difference in results concerning thrombus-free recovery between the two groups during the two years following surgery cannot, and must not, be ignored.

Descriptors: Fontan procedure/adverse effects; Thrombosis/prevention & control; Thromboembolism/prevention & control; Warfarin/therapeutic use; Aspirin/therapeutic use; Prospective studies.

1. Introdução

Os corações univentriculares correspondem a um grupo de cardiopatias congênitas com diferentes combinações anatômicas, que culminam em uma característica comum: um único ventrículo responde pela circulação sistêmica e pulmonar. Na maioria dos casos é possível caracterizar a presença de dois ventrículos distintos - direito e esquerdo - sendo um deles hipoplásico e chamado rudimentar e o outro, bem formado, chamado câmara principal, conforme exemplificado na figura abaixo (Figura 1).

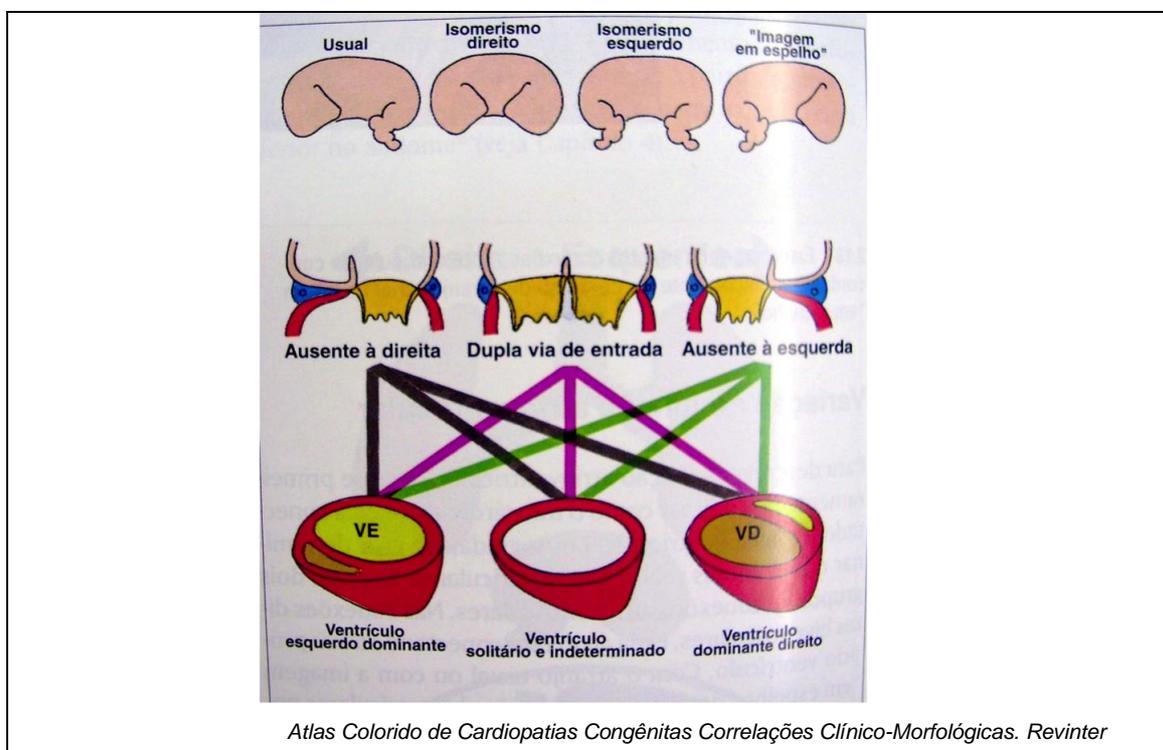


Figura 1 – Tipos de conexão atrioventricular univentricular

Esquema mostrando os três tipos de conexão atrioventricular univentricular e possíveis combinações da morfologia atrial e ventricular

Entre as formas anatômicas mais comuns está a Atresia Tricúspide, em suas diferentes apresentações, responsável por 0,3-5,3% das cardiopatias congênitas, presente em aproximadamente 0,6 de cada 10.000 nascidos vivos¹. Outra apresentação de ventrículo esquerdo dominante é a Atresia Pulmonar com septo interventricular íntegro, que representa cerca de 1% das

cardiopatias congênitas, ocorrendo em cerca de 0,7 de cada 10.000 nascidos vivos². No que diz respeito ao ventrículo direito dominante, a principal representação anatômica fica por conta da Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo (SHCE), que representa cerca de 3,8% das cardiopatias congênitas³, presente em aproximadamente 1,8 a 3,65 de cada 10.000 nascidos vivos^{3,4}.

A história natural dos corações univentriculares é bastante desfavorável, com 64% de mortalidade dos pacientes portadores deste tipo de lesão durante a infância, sendo 50% no período neonatal⁵.

O quadro clínico normalmente se manifesta nas primeiras semanas de vida e varia de acordo com a relação entre o fluxo pulmonar e o fluxo sistêmico (Qp/Qs). Quando o fluxo pulmonar supera de maneira significativa o fluxo sistêmico, predomina o quadro de insuficiência cardíaca e, de forma oposta, quando há hipofluxo pulmonar, predomina sinais clínicos de hipoxemia. Nos casos em que se indica o tratamento cirúrgico, este é habitualmente realizado de forma estadiada; iniciam-se as intervenções desde o período neonatal, culminando com a realização da operação cavopulmonar total, como estágio final.

A partir do diagnóstico no período neonatal, diferentes estratégias cirúrgicas podem ser adotadas, de acordo com o achado anatômico e fisiopatológico. No caso da necessidade de intervenção cirúrgica imediata, operações paliativas podem ser realizadas: anastomose de Blalock-Taussig⁶ (BT) modificado (Figura 2A-B), nos casos de hipofluxo pulmonar (canal arterial dependente), com sintomas de hipoxemia; e bandagem do tronco pulmonar (Figura 2B), empregada nos casos de hiperfluxo pulmonar, com sintomas de insuficiência cardíaca de difícil controle clínico.

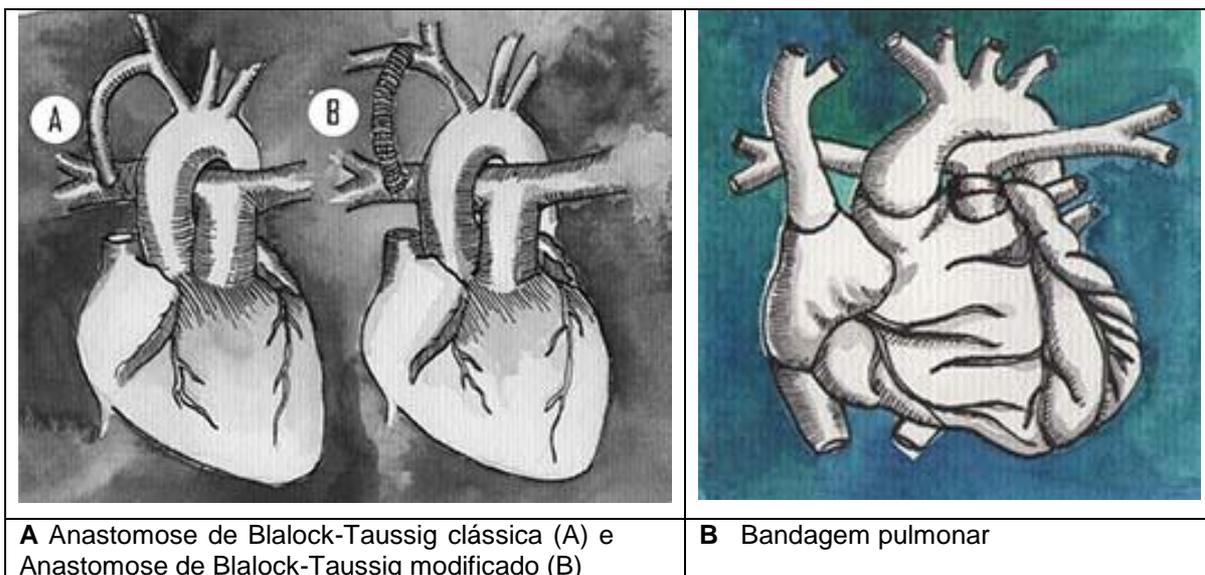


Figura 2 – Primeiro estágio

No caso da SHCE, o tratamento estadiado é realizado através de diferentes estratégias cirúrgicas, dependendo de aspectos anatômicos e da preferência de cada serviço. Em uma das técnicas, conhecida por operação de Norwood⁷, clássica ou a modificada por Sano⁵, se realiza a reconstrução do arco aórtico, ligadura do canal arterial e preservação do fluxo pulmonar através de BT ou tubo entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar, respectivamente na operação clássica e modificada por Sano. Outra opção introduzida mais recentemente, em 1993⁸, é um procedimento híbrido, no qual é colocado um *stent* no canal arterial, por via hemodinâmica, e realizada bandagem cirúrgica seletiva das artérias pulmonares direita e esquerda. Na Figura 3 abaixo, está exemplificada a operação de Norwood –Sano (3 A) e o procedimento híbrido (3B) para a SHCE.

Na sequência de tratamento, a operação de Glenn⁹ (Figura 4), com anastomose da veia cava superior com a artéria pulmonar direita, é a operação habitualmente utilizada, em crianças com idade superior a 4 meses¹⁰. Nos

casos de Síndrome de Hipoplasia de Coração Esquerdo em que se optou pelo procedimento híbrido, a operação de Norwood é realizada neste mesmo tempo cirúrgico: o segundo estágio.

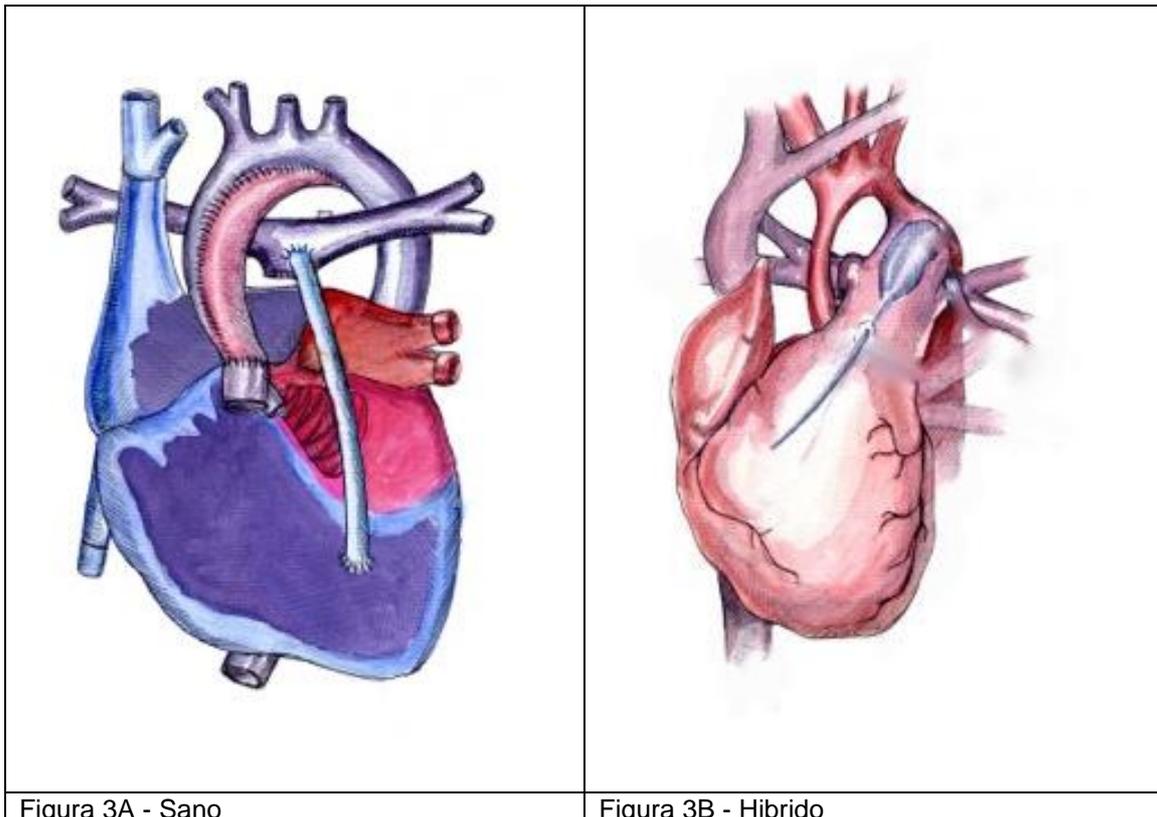


Figura 3 – Primeiro estágio para a SHCE

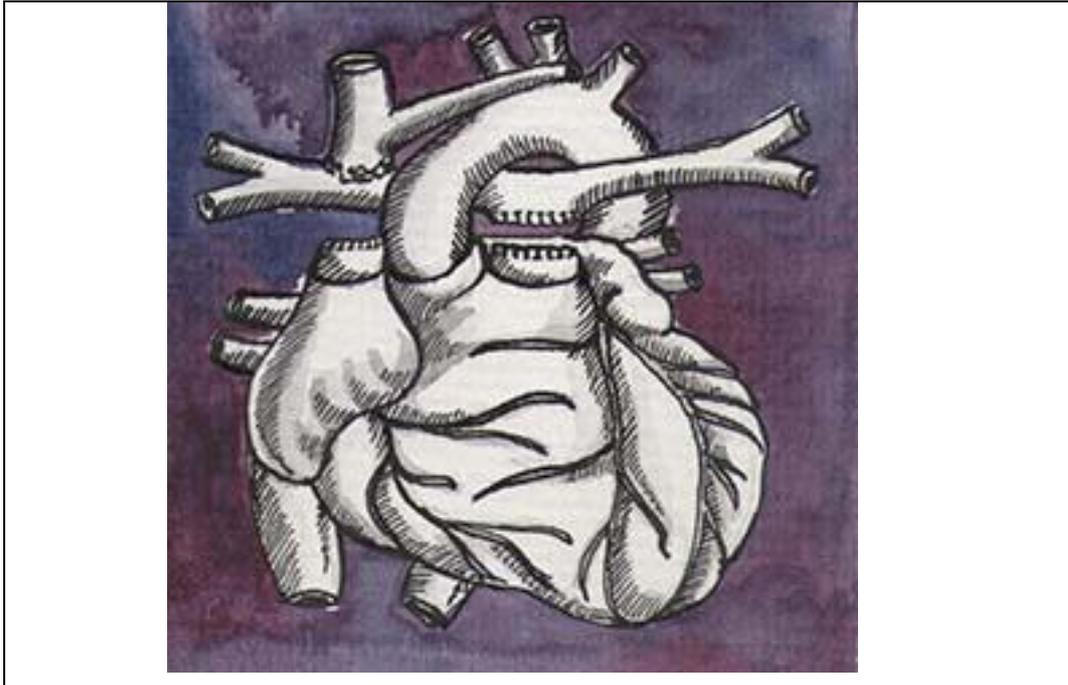


Figura 4 – Segundo estágio
Anastomose de Glenn bidirecional

Como estágio final, havendo adequada indicação e condição clínica favorável, preconiza-se a operação tipo cavopulmonar total, realizada como túnel intracardíaco, ou através de conexão extracardíaca com tubo interposto entre a veia cava inferior e a artéria pulmonar direita (APD). A conexão cavopulmonar total resulta na separação do retorno venoso sistêmico e pulmonar e no alívio da sobrecarga volumétrica do ventrículo sistêmico (Figura 5).

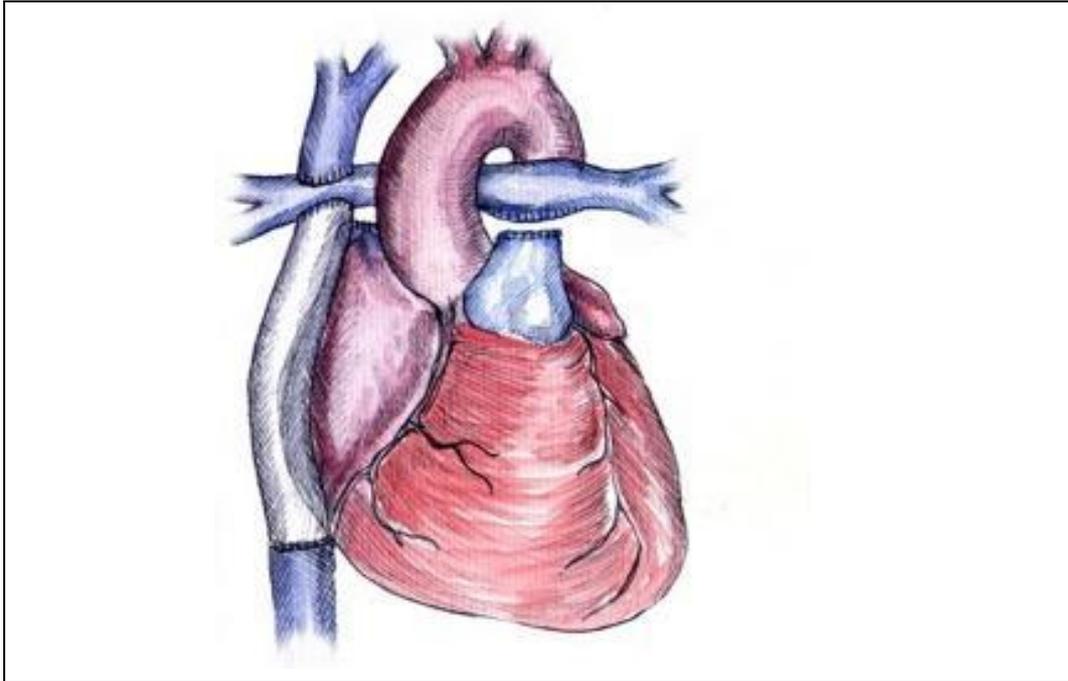


Figura 5 – Último estágio: derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco
Cavopulmonar Total com Tubo Extracardíaco

1.1 Evolução do tratamento cirúrgico

Em 1968, Fontan realizou a primeira operação utilizando o conceito de anastomose, ou conexão cavopulmonar em paciente portador de atresia tricúspide. O conceito da operação descrita por Fontan consistia na conexão da cavidade atrial direita com a circulação pulmonar¹¹. Antes da operação de Fontan, 90% das crianças morriam antes de completar um ano de vida¹².

Quando, em 1971, Fontan realizou a descrição inicial, estabeleceu critérios de seleção para os pacientes portadores de atresia tricúspide que seriam submetidos à cirurgia, conhecidos como “critérios de Choussat”¹³:

- 1) Idade à operação: 4 a 15 anos
- 2) Ritmo Sinusal
- 3) Conexão venosa sistêmica normal

- 4) Átrio direito de tamanho normal
- 5) Pressão média em artéria pulmonar inferior ou igual a 15 mmHg
- 6) Resistência arterial pulmonar inferior a 4 unidades Wood/m².
- 7) Relação entre diâmetros de tronco pulmonar (TP)/aorta (Ao) superior a 0,75.
- 8) Fração de ejeção de ventrículo esquerdo superior a 60%.
- 9) Ausência de insuficiência mitral
- 10) Ausência de distorções das artérias pulmonares.

A técnica, que consiste em conexão átriopulmonar, elevou a sobrevida para 12 anos em 83% dos casos¹¹.

Após estudos seriados, em 1988, Marc de Leval¹⁴ desenvolveu e descreveu a conexão cavopulmonar total com túnel lateral intracardiaco, que consta da realização de anastomose término-lateral entre a veia cava superior (VCS) e a APD, além de túnel intra-atrial confeccionado com a parede posterior do átrio direito e material protético. Desta maneira, o sangue era derivado da veia cava inferior para a porção cardíaca da VCS e APD. Foi aceita e utilizada como opção por muitos grupos cirúrgicos, já que proporciona características hemodinâmicas melhores do que a técnica anteriormente utilizada, mostrando sobrevida de 91% em dez anos, segundo publicação recente em artigo de revisão¹².

Em 1990, houve um novo marco na evolução da operação de Fontan, quando Marcelleti¹⁵, descreveu a conexão cavopulmonar total extracardiaca, por meio de interposição de enxerto tubular conectando a veia cava inferior (VCI) à APD, combinado à anastomose de Glenn bidirecional, previamente

realizada. A técnica foi inicialmente proposta para pacientes com anomalia complexa da valva atrioventricular ou do retorno venoso pulmonar ou sistêmico. Dentre as justificativas para tal mudança de técnica cirúrgica, consta a possibilidade de ser realizada sem isquemia miocárdica, incisões cardíacas e sem o emprego de circulação extracorpórea, minimizando complicações como arritmias e baixo débito cardíaco.

Desde então, pequenas alterações foram propostas buscando otimizar os resultados cirúrgicos e a evolução tardia, tais como o uso de tubo extracardíaco de pericárdio autólogo (Gundry, 1997)¹⁶ e a criação de fenestração¹⁷: pequena comunicação de 4 a 6 mm entre o tubo extracardíaco e o átrio direito. Essas propostas geraram discussões e divergências na aceitação, desde sua descrição, até os dias atuais.

Atualmente, a tendência da maioria dos serviços de cirurgia cardiovascular pediátrica é a utilização da técnica de conexão cavopulmonar total com tubo extracardíaco, que permitiu ampliar a indicação, excluindo e alterando alguns dos critérios propostos por Choussat e Fontan, descritos acima. Sendo assim, consideramos hoje a melhor indicação para a derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco:

1. Conexão venosa sistêmica normal
2. Pressão média em artéria pulmonar inferior ou igual a 18 mmHg
3. Resistência arterial pulmonar inferior a 4 unidades Wood/m².
4. Fração de ejeção do ventrículo único superior a 60%.
5. Ausência de insuficiência da valva atrioventricular comunicada ao ventrículo único

6. Ausência de distorções graves, não tratáveis, das artérias pulmonares.

Diferentes tipos de tubo podem ser utilizados, sendo o tubo de politetrafluoretileno expandido (PTFE), de pericárdio bovino ou homoenxerto¹⁸ os mais comuns.

Tem-se evidenciado, com o emprego da técnica de tubo extracardíaco, uma redução da mortalidade de 25 a 30% para menos de 5% em estudos atuais¹⁹. Em publicação recente, Robbers-Visser²⁰ avaliou os resultados de pacientes submetidos a conexão cavopulmonar total, de maneira estadiada, comparando 102 pacientes em que foi realizado o túnel intra-atrial lateral. No total, 107 pacientes foram submetidos à técnica de tubo extracardíaco. Neste estudo ele mostra que a principal diferença encontra-se na ocorrência de arritmias, mais freqüente no grupo submetido ao túnel intra-atrial lateral.

1.2 Considerações atuais

Os principais fatores que ainda determinam a morbimortalidade no pós-operatório tardio da derivação cavopulmonar total são os derrames pleurais de difícil controle, arritmias, eventos tromboembólicos, enteropatia perdedora de proteína e disfunção ventricular^{21,22}.

O uso da técnica com tubo extracardíaco, em comparação com outras modificações da operação de Fontan mostrou menores complicações com relação à obstrução ao fluxo, ocorrência de cianose por *shunt* direita-esquerda e arritmias. Por outro lado, a ocorrência de tromboembolismo não mostrou diferença com relação a relatos anteriores, sugerindo que tal evento estaria

mais fortemente relacionado a condições hemodinâmicas menos favoráveis e coagulopatias, do que ao uso do tubo propriamente dito²³.

A ocorrência de fenômenos tromboembólicos na evolução pós-operatória da operação de Fontan pode chegar a 20%. Em metanálise publicada recentemente²³, a incidência de tromboembolismo encontrada variou de 3 a 20%, com diferenças relacionadas à técnica cirúrgica, população considerada e acurácia dos métodos de imagem. A manifestação pode se dar pela formação de trombo venoso, arterial ou intracardíaco, evoluindo para óbito em cerca de 25% dos pacientes, mesmo quando instituído tratamento específico imediato^{21,22,25-27}.

Deve ser considerada ainda a possibilidade de um tromboembolismo assintomático, que mostra-se como uma realidade, com evidências descritas de ocorrência do tromboembolismo pulmonar silencioso em 17% de pacientes adultos, submetidos à operação de Fontan²⁸. Tal fato pode comprometer a evolução clínica destes pacientes, uma vez que o circuito do tipo Fontan depende de baixa resistência vascular pulmonar e, sendo assim, pequenas tromboes recorrentes, com ou sem embolização para os pulmões, aumenta a resistência vascular pulmonar e contribui para a falência tardia do circuito.

A etiologia de complicações trombóticas em pacientes submetidos a operação tipo Fontan é multifatorial.

Relatos de literatura suportam a hipótese de que outros fatores, além de estase venosa e baixa velocidade de fluxo, contribuem para a formação do trombo. Entre eles, estaria alterações de fatores de coagulação, tais como: proteína S, proteína C, antitrombina III, fator VII e VIII.

Esses fatores interagem na cascata de coagulação conforme ilustrado na Figura 6. O fator VII age na via extrínseca, participando da ativação do fator X; o fator VIII, pela via intrínseca, associado ao fator IX ativado e fosfolípidos plaquetários, participa também da ativação do fator X. Já a proteína C é um anticoagulante natural, vitamina K-dependente e sintetizada no fígado, que age por meio da degradação dos fatores V e VIII ativados, tendo a Proteína S como cofator desta reação.

Baseados nos achados de desbalanço entre estes fatores pró e anticoagulantes, muitos estudos sugerem que estes pacientes mantenham um estado de resistência a anticoagulação, ou hipercoagulabilidade^{23,30,31,32}.

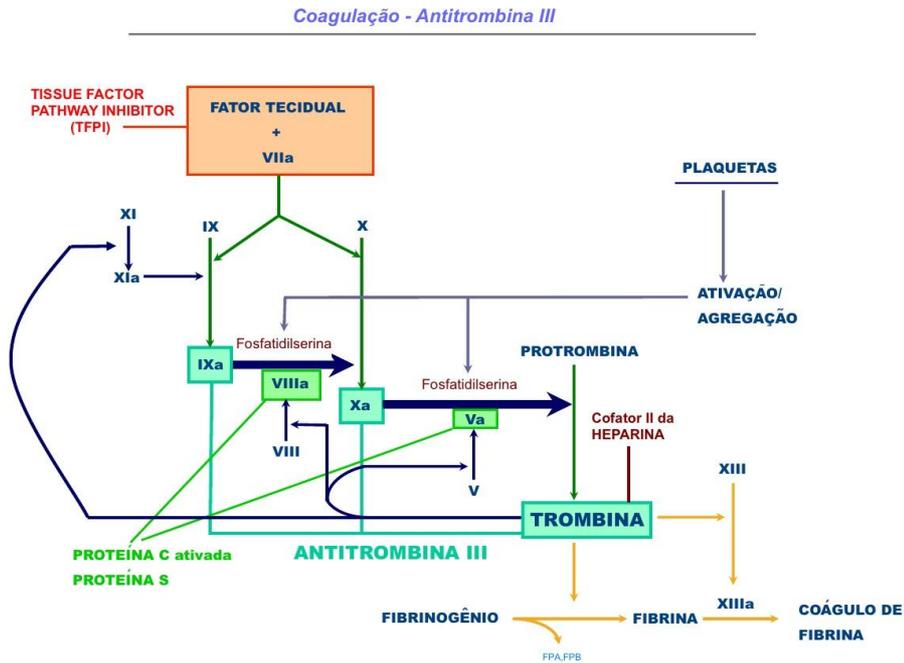


Figura 6 – Cascata de coagulação

VIIa – Fator VII da coagulação ativado. **XI**- Fator XI da coagulação. **XIa** – Fator XI ativado da coagulação. **IX**- fator IX da coagulação. **IXa** – Fator IX ativado da coagulação. **VIII** – Fator VIII da coagulação. **VIIIa** – Fator VIII ativado da coagulação. **X** – Fator X da coagulação. **Xa** - Fator X ativado da coagulação. **V**- Fator V da coagulação. **Va**- Fator V ativado da coagulação. **XIII**- Fator XIII da coagulação. **XIIIa**- Fator XIII ativado da coagulação.

O desbalanço entre fatores pró e anticoagulantes que pré dispõe à trombose, tanto no que diz respeito à síntese hepática, como à atividade das proteínas de coagulação, parecem ser conseqüência do estado hemodinâmico do circuito de Fontan; na medida em que fatores pré-operatórios, como a saturação de oxigênio ventricular, nas veias pulmonares e Aorta interferem na atividade do fator VII e VIII no pós-operatório, e de maneira semelhante, a pressão diastólica final do ventrículo único e a pressão do sistema venoso no pós-operatório interferem na concentração do fator VII e antitrombina III^{33,34}.

Não há, até o momento, um consenso na literatura mundial a respeito da melhor droga na prevenção da formação de trombo no paciente em pós-operatório da derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco.

As drogas habitualmente utilizadas são:

1. O ácido acetil salicílico (AAS), que é um antiagregante plaquetário e sua ação consiste em bloquear a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. O tromboxano A2 atua nas plaquetas, tornando-as pegajosas, aderindo a outras plaquetas, formando o tampão plaquetário.
2. A Varfarina que é um anticoagulante oral (ACO). Trata-se de um anticoagulante sintético, que age como antagonista da vitamina K na produção dos fatores de coagulação II, VII, IX e X pelo fígado.

Um único relato na literatura mundial, randomizado e prospectivo, multicêntrico³⁵, foi publicado recentemente (após o início deste estudo) com seguimento dos pacientes submetidos à operação cavopulmonar total; acompanhando a evolução pós-operatória e comparando estas duas drogas na ocorrência de trombos.

Na prática diária, o uso de varfarina na criança pode ser de difícil manejo conforme publicado por Streif³⁶ em 1999, que mostrou dificuldade no manejo da anticoagulação pela varfarina em crianças com idade inferior a seis anos. Tal dificuldade consiste na necessidade de doses maiores para atingir INR desejado, tempo prolongado de associação de heparina e varfarina até

que o INR entre na faixa desejada, e necessidade de dosagens mais frequentes de INR e ajustes frequentes de dose.

Levando em conta o número crescente de pacientes submetidos a derivação cavopulmonar total, a alta incidência do tromboembolismo neste grupo de pacientes, a carência de estudo randomizado que acompanhe prospectivamente esta população, buscando a melhor maneira de prevenir a trombose, e a dificuldade do manejo da criança em uso de varfarina, nos sentimos estimulados a realizar este estudo. Nele, procuramos comparar a ocorrência de trombo em dois grupos, sendo um em uso de AAS e o outro em uso de varfarina. Além disso buscamos avaliar fatores pré, peri e pós-operatórios que possam interferir em tal ocorrência; entre eles: pressão média de artéria pulmonar, fatores de coagulação, idade da cirurgia, fenestração do tubo extracardíaco, velocidade de fluxo pelo tubo, e alterações na parede interna do mesmo.

2. Objetivos

2.1 Objetivos primários

1. Comparar a eficácia do uso do anticoagulante oral (Varfarina), e do antiagregante plaquetário (AAS), na profilaxia de trombose e fenômenos tromboembólicos, no pós-operatório da operação cavopulmonar total com tubo extracardíaco.
2. Identificar eventuais alterações laboratoriais: hematócrito, função hepática e fatores de coagulação; nos períodos pré e pós-operatórios.
3. Identificar e comparar a viabilidade dos diferentes tratamentos, quanto a aspectos clínicos, adesão, segurança e implicações sociais.

2.2 Objetivos secundários

1. Identificar alterações de fluxo pelo tubo extracardíaco, em crianças em pós-operatório da derivação cavopulmonar total, avaliando a ocorrência de fluxo lento e/ou autocontraste, por meio de estudo ecocardiográfico seriado.
2. Identificar alterações na parede interna do tubo extracardíaco, por meio de exames seriados ecocardiográficos e angiotomográficos.
3. Identificar a ocorrência de tromboembolismo pulmonar (TEP) subclínico por meio da cintilografia ventilação/perfusão pulmonar.

3. Casuística e Métodos

O Projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio, e teve a ciência da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – CAPPesq.

3.1 Seleção e Inclusão de Pacientes

Trata-se de estudo prospectivo e randomizado, com seguimento pós-operatório de 2 anos, com inclusão de 30 pacientes. As operações foram realizadas no Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, no período entre 2008 e 2011. O seguimento pós-operatório foi realizado no setor ambulatorial da mesma instituição, com consultas e avaliações realizadas pela investigadora, nos períodos pré-determinados pelo protocolo de pesquisa, e mantendo o seguimento habitual da instituição de consultas trimestrais.

Os exames laboratoriais e de imagem também foram realizados nas unidades específicas da mesma instituição. Os exames foram realizados nos momentos determinados pelo protocolo de seguimento, e, também, sempre que se fez necessário pela condição e evolução clínica.

Foram critérios de inclusão:

1. Crianças portadoras de coração com morfologia univentricular, em programação estadiada, para a cirurgia de derivação cavopulmonar total.

Foram critérios de exclusão:

1. Algum aspecto de caráter anatômico ou angiográfico, que contraindicasse a operação cavopulmonar, entre eles:
 - a. Fração de ejeção do ventrículo principal inferior a 60%, ou disfunção importante da valva átrio-ventricular relacionada ao ventrículo predominante.
 - b. Alteração anatômica grave, não tratável, do retorno venoso pulmonar
 - c. Anatomia da árvore pulmonar severamente desfavorável.
2. Impossibilidade de realizar o acompanhamento ambulatorial;
3. Qualquer condição clínica que impedisse a randomização, como por exemplo qualquer indicação de que o paciente usasse necessariamente uma das duas drogas avaliadas, ou contra-indicação no uso de uma delas.
4. Recusa do responsável legal, em assinar o Termo de Consentimento Pós-Informação

A idade no momento da operação não foi considerada como fator de indicação ou contra indicação, sendo operadas crianças de diferentes idades.

As crianças foram, dentro do protocolo de rotina da instituição, submetidas a estudo hemodinâmico pré-operatório, com cateterismo cardíaco e medidas de pressão média de artéria pulmonar (PAPm).

3.2 Avaliação e Seguimento

Uma vez admitido em nosso Serviço, o paciente era submetido ao Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Colorido, Eletrocardiograma e Cateterismo Cardíaco, conforme rotina da Instituição; sendo elegível para a realização da derivação cavopulmonar total, os pais eram abordados para orientações sobre a realização do estudo, devidas explicações, e era então entregue o Termo de Consentimento pós-informação (Anexo 1), para leitura, esclarecimento de dúvidas, e livre decisão sobre a participação ou não no estudo. Era sempre esclarecido que a recusa não alteraria em nada o tratamento oferecido.

Após concordância dos mesmos em participar do estudo, assinado o termo de consentimento pós-informação, o paciente era randomizado como Grupo I ou Grupo II, seguindo lista de randomização gerada por programa específico por meio do site "*Randomization.com*".

A partir deste momento, a criança era submetida a avaliação das características demográficas e clínicas, constando de história e exame físico e, então, avaliada conforme previsto pelo protocolo de estudo (Figura 7). Os dados eram registrados em uma ficha de avaliação e seguimento (Anexo 2), conforme consta no item "Momento I" (pré-operatório) do documento. Dependendo do grupo alocado pela randomização, o paciente era programado para receber o ACO Varfarina (Grupo I), na dose inicial de 0,1 mg/kg/dia; ou o antiagregante plaquetário AAS (Grupo II), na dose de 10 mg/kg/dia (dose máxima de 100 mg/dia). Ambos eram iniciados no momento em que o paciente tinha condição de receber medicação oral, sendo que até então, ficava em uso

de heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina) subcutânea na dose de 1mg/kg/dia, uma vez ao dia. Nos casos randomizados para uso de ACO, os pacientes eram mantidos em uso de heparina subcutânea, até o INR entrar na faixa desejada de 2 a 3.

A partir de então, o paciente era seguido conforme protocolo de seguimento (Figura 7) em avaliações denominadas:

- Momento II: pós-operatório imediato (considerado até 10 dias após a cirurgia) em que era realizada avaliação clínica (registrada a técnica cirúrgica, intercorrências peri e pós-operatórias), laboratorial (tempo de protrombina(TP) atividade de protrombina (AP) e Relação Normalizada Internacional (RNI), ecocardiograma transesofágico, e eletrocardiograma.
- Momento III: realizado com três meses de pós-operatório, com avaliação clínica (possíveis intercorrências no período, como sangramentos, dificuldade e aderência ao uso da medicação, dificuldade em comparecer ao seguimento) e exame físico detalhado em busca de sinais de mau funcionamento do circuito tipo Fontan; avaliação laboratorial (TP/AP/INR, Hemoglobina (Hb), Hematócrito (Ht), aspartato aminotransferase (TGO/AST), alanina aminotransferase (ALT/TGP), gama glutamiltransferase (gama GT), Fatores de coagulação VII, VIII e proteína C); eletrocardiograma e ecocardiograma transesofágico.
- Momento IV: realizado com seis meses de pós-operatório. Idêntico ao anterior, acrescido da Angiotomografia de tórax.

- Momento V: realizado com doze meses de pós operatório. Idêntico ao anterior, acrescido agora, da cintilografia pulmonar ventilação-perfusão.
- Momento VI: última avaliação, realizada aos vinte e quatro meses de pós operatório, constando dos mesmos itens de avaliação do momento V.

Em cada momento de avaliação, o paciente em uso de AAS tinha sua dose inalterada e o paciente em uso de ACO, tinha sua dose de medicação ajustada de acordo com o resultado do RNI, visando mante-lo na faixa de 2 a 3. Nos casos de RNI inferior a 2, a dose foi aumentada em 30% e o RNI reavaliado no período de 5 dias. Nos casos de RNI superior a 4, o uso da medicação era suspenso por até 48 horas, e a seguir reintroduzido com a dose reduzida em 30%, com novo controle em 5 dias.

<p>Momento 1</p> <p>Avaliação pré-operatória:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecocardiograma - Eletrocardiograma - Cateterismo cardíaco - Dosagem de enzimas hepáticas - Dosagem de TP/AP (RNI) - Dosagem de Ht - Dosagem de fatores de coagulação: <ul style="list-style-type: none"> • Fator VII • Fator VIII • Proteína C da Coagulação 	<p>Momento 2</p> <p>Avaliação no pós-operatório imediato: (até o décimo dia de pós-operatório)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Técnica cirúrgica - Evolução pós-operatória e intercorrências - Ecocardiograma transesofágico - Eletrocardiograma - Dosagem de TP/AP (RNI)
<p>Momento 3</p> <p>3º mês de pós-operatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolução e intercorrências clínicas - Eletrocardiograma - Ecocardiograma transesofágico - Dosagem TP/AP (RNI) - Dosagem de Ht - Dosagem de enzimas hepáticas - Dosagem de fatores de coagulação: <ul style="list-style-type: none"> - Proteína C da Coagulação - Fator VII - Fator VIII 	<p>Momento 4</p> <p>6º mês de pós-operatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolução e intercorrências clínicas - Eletrocardiograma - Ecocardiograma transesofágico - Dosagem TP/AP (RNI) - Dosagem de Ht - Dosagem de enzimas hepáticas - Dosagem de fatores de coagulação: <ul style="list-style-type: none"> - Proteína C da Coagulação - Fator VII - Fator VIII - Angiotomografia de Tórax
<p>Momento 5</p> <p>12º mês de pós-operatório</p> <p>Evolução e intercorrências clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eletrocardiograma - Ecocardiograma transesofágico - Dosagem TP/AP (RNI) - Dosagem de Ht - Dosagem de enzimas hepáticas - Dosagem de fatores de coagulação: <ul style="list-style-type: none"> - Proteína C da Coagulação - Fator VII - Fator VIII - Angiotomografia de Tórax - Cintilografia Pulmonar ventilação/perfusão 	<p>Momento 6</p> <p>24º mês de pós-operatório</p> <p>Evolução e intercorrências clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eletrocardiograma - Ecocardiograma transesofágico - Dosagem TP/AP (RNI) - Dosagem de Ht - Dosagem de enzimas hepáticas - Dosagem de fatores de coagulação: <ul style="list-style-type: none"> - Proteína C da Coagulação - Fator VII - Fator VIII - Angiotomografia de Tórax - Cintilografia Pulmonar ventilação/perfusão

Figura 7 – Protocolo de seguimento dos pacientes, conforme o momento de avaliação
TP: tempo de protrombina; AP: atividade de protrombina; Ht: Hematócrito; RNI: Relação Normalizada Internacional

A coleta de amostra sanguínea foi realizada por punção periférica, por funcionário do laboratório de análises clínicas da Instituição, em todos os estágios da avaliação. A metodologia de avaliação da amostra consiste em Método Coagulométrico para dosagem de Fator VII, VIII e TP/AP/RNI, Método Funcional para dosagem de Proteína C da coagulação e Método de Química Seca na dosagem de AST, ALT E GGT.

O ecocardiograma pré-operatório foi realizado por via transtorácica, bidimensional, com doppler colorido e os exames pós-operatórios por via transesofágica, aparelho IE 33 Philips (Bathel-Andover), com sonda pediátrica em menores 20Kg e sonda adulto em crianças com peso maior ou igual a 20 Kg, por examinador único. A avaliação do tubo foi realizada em corte longitudinal e transversal, com avaliação do fluxo por mapeamento de fluxo em cores, e ao Doppler, sendo o trombo avaliado pelo método bidimensional. A função sistólica ventricular foi realizada por análise subjetiva e função diastólica ventricular, por traçado de doppler da veia pulmonar.

A angiotomografia foi realizada por dois examinadores médicos radiologistas, sendo as primeiras em tomógrafo SOMATION Sensation 64 da marca Siemens, e as demais pelo aparelho SOMATION Definition Flash da mesma marca; a troca de aparelho foi opção da instituição. Foi aplicado contraste iodado endovenoso, na dose de 1,5 ml/kg de peso, e realizada única aquisição durante apneia; dois minutos após a injeção do contraste, sem sincronização com o eletrocardiograma.

A cintilografia, ventilação/perfusão, foi realizada após um e dois anos de pós-operatório; tendo sua importância marcada pela alta sensibilidade para o TEP. A cintilografia pulmonar de perfusão é bastante sensível para o diagnóstico de TEP, mas não é específica, uma vez que outras condições clínicas podem causar diminuição da perfusão sanguínea pulmonar. Estudamos também a ventilação ou inalação pulmonar, para elevar a especificidade da cintilografia de perfusão no diagnóstico de TEP. Os exames de cintilografia pulmonar foram realizados com câmara à cintilação com dois

detectores, equipada com colimador de baixa energia, canais paralelos e alta resolução.

Os exames de inalação pulmonar foram realizados com sistema de radioaerosol fechado, para evitar contaminação do ar ambiente, empregando-se DTPA-Tc99m. As crianças foram orientadas a respirar em sistema fechado, com treinamento prévio com solução fisiológica. As imagens foram realizadas após 10 minutos de inalação contínua, quando se espera que 10% da dose inserida no sistema seja absorvida no espaço alveolar dos pulmões. As imagens planas foram realizadas com matriz 128 x 128, adquirindo-se 350.000 contagens por projeção. As projeções foram realizadas nas incidências anterior, posterior, oblíquas anteriores e posteriores e laterais de tórax.

Os estudos de perfusão foram realizados com o mesmo equipamento, com administração intravenosa de macroagregado de albumina, marcado com Tc99m. As crianças realizaram manobra de expiração forçada (Valsalva). A dose foi de 2-3 mCi, com número de partículas não superior à 500.000. Em caso de sinal clínico de cianose, o número de partículas foi reduzida para o máximo de 100.000. As imagens foram adquiridas nas mesmas projeções do estudo inalatório, acumulando-se 1000k contagens por projeção.

Os critérios de interpretação seguiram esquema de padronização do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírio (Hcor), conforme *guidelines* estabelecido pelo PLODED. A dose de exposição para as crianças foi de aproximadamente 1 mSv por procedimento.

Os dados foram registrados em uma ficha de seguimento (Anexo II), sendo computados e analisados periodicamente.

Durante o acompanhamento, quando identificada a presença de trombo ou de fenômeno tromboembólico em pacientes em uso de AAS estes foram submetidos a tratamento específico. Foi realizada heparinização endovenosa e posterior anticoagulação e consequente término de seu seguimento, dentro do protocolo de avaliação.

Os pacientes foram informados, juntamente com seus responsáveis legais, sobre a realização do estudo, importância e objetivos, além dos procedimentos a serem realizados e riscos eventuais; documentados em um **“Termo de Consentimento Pós-Informação”** (Anexo I e III) que foi assinado pelo responsável legal declarando concordância na participação do estudo.

3.3 Procedimento Cirúrgico

Quanto ao procedimento cirúrgico propriamente dito, todas as crianças foram submetidas a derivação cavopulmonar total com tubo extracardiaco, que consiste em:

1. Monitorização por meio de Eletrocardiograma, dois oxímetros de pulso, punção de artéria periférica para monitorização contínua da pressão arterial invasiva, punção de veia central para instalação de cateter de duplo lúmen, sondagem vesical de demora e instalação de placas de desfibrilador externo.
2. Antissepsia e colocação de campos estéreis.
3. Esternotomia mediana por planos sobre a incisão prévia, lise de aderências.

4. Nos casos em que houve necessidade de instalação de circuito de circulação extracorpórea (CEC) foi realizada a heparinização plena (5mg/kg de peso corpóreo), mantendo o tempo de coagulação ativada (TCA) superior a 400 segundos. Canuladas as veias cavas superior e inferior e Aorta ascendente e instalação de circuito de CEC em normotermia. Nos casos em que foi necessário corrigir defeito intracardíaco ou atrioseptostomia, foi optado por hipotermia leve a moderada (30° C) e cardioplegia sanguínea, com 20ml/kg de peso corpóreo, repetidos a cada trinta minutos, conforme necessário.
5. Anastomose do tubo de politetrafluoretileno expandido (PTFE), Goretex, de 16 a 20 mm, à face inferior da artéria pulmonar direita. A outra extremidade do tubo foi anastomosada na veia cava inferior, após secção de sua inserção no átrio direito, realizando sutura contínua na parede do átrio direito, no local onde a veia cava inferior foi desinserida.
6. Sempre quando havia a presença de via de saída aberta para a artéria pulmonar ou *shunt* sistêmico-pulmonar, do tipo Blalock-Taussig, estes foram seccionados e suturados.
7. Nos casos em que houve necessidade de fenestração do tubo, foi realizada uma anastomose da face lateral deste à face lateral direita do átrio direito (anastomose látero-lateral) de modo a criar um *shunt* de aproximadamente 4-5 mm de diâmetro – **Figura 8.**

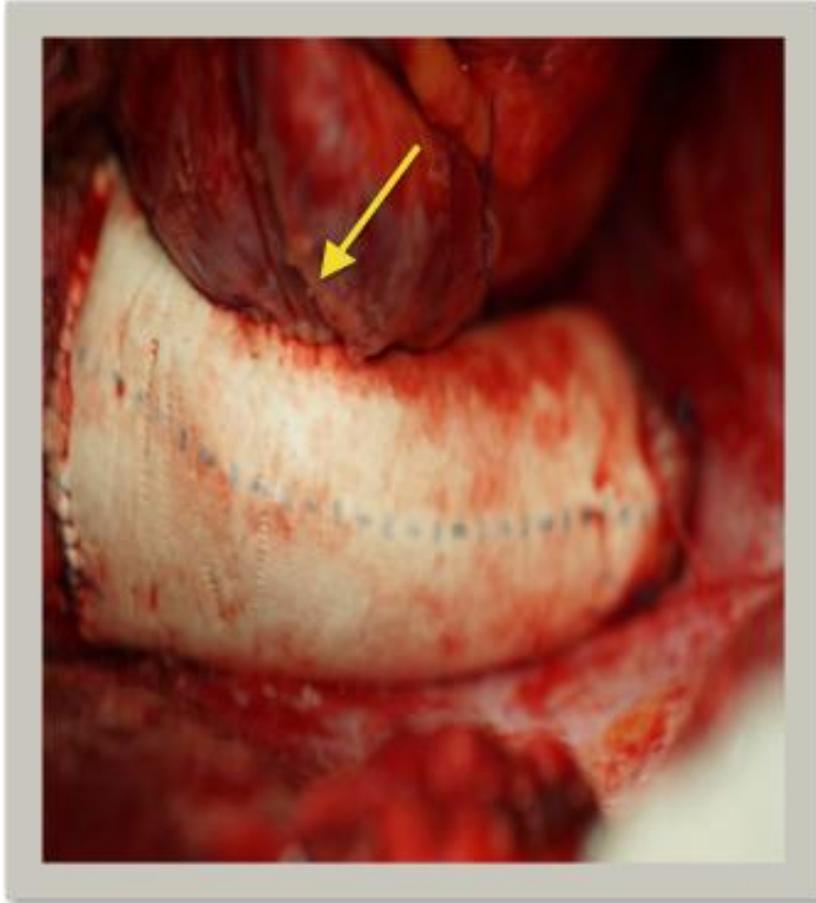


Figura 8 – Fenestração

Foto intraoperatória do aspecto final da fenestração (seta) entre o tubo extracardíaco e o átrio direito.

8. Saída de CEC e reposição volêmica.
9. Reversão da heparinização com Sulfato de Protamina, iniciando com metade da dose preconizada, aumentando conforme critérios do cirurgião quanto ao sangramento.
10. Revisão da hemostasia.
11. Instalação de fio de marcapasso epicárdico temporário no ventrículo direito.
12. Drenagens mediastinal, pleural direita e pleural esquerda com drenos tubulares.
13. Esternorrafia por planos
14. Curativos

Nos casos em que se realizou a operação cavopulmonar sem o uso de CEC, especialmente quando havia uma fonte extra de irrigação para as artérias pulmonares além do Glenn, esta fonte só era interrompida após completada a anastomose cavopulmonar total. Durante a realização da anastomose do tubo com a veia cava inferior, foi utilizado um *shunt* entre a veia cava inferior e o átrio direito, para drenagem e descompressão do território da veia cava inferior, evitando elevação da pressão nesse momento. **Figura 9.**

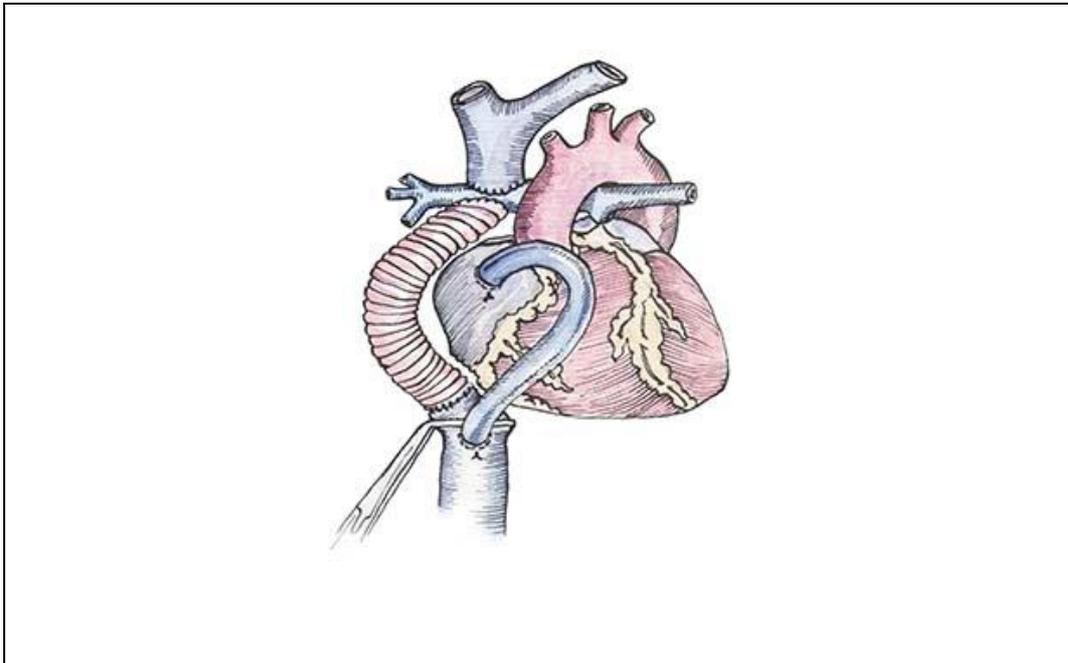


Figura 9 - Shunt entre a veia cava inferior e o átrio direito

Desenho esquemático do *shunt* realizado, com o uso de cânula de CEC, entre a veia cava inferior e o átrio direito, durante a operação cavopulmonar total com tubo extracardiaco sem o auxílio de CEC.

3.4 Análise Estatística

A análise estatística de todas as informações coletadas nesta pesquisa foi inicialmente feita de forma descritiva.

Para as variáveis de natureza quantitativa (numérica) foram calculadas algumas medidas-resumo, como média, mediana, valores mínimo e máximo, desvio-padrão, e confeccionados gráficos do tipo diagrama de dispersão unidimensional. As variáveis de natureza qualitativa (categorizada) foram analisadas por meio do cálculo de frequências absoluta e relativa (porcentagem), além da construção de gráficos de barras.

As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas na análise descritiva foram:

- Teste de Qui-quadrado de Pearson, teste Exato de Fisher ou sua extensão³⁷ para o estudo da comparação dos perfis dos grupos de tratamento, segundo gênero, diagnóstico, primeira e segunda cirurgia, ocorrência prévia de trombo, hematócrito, função hepática, proteína C, fatores VII e VIII, disfunção ventricular, e técnica cirúrgica (com ou sem fenestração do tubo extracardíaco)
- Teste t-Student para amostras independentes³⁸ na comparação dos níveis médios da pressão pulmonar no pré-operatório entre os grupos de tratamento
- Teste de Mann-Whitney ³⁸ na comparação da idade dos grupos de tratamento

- Estimacão das curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) e teste de Log-rank³⁹ na comparao do tempo (dias) livre de trombo, segundo grupo de tratamento, faixa etária, diagnóstico, pressão pulmonar no pré-operatório, técnica cirúrgica, história prévia de trombo, proteína C, fatores VII e VIII, disfuno ventricular em cada momento de tempo, autocontraste em cada momento pós operatório, óbito e reinterveno

Em todas as conclusões obtidas por meio das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância igual a 5%.

Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2010 for Windows para o adequado armazenamento das informaes. As análises estatísticas foram realizadas com o software R versão 2.15.2.

4. Resultados

4.1 Aspectos Clínicos e Demográficos

Dos 30 pacientes incluídos, 13 foram do sexo Feminino, com idade entre 2 a 15 anos no momento da derivação cavopulmonar total (média de 5 anos).

O grupo ACO foi formado por 5 (33,3%) do sexo feminino. A idade média foi de 5,8 anos, variando de 2,7 a 15,6 anos, com desvio-padrão de 3,8 anos.

O grupo AAS foi formado por 8 (53,3%) pacientes do sexo feminino. A idade média foi de 4,8 anos, variando de 2 a 15,6 anos, com desvio-padrão de 3,3 anos.

Os principais aspectos clínicos e demográficos podem ser visibilizados na **Tabela 1**, que mostra que os dois grupos, apresentam características bastante semelhantes, exceto pelo fato de que, no grupo AAS prevaleceu o ventrículo morfológicamente esquerdo, o que engloba o diagnóstico de Atresia Tricúspide (80,0%) com maior frequência quando comparados ao grupo ACO (40,0%) ($p=0,026$).

Tabela 1- Distribuição das características gerais das crianças dos grupos AAS e ACO.

		AAS (n=15)		ACO (n=15)		Total (n=30)		p
gênero	feminino	8	53,3%	5	33,3%	13	43,3%	0,269 ^a
	masculino	7	46,7%	10	66,7%	17	56,7%	
idade (anos)	média	4,8		5,8		5,3		0,330 ^b
	mediana	3,7		4,1		4,0		
	mínimo	2,0		2,7		2,0		
	máximo	15,6		15,6		15,6		
	desvio-padrão	3,3		3,8		3,5		
diagnóstico	VUE	4	26,7%	5	33,3%	9	30,0%	0,026 ^c
	AT	8	53,3%	1	6,7%	9	30,0%	
	VUD	3	20,0%	8	53,3%	11	36,7%	
	SHCE	-	-	1	6,7%	1	3,3%	
pressão pulmonar (mmHg)	média	14,9		16,7		15,8		0,102 ^d
	mediana	15,0		16,0		15,5		
	mínimo	11,0		9,0		9,0		
	máximo	19,0		23,0		23,0		
	desvio-padrão	2,3		3,6		3,1		

^aQui-quadrado de Pearson, ^bMann-Whitney, ^cExato de Fisher ou sua extensão, ^dt-Student para amostras independentes

Legenda: VUE – Ventrículo Único tipo esquerdo; AT – Atresia Tricúspide; VUD: ventrículo Único tipo Direito; SHCE: Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo

Com relação ao diagnóstico anatômico, a cardiopatia mais prevalente foi a Atresia Tricúspide, sendo dezoito casos com VUE e doze com morfologia tipo direita. Os diferentes tipos diagnósticos estão expostos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Distribuição dos diagnósticos anatômicos quanto ao número de pacientes.

	n (30)	Porcentagem (100%)
Atresia Tricúspide	9	30
DVEVE + TGA +CIV	3	10
DVSVD + AP + Atresia Mitral	2	6,66
DVSVD + EP Critica	2	6,66
AP com Septo Interventricular Íntegro	2	6,66
Atresia Mitral + TGA	2	6,66
DVEVE + EPIV + TGA	2	6,66
DVSVD + CIV não relacionada	1	3,33
EP Critica	1	3,33
TGA + EPIV	1	3,33
DVEVD + TGA + Atresia Mitral	1	3,33
Isomerismo Direito + DVEVD + DVSVD + EPIV	1	3,33
Isomerismo Esquerdo + DVEVE	1	3,33
Atresia Mitral + Coarctação de Aorta	1	3,33
SHCE	1	3,33

Legenda- **DVEVE:** Dupla Via de Entrada de Ventrículo Esquerdo. **TGA:** Transposição de Grandes Artérias. **CIV:** Comunicação Interventricular. **DVSVD:** Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito. **AP:** Atresia Pulmonar. **EP:** Estenose Pulmonar. **EPIV:** Estenose Pulmonar Infundíbulo Valvar. **DVEVD:** Dupla Via de Entrada de Ventrículo Direito. **SHCE:** Síndrome de Hipoplasia de Coração Esquerdo.

Todos os pacientes foram submetidos ao estadiamento cirúrgico para tratamento do coração univentricular. Alguns destes indivíduos não realizaram o primeiro estágio por apresentarem estabilidade clínica, sem necessidade de intervenção cirúrgica. Com relação à operação de Glenn, um único paciente realizou esta no mesmo momento cirúrgico da derivação cavopulmonar total, por opção do cirurgião. Todos os outros foram submetidos a operação de Glenn, previamente a operação cavopulmonar total, com intervalo mínimo de 12 meses.

A descrição do estadiamento cirúrgico, com o tipo de cirurgia realizado como primeiro estágio, quando realizado, encontra-se descrito na Tabela 3.

Tabela 3 – Estadiamento cirúrgico quanto ao procedimento realizado previamente a derivação cavopulmonar total

	Primeiro estágio (n=30)	Segundo estágio (n=30)
Blalock-Taussig (BT)	10	
Bandagem Pulmonar (BP)	8	
BP e Atriosseptectomia	1	
BT e Atriosseptectomia	1	
BT e UFAP	1	
Norwood-Sano	1	
Não realizou	8	1
Glenn		29

Legenda- UFAP: Unifocalização de Artéria Pulmonar

Catorze pacientes já faziam seguimento ambulatorial em nosso serviço e outros 16 foram encaminhados apenas para procedimento cirúrgico, concordando em manter acompanhamento clínico de dois anos, até a conclusão do protocolo de estudo. A história clínica detalhada era questionada com pais ou cuidadores por examinador único, de maneira clara.

Na Tabela 4 estão expostos os dados clínicos e laboratoriais obtidos no momento em que o paciente foi incluído, e a distribuição destes dados, mostrando semelhança entre os Grupos ACO e AAS nos diversos aspectos levantados.

Tabela 4 - Distribuição dos Antecedentes clínicos e laboratoriais obtidos no momento da inclusão das crianças dos grupos ACO e II AAS.

	AAS (n=15)		ACO (n=15)		Total (n=30)		p
trombo							
presente	4	26,7%	2	13,3%	6	20,0%	0,651 ^c
ausente	11	73,3%	13	86,7%	24	80,0%	
arritmia							
presente	-	-	2	13,3%	2	6,7%	0,483 ^c
ausente	15	100,0%	13	86,7%	28	93,3%	
hemodiluição							
realizou	1	6,7%	-	-	1	3,3%	>0,999 ^c
não realizou	14	93,3%	15	100,0%	29	96,7%	
hematócrito							
alterado (>45%)	12	80,0%	10	66,7%	22	73,3%	0,682 ^c
não alterado	3	20,0%	5	33,3%	8	26,7%	
função hepática							
Alterado(TGO,TGP ou GGT)	7	46,7%	8	53,3%	15	50,0%	0,715 ^a
não alterado	8	53,3%	7	46,7%	15	50,0%	
proteína C							
alterado (baixa)	5	33,3%	6	40,0%	11	36,7%	0,705 ^a
não alterado	10	66,7%	9	60,0%	19	63,3%	
fator VII							
alterado	5	33,3%	2	13,3%	7	23,3%	0,390 ^c
não alterado	10	66,7%	13	86,7%	23	76,7%	
fator VIII							
alterado	2	13,3%	4	26,7%	6	20,0%	0,651 ^c
não alterado	13	86,7%	11	73,3%	24	80,0%	
disfunção ventricular							
presente (Simpson)	4	26,7%	6	40,0%	10	33,3%	0,439 ^a
ausente	11	73,3%	9	60,0%	20	66,7%	
dilatação atrial							
presente	5	33,3%	8	53,3%	13	43,3%	0,269 ^a
ausente	10	66,7%	7	46,7%	17	56,7%	

^aQui-quadrado de Pearson, ^cExato de Fisher ou sua extensão

Os resultados inferenciais revelaram que ambos os grupos (ACO, AAS) apresentam perfis estatisticamente iguais quanto ao gênero (p=0,269), idade (p=0,330) e pressão arterial pulmonar (PAP) média prévia (p=0,102).

Notamos também que os grupos apresentaram o mesmo perfil de resposta quanto a antecedente para trombo (p=0,651), arritmia (p=0,483), hemodiluição (p>0,999), hematócrito (p=0,682), função hepática (p=0,715),

proteína C ($p=0,705$), fatores VII ($p=0,390$) e VIII ($p=0,651$), disfunção ventricular ($p=0,439$) e dilatação atrial ($p=0,269$).

4.2 Procedimento Cirúrgico

Todos os procedimentos foram realizados com tubo extracardíaco de PTFE, variando de número 16mm a 20mm, e 19 (63,3%) pacientes foram operados com CEC. Nos casos em que foi necessário corrigir defeito intracardíaco ou atrioseptostomia, foi instalado circuito de CEC.

O uso da fenestração entre o tubo extracardíaco e o átrio direito foi essencialmente uma decisão da equipe cirúrgica nos casos menos favoráveis, nos quais estivessem presentes leves alterações da árvore pulmonar ou pressão pulmonar limítrofe (16-18 mmHg). Essa foi a opção em quatro casos, sendo dois por anatomia das artérias pulmonares desfavorável; um por pressão média de artéria pulmonar considerada limítrofe (18 mmHg), e uma das crianças que tinha a associação entre estes dois fatores complicadores: ramos pulmonares menos desenvolvidos mas sem hipoplasia significativa e pressão média de artéria pulmonar de 16 mmHg.

No caso de duas crianças optou-se por associar a cirurgia de Damus⁴¹-Kaye⁴²-Stansel⁴³. Uma delas por tratar-se de um ventrículo único tipo esquerdo com transposição de grandes vasos e comunicação interventricular restritiva e no segundo caso um ventrículo único tipo direito com atresia mitral, comunicação interventricular restritiva e coarctação de Aorta.

A distribuição dos procedimentos cirúrgicos realizados no momento da operação cavopulmonar total esta demonstrada na Tabela 5 e na comparação

entre os dois grupos não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,598$).

Tabela 5 - Procedimento cirúrgico realizado na anastomose cavopulmonar total

Procedimento Cirúrgico	Grupo ACO: n(%)	Grupo II: n (%)
TEC isolado	11 (73,33%)	12 (80%)
TEC Fenestrado	1 (6,66%)	3 (20%)
TEC e Damus-Kaye-Stansel	2 (13,33%)	0
TEC e Anastomose de Glenn	1 (6,66%)	0

Legenda – TEC: Tubo Extracardiaco

O tratamento cirúrgico preconizado constou do protocolo seguido pela instituição. Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiograma e cateterismo cardíaco.

Sempre que a anatomia cardíaca permitiu que a cirurgia fosse realizada sem o auxílio da circulação extracorpórea, esta foi a opção. No entanto, na presença de defeitos intracardiacos foi usada CEC para correção dos defeitos.

Todos os pacientes tiveram fluxos adicionais ao pulmão (tronco pulmonar e *shunts* sistêmico-pulmonar) excluídos, através de secção e sutura.

4.3 Seguimento Clínico

Dos trinta pacientes acompanhados, seis apresentaram formação de trombo. Desses, cinco apresentaram trombo no tubo extracardíaco e um na veia cava inferior, diagnosticado ao ecocardiograma transesofágico, no pós-operatório imediato (dentro dos 10 primeiros dias de pós-operatório). Entre eles, quatro estavam em uso de AAS e dois em uso de ACO. Mediante a formação de trombo, o paciente era submetido a heparinização endovenosa em UTI e a seguir acompanhado conforme a necessidade clínica, e interrompido o seguimento pelo protocolo de estudo.

O tempo médio total de permanência na UTI, internação hospitalar e necessidade de drenagem pleural foi de 7,1 dias (variando de 2 a 38 dias no grupo em uso de AAS e de 3 a 9 dias, no grupo em uso de ACO), 35,7 dias (variando de 10 a 120 dias no grupo em uso de AAS e de 17 a 150 dias no grupo em uso de ACO) e 27,9 dias (variando de 7 a 112 dias no grupo em uso de AAS e de 9 a 150 dias no grupo em uso de ACO), respectivamente.

Além das ocorrências de trombo, observamos outras complicações no pós-operatório: infecção em 30% dos casos, quilotórax em 23%, enteropatia perdedora de proteína em 13,3% dos pacientes, paralisia diafragmática em 13%, insuficiência renal aguda dialítica em dois casos (6,6%) e falência do circuito Fontan em 1 paciente (3,3%). A distribuição destas complicações pode ser visibilizada na Tabela 6.

Tabela 6- Complicações clínicas no pós-operatório

	INFECÇÃO	QUILOTÓRAX	PARALISIA DIAFRAGMÁTICA	INSUFICIENCIA RENAO AGUDA DIALÍTICA	ENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEÍNA
AAS	13,3%	20%	6,6%	6,6%	13,3%
ACO	46,6%	26,6%	20%	6,6%	13,3%

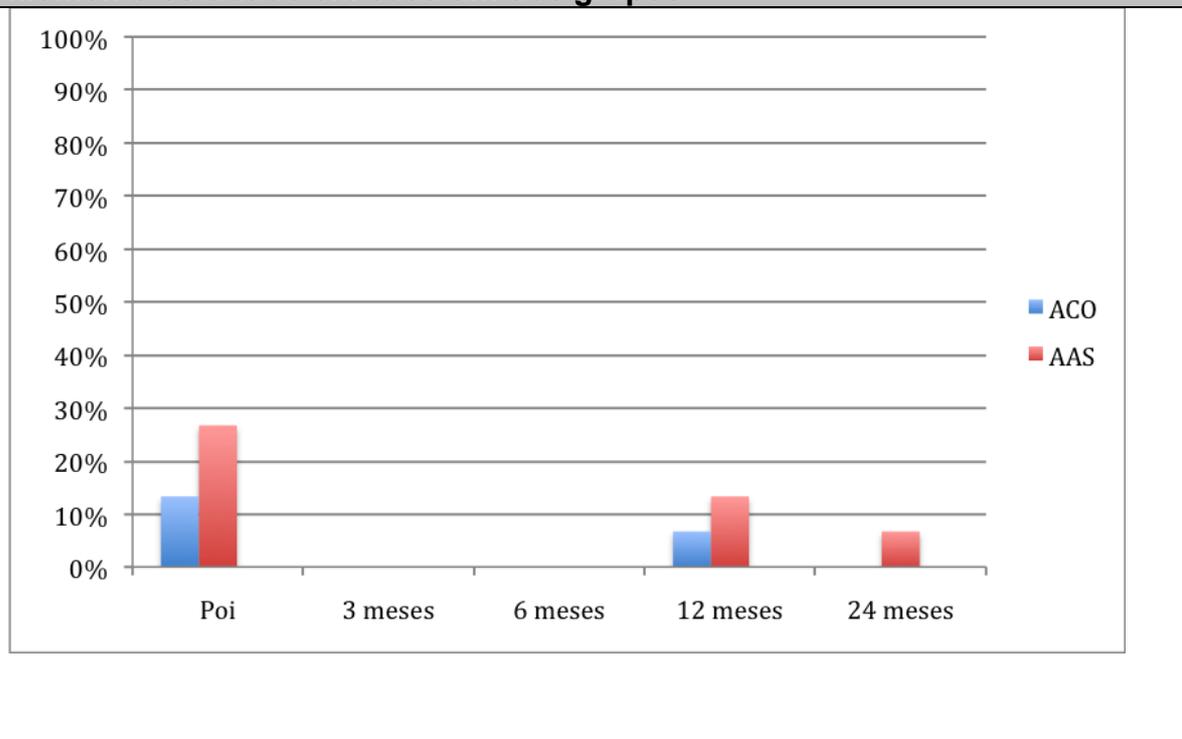
Durante o seguimento, houve dois óbitos, ambos alocados no grupo do ACO, não relacionados a ocorrência de trombos. Um paciente teve óbito com cinco meses de pós-operatório, antes da alta, durante a cirurgia de *takedown* por falência do circuito de Fontan. A segunda criança, evoluiu com quadro de enteropatia perdedora de proteína, imunossupressão e complicações infecciosas, sendo optado por fenestrar o tubo, evoluindo a óbito no pós-operatório do procedimento de fenestração, um ano após a derivação cavopulmonar total.

4.3.1 Ocorrência de Trombo comparando os dois grupos estudados e fatores que interferem na evolução livre de trombo

A ocorrência de trombo e fatores que implicam neste tipo de complicação, foi o principal objetivo deste estudo. A Tabela 7 resume a ocorrência de trombo desde o pré-operatório até o 24^o mês do pós-operatório. Até o final do acompanhamento (24 meses pós-operatório), o grupo AAS apresentou 46,7% (7/15) de crianças com trombo. No grupo ACO, observamos 20,0% (3/15) crianças com trombo, apesar da diferença, esta não teve significância estatística $p=0,121$. A ocorrência de trombo para os demais momentos está descrito na Tabela 7, e pode ser melhor visibilizado no Gráfico 1.

Tabela 7 - Distribuição da ocorrência de trombo entre as crianças dos grupos AAS e ACO, segundo momento de tempo.

	AAS		ACO		Total	
	n	%	N	%	N	%
pré operatório (antecedente de trombo)						
presente	4	26,7%	2	13,3%	6	20,0%
ausente	11	73,3%	13	86,7%	24	80,0%
Total	15	100,0%	15	100,0%	30	100,0%
Pós-operatório imediato						
presente	4	26,7%	2	13,3%	6	20,0%
ausente	11	73,3%	13	86,7%	24	80,0%
Total	15	100,0%	15	100,0%	30	100,0%
3 meses de pós-operatório						
presente	-	-	-	-	-	-
ausente	11	73,3%	12	80,0%	23	76,7%
óbito	-	-	1	6,7%	1	3,3%
Total	15	100,0%	15	100,0%	30	100,0%
6 meses de pós-operatório						
presente	-	-	-	-	-	-
ausente	11	73,3%	12	80,0%	23	76,7%
óbito	-	-	1	6,7%	1	3,3%
Total	15	100,0%	15	100,0%	30	100,0%
12 meses de pós-operatório						
presente	2	13,3%	1	6,7%	3	10,0%
ausente	9	60,0%	10	66,7%	19	63,3%
óbito	-	-	2	13,3%	2	6,7%
Total	15	100,0%	15	100,0%	30	100,0%
24 meses de pós-operatório						
presente	1	6,7%	-	-	1	3,3%
ausente	8	53,3%	10	66,7%	18	60,0%
óbito	-	-	2	13,3%	2	6,7%
Total	15	100,0%	15	100,0%	30	100,0%

Gráfico 1 – Porcentagem de ocorrência de trombo de acordo com o Momento estudado em cada um dos grupos

Legenda- Poi: Pós operatório imediato

Com o intuito de investigar os fatores que interferem sobre o tempo de sobrevida livre de trombo, entre eles a droga utilizada na profilaxia (ACO ou AAS), a idade da realização da derivação cavopulmonar total (arbitrariamente dividida em: menor do que cinco anos e maior do que cinco anos), a morfologia do ventrículo único (VUE ou VUD), a PAPm no pré-operatório (\leq a 18mmHg, \geq a 18mmHg), a presença de fenestração, a história prévia de trombo, bem como a disfunção ventricular em cada momento de avaliação; foram construídas curvas de sobrevida (ver Gráficos 2 a 8) e posteriormente, foi aplicado o teste de Log-Rank.

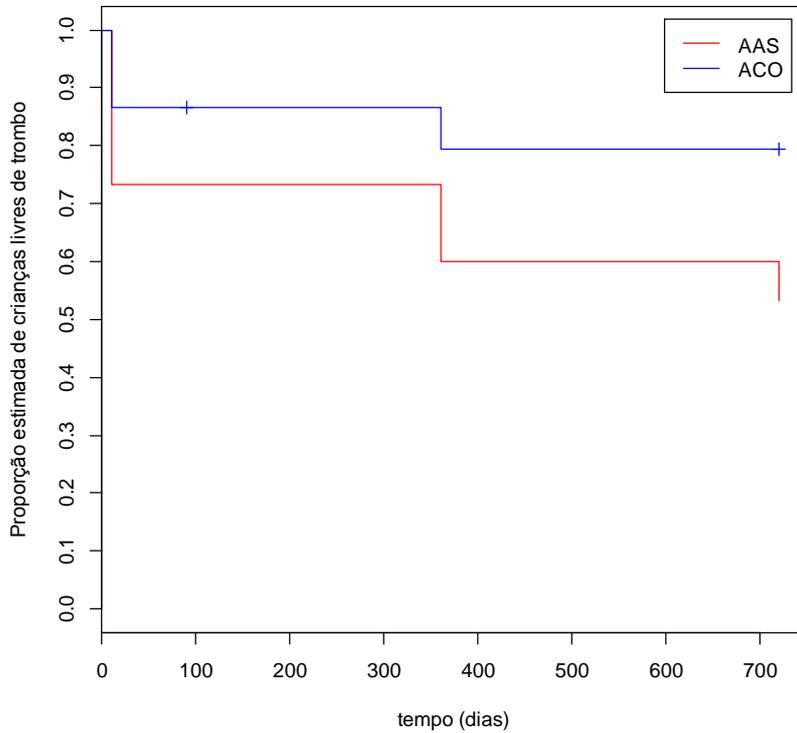
Vale dizer que técnicas multivariadas não foram aqui usadas, em virtude do tamanho amostral e da quantidade de variáveis de interesse a serem relacionadas ao tempo livre de trombo (contado em dias).

Os resultados desses testes confirmaram as evidências apresentadas nos Gráficos 2 a 8 nos quais o tempo livre de trombo não está relacionado aos fatores:

- uso de AAS ou ACO ($p=0,156$);
- faixa etária ($p=0,471$);
- diagnóstico ($p=0,960$),
- PAPm no pré-operatório ($p=0,606$),
- fenestração ($p=0,477$),
- disfunção ventricular nos momentos pré-operatório ($p=0,224$) no pós-operatório imediato ($p=0,329$), 3 meses de pós-operatório ($p=0,967$), 6 meses de pós-operatório ($p=0,664$), 12 meses de pós-operatório ($p=0,458$) e 24 meses de pós-operatório ($p=0,409$);

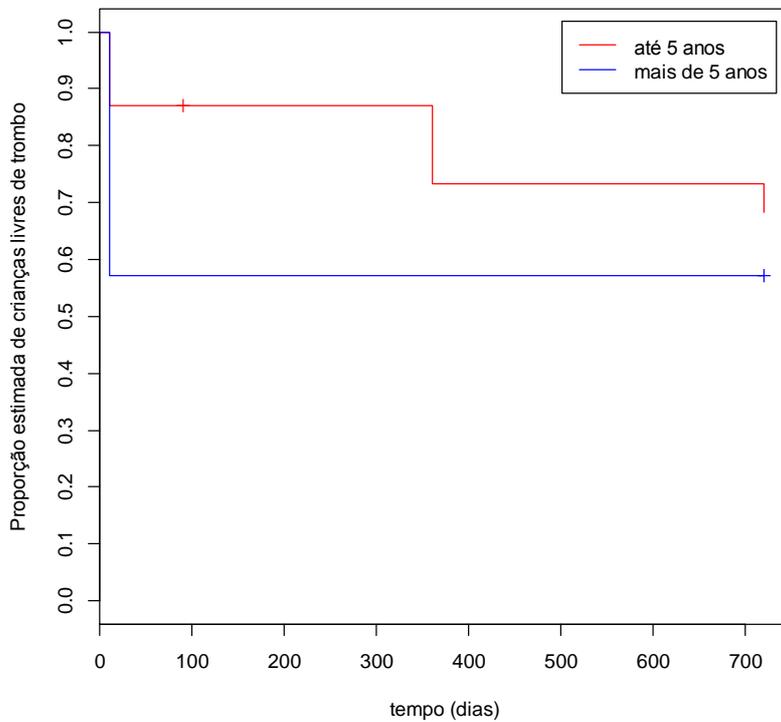
Dentre todas as variáveis avaliadas a principal que mostrou influenciar na ocorrência de trombo, na evolução pós-operatória, foi a presença de trombo prévio: o tempo livre de trombo das crianças sem história prévia de trombo é estatisticamente maior quando comparado às crianças com história prévia de trombo ($p=0,035$), conforme é ilustrado no Gráfico 7.

Gráfico 2 - Tempo livre de trombo comparando o grupo em uso de AAS e ACO



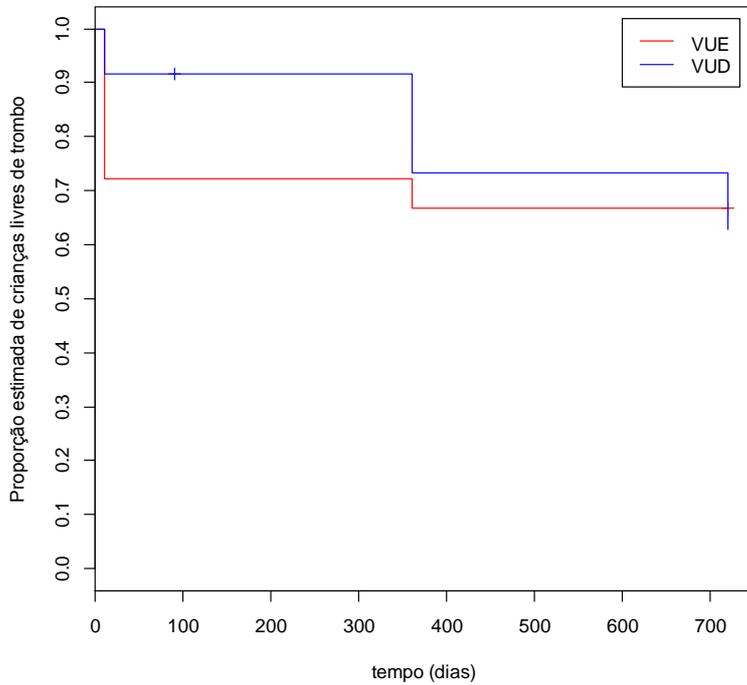
p = 0,156

Gráfico 3 – Tempo de evolução livre de trombo, comparando crianças operadas antes e após cinco anos de idade



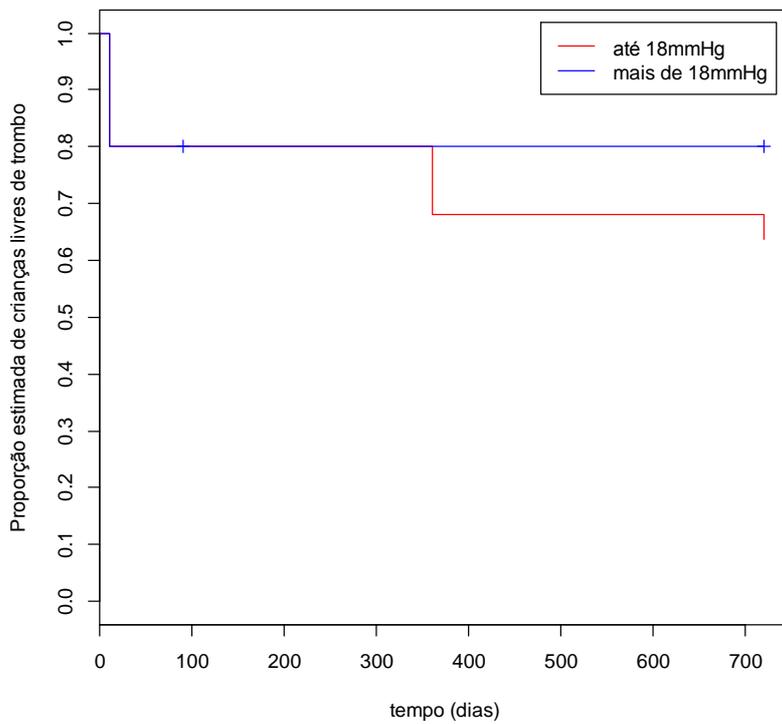
p = 0,471

Gráfico 4 – Tempo de evolução livre de trombo comparando ventrículo único tipo direito e esquerdo



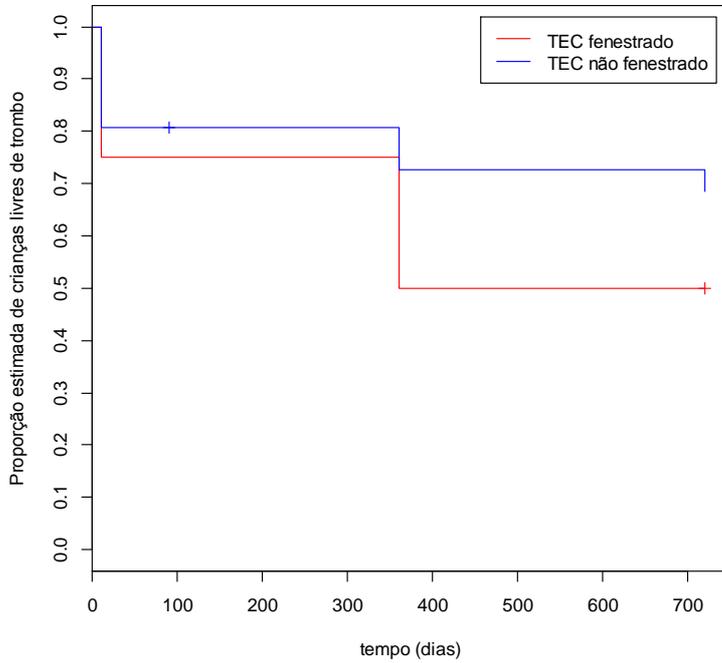
p = 0,960

Gráfico 5 - Tempo de evolução livre de trombo comparando PAPm no pré-operatório inferior a 18 mmHg e superior a 18 mmHg



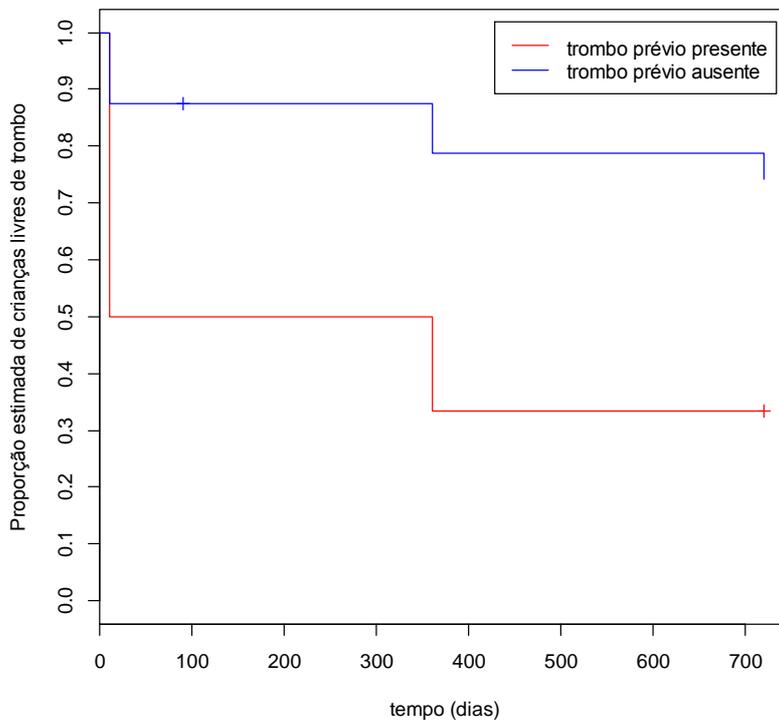
p = 0,606

Gráfico 6 – Tempo de evolução livre de trombo de pacientes fenestrados e não fenestrados

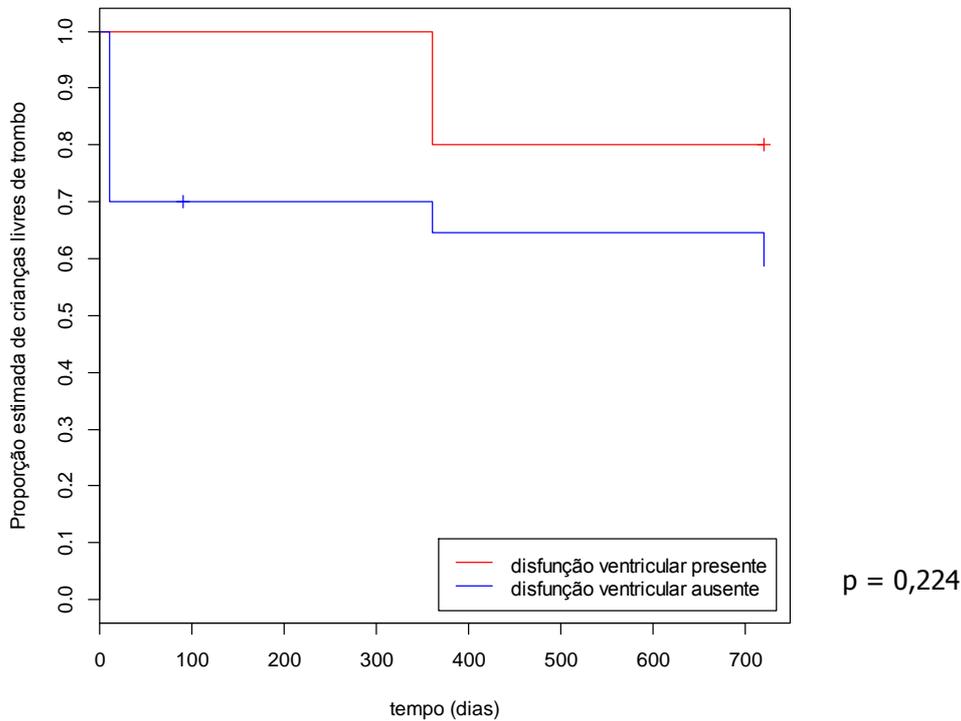


$p = 0,477$

Gráfico 7 – Curva de tempo livre de trombo, segundo antecedente de ocorrência de trombo prévio

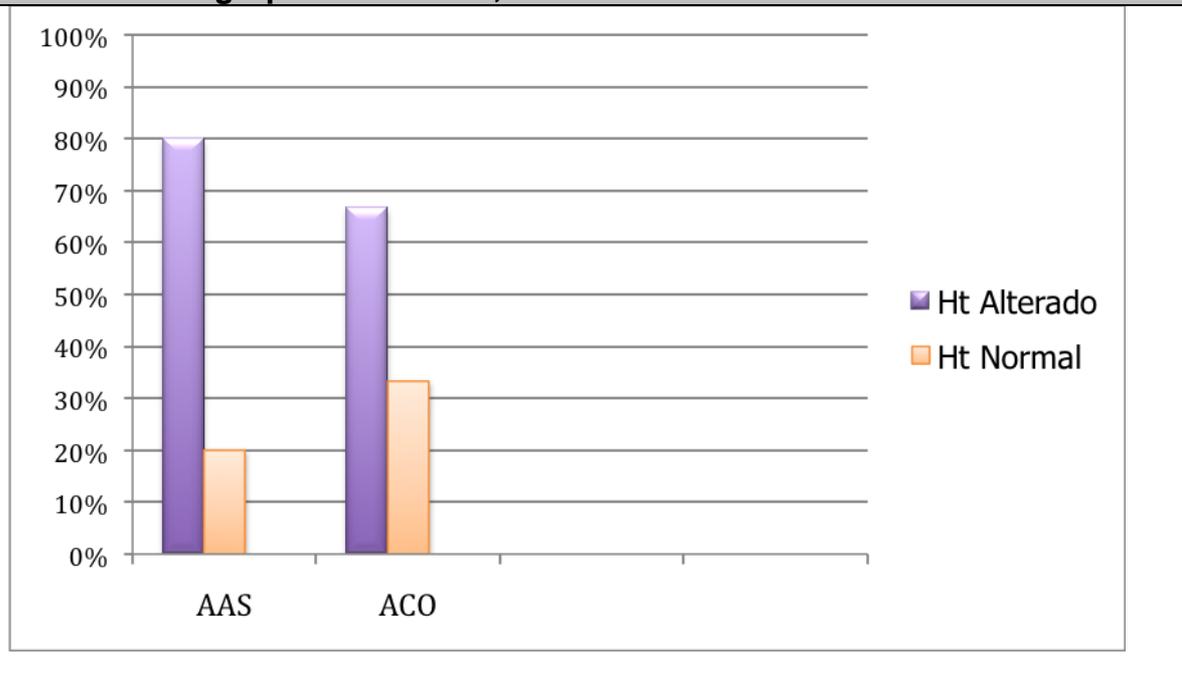


$p = 0,035$

Gráfico 8 – Tempo livre de trombo, comparando pacientes com e sem disfunção ventricular no período pré-operatório

4.3.2 – Análise Laboratorial: Hematócrito, Função Hepática e Fatores de Coagulação

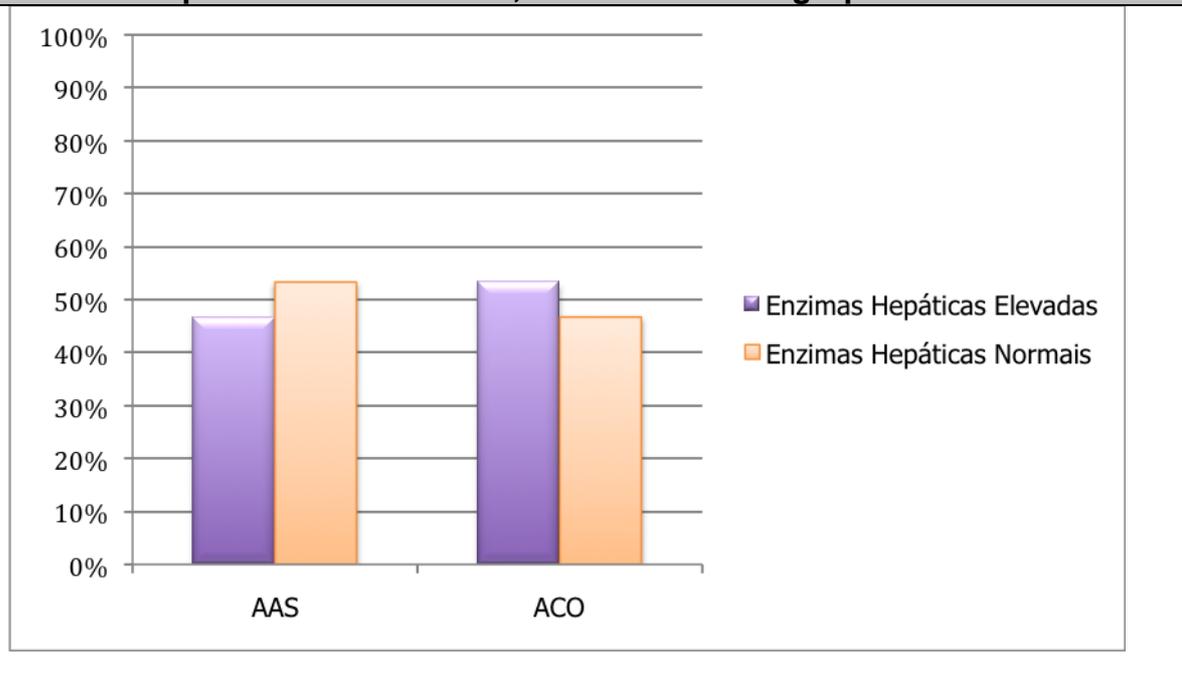
Quanto à avaliação laboratorial realizada, a maior parte dos pacientes (80% no grupo AAS e 66,7% no grupo ACO) tinha Ht superior a 45% na avaliação laboratorial pré-operatória, conforme pode ser avaliado no Gráfico 9; valor que tendeu a normalizar após o procedimento cirúrgico em todos os pacientes.

Gráfico 9 – Porcentagem de indivíduos com hematócrito superior a 45% em cada um dos grupos estudados, no momento I

Legenda: Ht: Hematócrito. Alterado: Ht \geq 45%. Não alterado: Ht \leq 45%

As enzimas hepáticas, avaliadas no pré-operatório, mostraram distribuição semelhante entre os dois grupos, não havendo diferença entre os grupos no que diz respeito a alteração e normalidade da dosagem seja de TGO, TGP ou Gama GT, conforme ilustra o Gráfico 10. Portanto, pode-se afirmar que não houve influência da alteração destas enzimas na ocorrência de trombo.

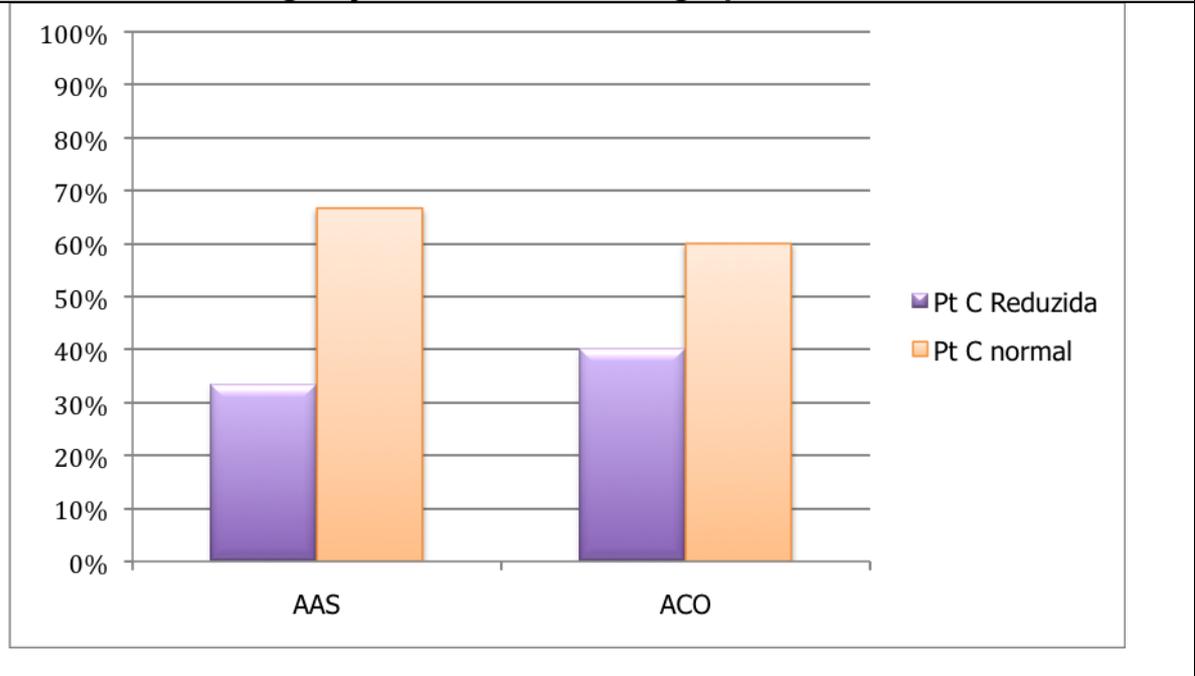
Gráfico 10 – Porcentagem de indivíduos com nível sérico elevado das enzimas hepáticas no momento I, em cada um dos grupos estudados



Legenda- Enzimas Hepáticas Elevadas: Nível sérico de TGO, TGP e/ou gama GT acima do valor de referência. Enzimas Hepáticas Normais: Nível Sérico de TGO, TGP e/ou gama GT.

Com relação aos fatores de coagulação, é considerável o número de pacientes em cada grupo que já apresentam estes fatores alterados no momento pré-operatório, principalmente a Proteína C da coagulação, importante fator anticoagulante. O nível sérico de Proteína C foi baixo em 33% dos pacientes do grupo AAS e 40% do grupo ACO, conforme evidenciado no Gráfico 11. No entanto, surpreendentemente, o número de pacientes que evoluiu livre de trombo, foi significativamente maior entre os indivíduos com déficit dessa proteína no pré-operatório ($p=0,047$) do que entre os que apresentavam níveis séricos normais deste fator anticoagulante, no mesmo momento de avaliação, conforme evidenciado no gráfico 12.

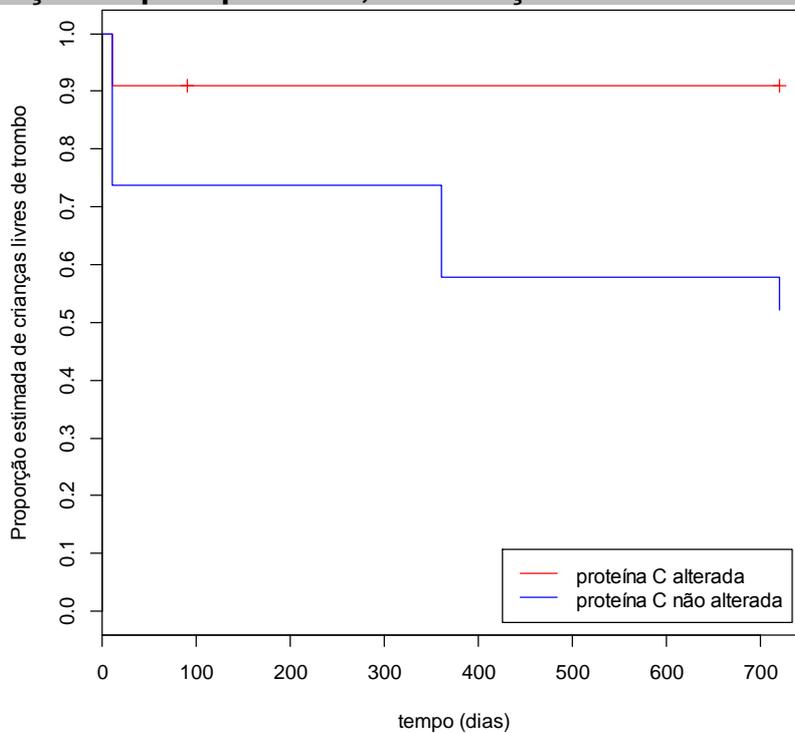
Gráfico 11 – Porcentagem de indivíduos com redução no nível sérico de Proteína C da coagulação em cada um dos grupos, no momento I



Legenda – PtC reduzida : nível sérico de proteína C da coagulação, abaixo do valor de referência.

Pt C normal: nível sérico de proteína C da coagulação dentro do valor de referência.

Gráfico 12 - Influência do nível sérico reduzido de Proteína C da coagulação no pré-operatório, na evolução livre de trombo

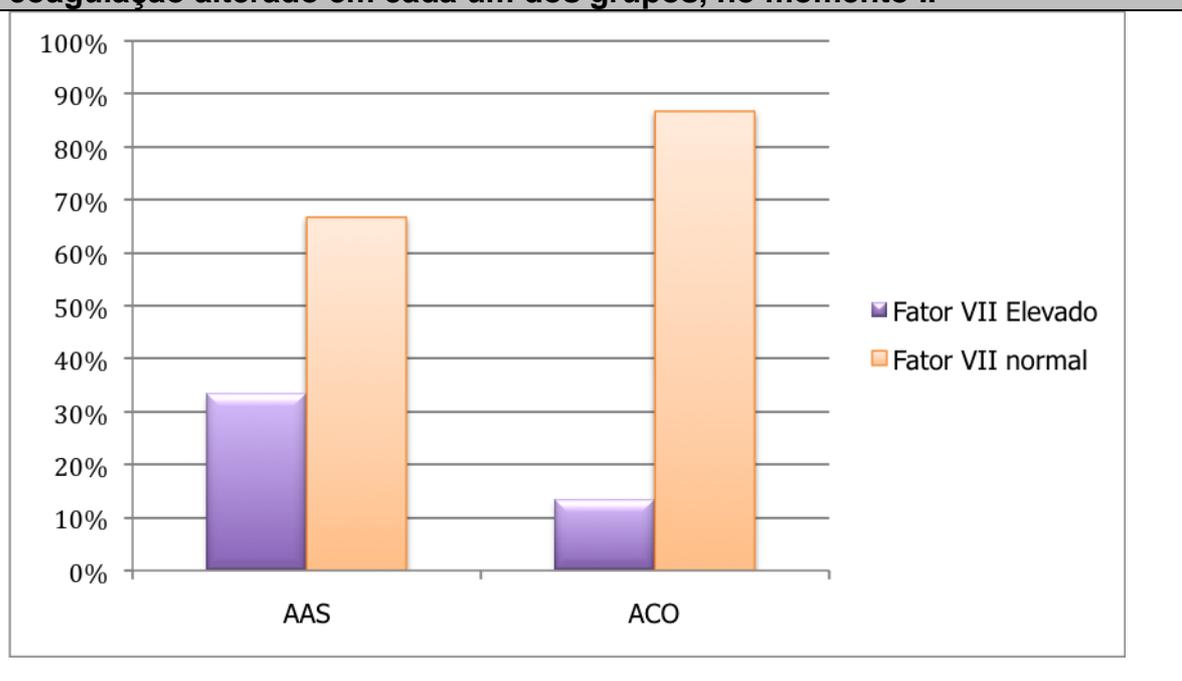


P = 0,047

Já o nível sérico pré-operatório dos fatores VII e VIII não teve influência no tempo livre de trombo no pós-operatório dos pacientes avaliados com valores de $p= 0,550$ e $p= 0,329$, respectivamente, como ilustrado no Gráfico 14 e Gráfico 16.

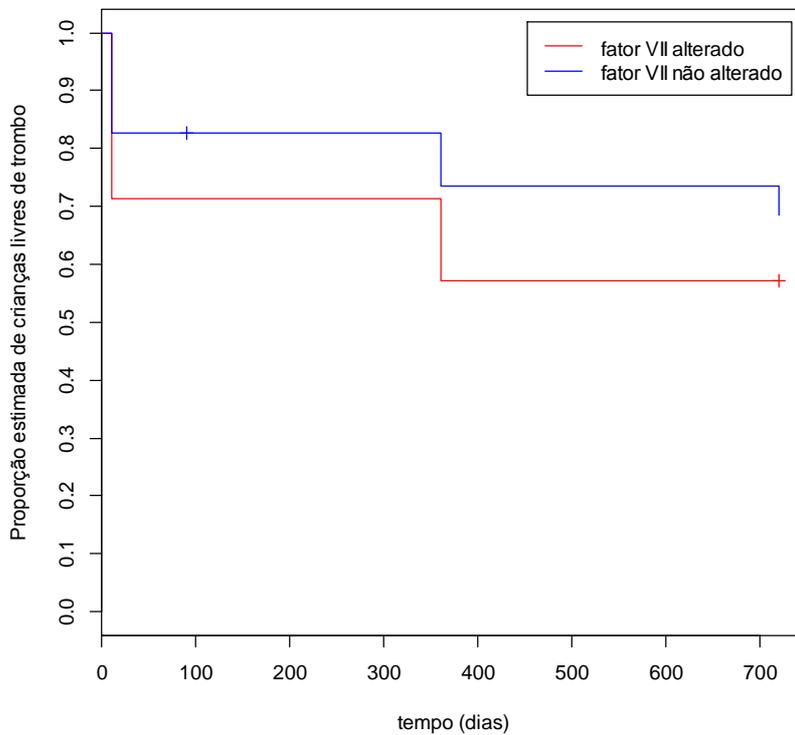
As alterações de nível sérico destes dois fatores de coagulação estão ilustradas nos Gráficos 13 e 15, no entanto, a comparação dos níveis séricos dos fatores de coagulação avaliados, no pós-operatório, não pode ser considerada por sofrerem forte influência da varfarina.

Gráfico 13 – Porcentagem de indivíduos com nível sérico de fator VII da coagulação alterado em cada um dos grupos, no momento I.



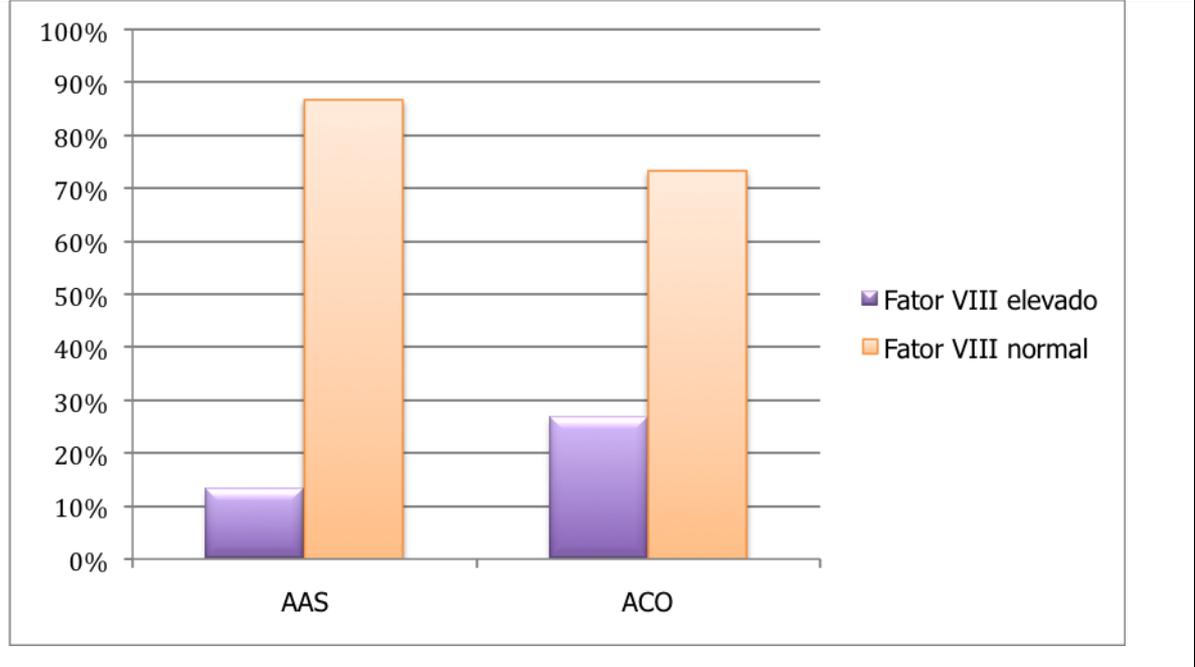
Legenda – Fator VII Elevado: Fator VII da coagulação acima do valor de referência. Fator VII Normal: Fator VII da coagulação dentro do valor de referência

Gráfico 14 – Evolução livre de trombo, segundo a alteração de fator VII da coagulação no período pré-operatório

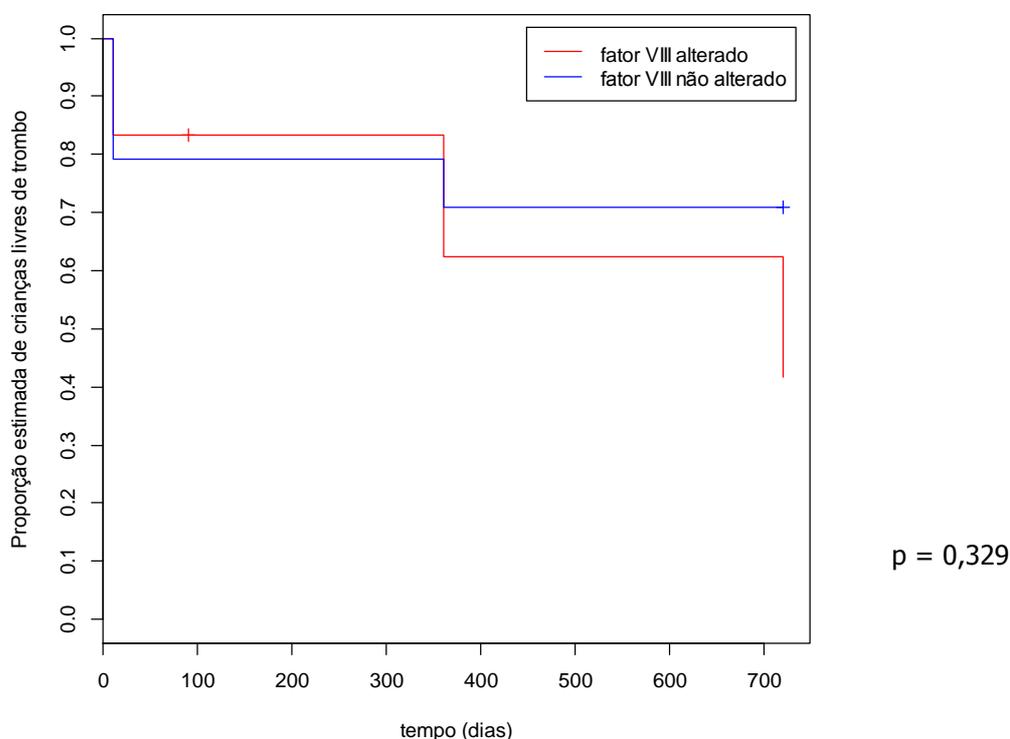


p = 0,550

Gráfico 15 – Porcentagem de indivíduos com nível sérico do fator VIII da coagulação alterado em cada um dos grupos, no momento I



Legenda – Fator VIII elevado: Fator VIII da coagulação, acima do valor de referência. Fator VIII normal: nível sérico do fator VIII da coagulação dentro do valor de referência.

Gráfico 16 – Curva de sobrevivência livre de trombo comparando pacientes com aumento de Fator VIII no pré-operatório

4.3.3 Aderência e Segurança

Entre os pacientes em acompanhamento ambulatorial, cinco deles tiveram falta de aderência ao tratamento e falha no uso da medicação. A monitorização clínica foi possível, exclusivamente, por cobrança rígida da pesquisadora, com o auxílio do serviço de Assistência Social da Instituição.

Os pais justificaram a falta de aderência com alguns argumentos, entre eles: a dificuldade financeira para custear o transporte, para comparecer às consultas e realizar exames. Outra justificativa foi a percepção do bom estado clínico da criança, levando-os a julgar dispensáveis as reavaliações ou o uso de qualquer medicação.

Dentre esses cinco pacientes, quatro estavam em uso de ACO, e conseqüentemente, fora da faixa terapêutica quando da avaliação de retorno. Entre os pacientes em uso de Varfarina, o valor de INR variava de 1 a 6,4.

Entre os 15 pacientes que compunham esse grupo (ACO) 14 (93,3%) tiveram pelo menos uma medida de INR fora da faixa durante o seguimento, e dois (13,3%) tiveram INR superior a 4, o que implica em risco de sangramento.

4.3.4 Velocidade de Fluxo pelo Tubo Extracardiáco

A ocorrência de fluxo lento pelo tubo, com presença de autocontraste em diferentes graus, foi achado relativamente comum no pós-operatório imediato: cinco pacientes em cada um dos grupos (33,33%).

A figura abaixo mostra a presença de fluxo lento pelo tubo extracardiáco, com formação de autocontraste. Figura 10.

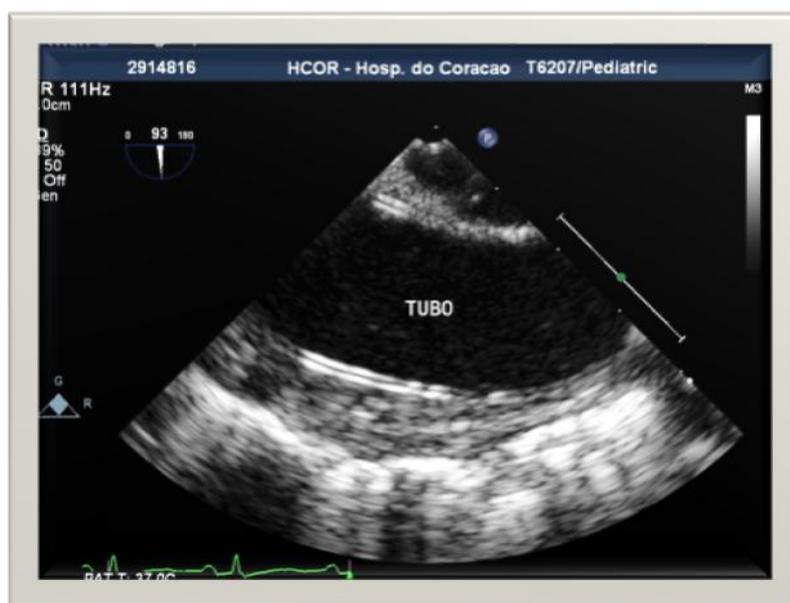
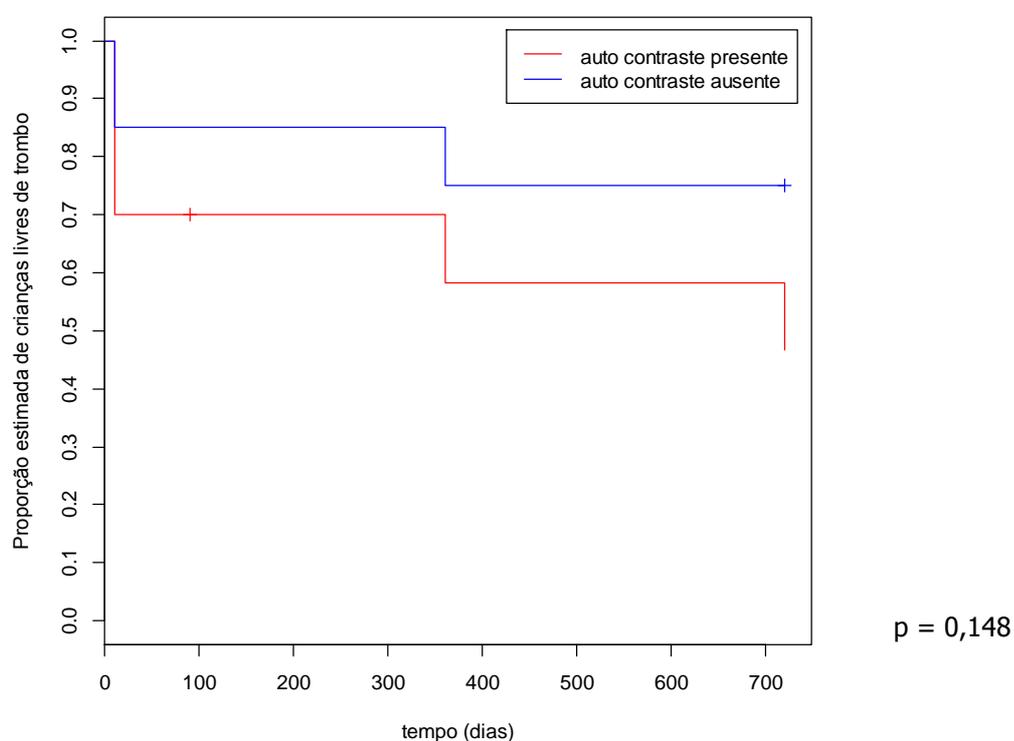


Figura 10 – Imagem ecocardiográfica do tubo extracardiáco com formação de autocontraste em seu interior

No entanto, a ocorrência de autocontraste no tubo extracardíaco, avaliado pelo ecocardiograma transesofágico do pós-operatório imediato, não interferiu na evolução livre de trombo ($p=0,148$), conforme é demonstrado no Gráfico 17.

Gráfico 17 – Influência do fluxo lento de sangue pelo tubo extracardíaco com presença de autocontraste, na evolução livre de trombo



De maneira semelhante, a presença de autocontraste no tubo extracardíaco, avaliado ao ecocardiograma transesofágico em cada um dos momentos avaliados, não interferiu na evolução dos pacientes, quanto ao seguimento livre de trombo: 3 meses de pós-operatório ($p=0,535$), 6 meses de pós-operatório ($p=0,227$), 12 meses de pós-operatório ($p=0,708$) e 24 meses de pós-operatório ($p=0,936$).

4.3.5 Alterações da Parede Interna do Tubo Extracardiaco

Alterações na parede interna do tubo extra-cardíaco, aqui descritas como depósito de material hipoatenuante, visualizado pela Angiotomografia de Tórax, foi achado comum em ambos os grupos desde a primeira avaliação angiotomográfica, e pode ser visibilizada nas imagens abaixo. (Figura 11).

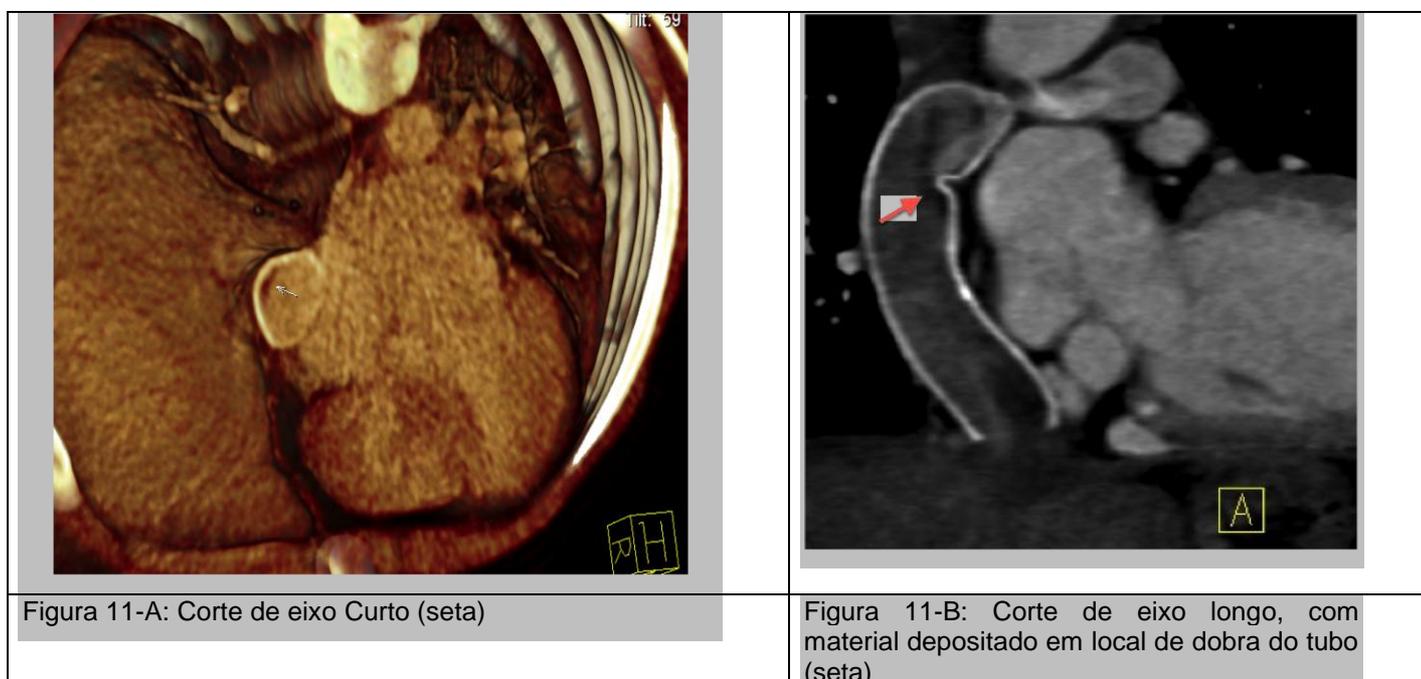


Figura 11 - Material hipoatenuante depositado na parede do tubo extracardiaco, visibilizado pela Tomografia Contrastada de Tórax

No momento 4 (seis meses de pós-operatório) este material estava presente em 78,6% dos pacientes avaliados pela Angiotomografia de Tórax, alocados no grupo AAS e 66,7% dos pacientes submetidos ao mesmo exame de imagem, pertencentes ao grupo ACO, e mantendo-se bastante frequente no decorrer das avaliações angiotomográficas de 12 e 24 meses, como demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição dos resultados da tomografia das crianças dos grupos AAS e ACO.

	AAS		ACO		Total		p
6 meses de pós-operatório							
alterada	11	78,6%	8	66,7%	19	73,1%	0,665 ^c
não alterada	3	21,4%	4	33,3%	7	26,9%	
Total	14	100,0%	12	100,0%	26	100,0%	
12 meses de pós-operatório							
alterada	11	78,6%	10	83,3%	21	80,8%	>0,999 ^c
não alterada	3	21,4%	2	16,7%	5	19,2%	
Total	14	100,0%	12	100,0%	26	100,0%	
24 meses de pós-operatório							
alterada	10	83,3%	6	66,7%	16	76,2%	0,611 ^c
não alterada	2	16,7%	3	33,3%	5	23,8%	
Total	12	100,0%	9	100,0%	21	100,0%	

^cExato de Fisher

A espessura da imagem hiperecogênica em questão variou de 0,9 mm a 3,5 mm, sendo esta última correlacionada a imagem de trombo ao ecocardiograma transesofágico. Com o passar do tempo de pós-operatório, tal atapeteamento mostrou-se mais importante no grupo em uso do AAS no qual 35,7% tinham depósito de material com espessura maior que 2 mm, no momento 6 conforme mostra a tabela 9. Nenhum paciente no grupo em uso de ACO apresentava material que atingisse espessura desta dimensão, com $p = 0,08$.

Tabela 9 – Distribuição da espessura do material depositado dos pacientes dos grupos AAS e ACO, nos momentos 4, 5 e 6

	AAS		ACO		Total		p
espessura no momento 4							
maior ou igual a 2mm	3	23,1%	4	36,4%	7	29,2%	0,603 ^a
menor que 2 mm	10	76,9%	7	63,6%	17	70,8%	
Total	13	100,0%	11	100,0%	24	100,0%	
espessura no momento 5							
maior ou igual a 2 mm	3	23,1%	3	30,0%	6	26,1%	0,500 ^a
menor que 2 mm	10	76,9%	7	70,0%	17	73,9%	
Total	13	100,0%	10	100,0%	23	100,0%	
espessura no momento 6							
maior ou igual a 2 mm	5	35,7%	-	-	5	22,7%	0,082 ^a
menor que 2 mm	9	64,3%	8	100,0%	17	77,3%	
Total	14	100,0%	8	100,0%	22	100,0%	

^ateste unilateral de comparação de proporções

4.3.6 Tromboembolismo Pulmonar Subclínico

A ocorrência de TEP subclínico foi baixa. Apenas dois pacientes, ambos em uso de antiagregante plaquetário, apresentaram cintilografia pulmonar ventilação-perfusão com padrão de TEP, sem manifestar qualquer alteração clínica típica da ocorrência do mesmo. Uma das crianças evoluiu com comprometimento hemodinâmico do circuito tipo Fontan e enteropatia perdedora de proteína, seguido do achado diagnóstico descrito. A imagem da cintilografia desta criança está apresentada na Figura 12.

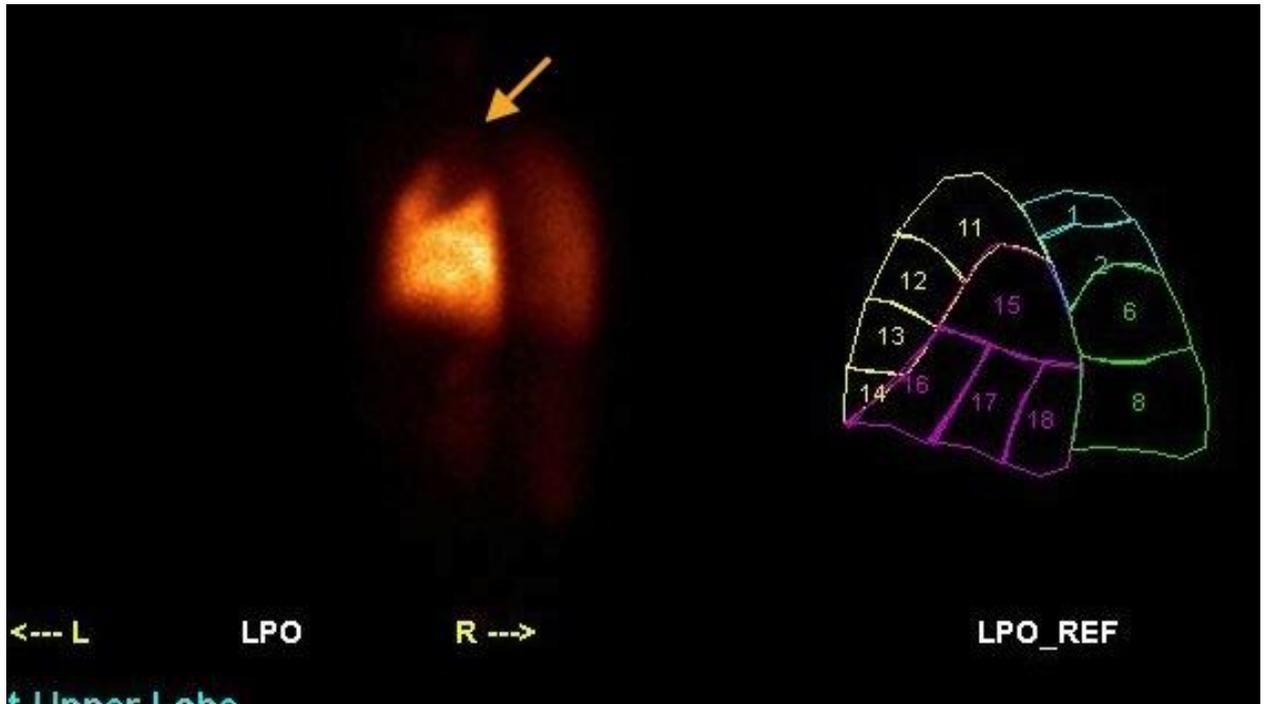


Figura 12 – Cintilografia com imagem de tromboembolismo pulmonar

Seta evidenciando ápice de pulmão esquerdo (segmento 11) com aspecto de tromboembolismo pulmonar

Comparando a ocorrência de TEP no grupo em uso de AAS com o grupo em uso de ACO, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,483$).

Como achado adicional, observamos uma perfusão maior para o lado do pulmão ligado à artéria pulmonar em que a veia cava inferior era conectada, chegando a uma relação de 75% do fluxo para o lado em que foi realizada a derivação cavopulmonar total, contra 25% de perfusão para o pulmão contralateral.

5. Discussão

Até o momento do início deste projeto de pesquisa, a preocupação com a ocorrência de trombo no pós-operatório da derivação cavopulmonar total, suas causas e melhor estratégia profilática, vinha sendo objeto de crescente interesse de estudo mas sempre de maneira retrospectiva. Desta maneira, até o momento não há um consenso na literatura mundial da melhor estratégia medicamentosa na profilaxia dos fenômenos tromboembólicos, cuja incidência chega a atingir 20% até 33% em alguns trabalhos^{21,22,25}. Esse fato apresenta grande impacto na morbi-mortalidade de uma população bastante crescente, graças ao constante aprimoramento na técnica cirúrgica, cuidados pós-operatórios e de seguimento tardio, que vem aumentando a sobrevida destes pacientes, bem como trazendo a eles qualidade de vida.

Mais recentemente, em 2011, Monagle³⁵ publicou estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, de 111 pacientes em pós-operatório da operação de Fontan modificada comparando as duas estratégias de profilaxia primária habitualmente utilizadas: AAS (57 pacientes) e Varfarina (54 pacientes), sendo realizado diagnóstico de trombo em 21% dos pacientes em uso da primeira droga e 24% da segunda. Os pacientes foram avaliados por ecocardiograma transtorácico e transesofágico aos 3 e 24 meses de pós-operatório, confirmando uma alta incidência de trombose, independente da estratégia utilizada.

Em 2012 Manlhiot⁴⁸ se preocupou em estudar os aspectos das complicações tromboembólicas, e da trombopprofilaxia, nos três estágios de estadiamento cirúrgico do coração univentricular e mostrou que o uso de varfarina, como profilaxia, tem uma redução significativa no risco de trombose, quando comparado ao uso de AAS ou ausência de profilaxia.

Vale lembrar que tais estudos levam em conta trombos intracardíacos ou no chamado circuito de Fontan. Deve-se ainda destacar a importância do acidente vascular cerebral isquêmico, pela passagem de pequenos trombos por eventual fenestração, com ocorrência de até 19%^{44,45}. Bem como o tromboembolismo pulmonar, muitas vezes subclínico, e que compromete a fisiologia do circuito do tipo Fontan, que depende de uma baixa resistência vascular pulmonar.

Este é um estudo prospectivo e randomizado, que compara a eficácia da profilaxia habitualmente utilizada no pós-operatório da cirurgia tipo Fontan. No entanto, acompanhamos, exclusivamente, os pacientes submetidos a derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco, seja ele fenestrado ou não. Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transesofágico para diagnóstico de trombo intracardíaco ou no tubo extra-cardíaco, em todos os momentos de avaliação pós-operatória; o qual é sabidamente superior ao ecocardiograma transtorácico, no diagnóstico de trombo²⁶. Realizamos uma angiotomografia para avaliar alterações na parede interna do tubo; bem como uma cintilografia pulmonar ventilação-perfusão em busca da ocorrência de TEP subclínico que, conforme já discutido anteriormente, pode vir a comprometer a evolução da fisiologia do tipo Fontan. Entretanto, a literatura não mostra, até o momento, publicações com as quais possamos comparar nossos achados.

A comparação da eficácia do uso do ACO e do antiagregante plaquetário é uma discussão bastante antiga, e a escolha de cada uma das drogas, bem como a associação das mesmas vem sendo realizada de acordo com a preferência e experiência de cada grupo. Uma metanálise publicada em 2011²³ avaliou 20 estudos relacionados ao assunto, com amostras que

variaram de 6 a 282 pacientes. Sendo que, sete dos trabalhos cuja a profilaxia fora realizada com AAS, outros três com o uso apenas do anticoagulante oral e, as dez publicações restantes, com a aplicação de ambos, com taxa de tromboembolismo variando de 0 a 16%, sendo semelhante entre os pacientes independente da estratégia utilizada.

5.1 Ocorrência de trombo

A ocorrência de trombo foi mais freqüente na primeira avaliação pós-operatória, momento 2. Momento no qual, 26,7% das crianças em uso de AAS e 13,3% das crianças em uso de varfarina tiveram imagem de trombo diagnosticado ao ecocardiograma transesofágico. Dados condizentes com publicações recentes que também mostraram maior incidência de trombo nos primeiros dias de pós-operatório da derivação cavopulmonar total (sem unanimidade na técnica com tubo extracardiaco).

Nestes estudos, a ocorrência de trombo foi associada a:

- saturação de oxigênio interferindo no sistema hemostático, segundo Procelewska³³;
- cateter venoso central por mais de 10 dias;
- INR fora da faixa;
- distorção da artéria pulmonar, e
- baixa bilirrubina indireta no pré-operatório segundo Mc Crindle⁴⁶.

Ao final de dois anos de seguimento, a ocorrência total de trombo foi de 46,7% dos pacientes em uso de AAS e 20% dos pacientes em uso de ACO. Fatores como: a idade da indicação; a PAPm no momento pré-operatório; o

uso da fenestração; fluxo lento pelo tubo extracardíaco e disfunção sistólica do ventrículo único, não tiveram interferência na ocorrência de trombo durante todo o seguimento. Apenas o histórico de trombo prévio mostrou interferir na formação de trombo no pós-operatório. Fato que está relacionado ao estado de hipercoagulabilidade da criança portadora de coração univentricular. Já entre os estágios pré-derivação cavopulmonar total, o trombo ocorre tanto por alteração na quantidade, quanto na atividade de fatores de coagulação; por alterações hemodinâmicas e de oximetria da fisiologia univentricular; assunto este de importantes publicações ao longo dos últimos anos, e já discutido previamente neste texto^{23,30-33,47,48}.

Em ambos os momentos acima citados, a diferença na ocorrência de trombo entre os dois grupos não teve significância estatística, provavelmente pelo número reduzido da amostra deste estudo. É difícil, no entanto, ignorar o fato do número de pacientes que evoluíram com trombo no grupo em uso de AAS, ser maior do que o dobro do número dos pacientes do grupo em uso de varfarina, lembrando Richard Horton, editor da revista *The Lancet*, que faz considerações interessantes na edição do ano novo de 2008: “Estamos ao mesmo tempo confortáveis e repelidos por este mundo de precisão matemática. Treinados cientificamente, confiamos nos números. Mas em nossos corações, nós também sabemos que números, por mais poderosos que sejam, não incorporam ou explicam tudo de valor. Uma bela pintura ou um poema, uma visão ou uma sensação...”⁵²

5.2 Análise Laboratorial

Entre os dados laboratoriais obtidos, chama a atenção o fato de que baixos níveis de proteína C da coagulação no pré-operatório, interferem de maneira estatisticamente significativa no tempo livre de trombo no pós-operatório.

A proteína C da coagulação é um anticoagulante natural, sintetizado no fígado, como uma proteína dependente da vitamina K. Após ser ativada pela trombina, ela inibe os fatores de coagulação Va e VIIIa, estimulando a fibrinólise. Sendo assim, a deficiência desta proteína está associada a um estado trombogênico³¹. Do mesmo modo que a deficiência de tal fator de coagulação no pré-operatório da derivação cavopulmonar total, também no pós-operatório, vários estudos tem demonstrado tal deficiência^{23,32,47} e que existe ainda uma redução gradual nessa deficiência com o aumento do tempo de seguimento⁴⁹.

Em nossa amostra, 33,3% dos pacientes tinham deficiência da proteína C da coagulação na avaliação pré-operatória, (sem diferença estatística entre os grupos). Dentre estes pacientes, cerca de 90% cursaram livre de trombo, mostrando que a proteína C da coagulação, no pré-operatório, não foi fator de proteção contra a ocorrência de trombo. No entanto, não é possível avaliar o comportamento deste fator de coagulação em todos os pacientes desta amostra no pós-operatório, uma vez que os pacientes em uso de varfarina teriam os resultados comprometidos, bem como dos demais fatores de coagulação mensurados: fator VII e VIII, que não tiveram interferência na evolução livre de trombo.

Com relação ao fator VIII, seu envolvimento na trombose pós-operatória da derivação cavopulmonar total tem sido bastante estudada. Foi encontrada associação entre a atividade deste fator da coagulação e a saturação de oxigênio no pré-operatório³³, chegando a uma atividade superior a 160% no pós-operatório⁴⁷. Quanto ao nível sérico do fator VIII, está relacionado a pressão em veia cava superior, e, por si só pode ser preditivo de risco de trombo⁵⁰. São dados bastantes consistentes, que em nossa amostra temos dificuldade em confirmar pelo uso de varfarina por 50% do grupo.

5.3 Aderência e Segurança

A segurança em usar a varfarina na faixa etária pediátrica é uma preocupação de todos nós que lidamos com este grupo de paciente. A dificuldade na realização de controles frequentes, a labilidade da ação da droga, que sofre interferência de uma série de medicamentos e alimentos, e o risco de sangramentos graves em uma criança com RNI alargado, mal controlada, praticando suas atividades habituais, torna o uso do ACO um sério problema.

Somos conscientes dos desafios que os pacientes das populações menos privilegiadas da nossa sociedade, com acesso limitado apenas à rede de saúde pública, enfrentam. Muitas vezes, pacientes têm dificuldades para conseguir coleta da dosagem de RNI, de forma que, o intervalo de tempo entre coleta de amostra, resultado do RNI e retorno à consulta pode chegar a ser superior a 30 dias.

Em 1999, uma ampla avaliação de 319 crianças entre 1 mês e 18 anos de vida em uso de varfarina por diferentes motivos, acompanhados em um centro de anticoagulação, encontrou dados importantes aplicáveis a população por nós aqui estudada ³⁶:

- crianças com circuito do tipo Fontan necessitam de maior dose de varfarina para atingir o RNI esperado
- Existe dificuldade no manejo da anticoagulação em crianças com idade inferior a 6 anos, devido a:
 - necessidade de maiores doses da varfarina;
 - longo tempo de necessidade de sobreposição da varfarina com a heparina por tempo prolongado até que o RNI entre na faixa desejada;
 - necessidade de dosagens mais freqüentes de RNI, e
 - necessidade de ajustes mais freqüentes de dose

Este achado torna-se bastante preocupante à medida que a indicação da derivação cavopulmonar tem sido cada vez mais precoce, sendo muitas vezes realizado a partir de um ano de idade. Em nosso estudo, a média de idade da realização da derivação cavopulmonar total foi de 5,3 anos.

Em nossa amostra, cinco pacientes (16,6%) tiveram falta de aderência ao seguimento, sendo a manutenção deste só possível por constante insistência desta pesquisadora, com o apoio da equipe de assistência social do Hospital, que de forma recorrente convocou os pacientes a comparecerem às avaliações. Para justificar a falta de aderência, os pais citaram a dificuldade financeira para custear o transporte até o serviço de referência; indisponibilidade de um adulto que pudesse acompanhar a criança à consulta

ou realização de exames, e ainda o julgamento pessoal de que a criança estaria muito bem e sendo assim, não acreditavam ser necessário o seguimento e em um dos casos, o uso da medicação. Esta é, sem dúvida, a realidade de muitos outros pacientes.

Some-se a isso o fato de que deste grupo de cinco pacientes, quatro (80%) estavam em uso de varfarina, e conseqüentemente o RNI oscilava fora da faixa, com valores entre 1 e 6,4. Além disso, de maneira geral, no grupo em uso da varfarina 93,3% apresentou, pelo menos, um RNI fora da faixa, o que aumenta significativamente o risco de trombose; semelhante aos dados de estudo prospectivo multicêntrico já citado anteriormente, no qual, o grupo em uso de varfarina, durante avaliação do RNI tinha menos do que 30% com RNI superior a 2³⁵.

Por outro lado, estudo recente entre pacientes com doença de Kawasaki mostrou um risco de sangramento menor que 0,5% ao ano em pacientes em uso de varfarina⁵¹. De qualquer maneira, é importante lembrar que em 13,3% dos pacientes em uso de varfarina, pelo menos uma dosagem de RNI era acima de 4, com risco de sangramento grave.

Durante todo o período de seguimento, não tivemos a ocorrência de sangramento em nenhum dos grupos, nem mesmo sangramentos menores foram relatados pelos familiares ou o próprio paciente em nenhuma das consultas. Não houve qualquer outra complicação do uso de uma das drogas, que exigisse a interrupção do uso, diferente do relatado por Monagle³⁵, que registrou dois sangramentos maiores no grupo em uso da varfarina e o número de sangramentos menores foi significativamente maior neste mesmo grupo (33% no grupo da varfarina X 14% no grupo em uso de AAS com $p=0,03$).

5.4 Avaliação ecocardiográfica

Dentre os fatores de risco para a ocorrência de trombo no pós-operatório da derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco^{33,34,48}, destaca-se o fluxo de baixa velocidade pelo tubo extracardíaco. Na primeira avaliação pós-operatória (momento 2) 33,3% dos pacientes tinha fluxo lento pelo tubo extracardíaco, número este que teve discreta variação (33,3 % a 55,5%) no desenrolar de cada uma das reavaliações.

Em concordância com os achados de literatura citados, entre os pacientes em que o fluxo pelo tubo extracardíaco era lento, com presença de autocontraste em diferentes graus, menos de 50% dos pacientes evoluiu livre de trombo ao longo do seguimento. Esta diferença não teve significância estatística quando comparado a pacientes com velocidade de fluxo normal, entre os quais mais de 70% evoluiu livre de trombo.

O Ecocardiograma transesofágico é o método de escolha, quando comparado ao transtorácico para avaliação de trombo no pós-operatorio da derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco²⁶. Em registros anteriores, provou identificar imagens de trombo que o ecocardiograma transtorácico não visualizou³⁵. Além disso, todos os ecocardiogramas transesofágicos em nossa avaliação foram realizados por um único examinador, e foi a principal forma de diagnóstico do trombo, que na maior parte das vezes não teve manifestação clínica concomitante.

5.5 Alteração na Parede Interna do Tubo

Alterações na parede interna do tubo extracardíaco utilizado na derivação cavopulmonar total ainda vem sendo pobremente estudada, com dados escassos a este respeito. Em 2007, Ochiai estudou retrospectivamente, através de cateterismo cardíaco, o diâmetro do tubo extracardíaco em 33 pacientes, submetidos ao estudo hemodinâmico com 1 mês e 5 anos após a derivação cavopulmonar total. Segundo o estudo de Ochiai, não há redução do diâmetro do tubo neste intervalo, e nem mesmo da sua relação com o diâmetro da veia cava inferior⁵³.

Em nossa casuística, já na primeira tomografia realizada com seis meses de pós-operatório, 78,6% no grupo do AAS e 66,7% no grupo do ACO tinham acúmulo de material hiperrefringente na parede do tubo extracardíaco. Esse índice manteve-se alto e mais freqüente no grupo em uso de AAS aos dois anos de pós-operatório. Na avaliação mais tardia, aos dois anos de pós-operatório, tanto o número de crianças com material depositado na parede do tubo era maior no grupo do AAS (83,3%), quanto a espessura do material (que variou em toda a avaliação de 0,9 a 3,5 mm) era maior (superior a 2 mm). Imagem superior a 2mm não foi visualizada nas crianças em uso de varfarina neste momento, com $p=0,082$; mostrando assim uma tendência em se afirmar que o depósito de material, com aumento do tempo de seguimento, é maior no grupo em uso de AAS. O material aqui descrito como atapetamento, em estudo publicado recentemente⁵⁴, foi chamado de trombo de base larga, aderido a parede interna do tubo extra-cardíaco em 3 de 10 pacientes. A abordagem e interpretação do material encontrado, traz a tona uma importante

discussão, tanto no que diz respeito ao tamanho quanto ao aspecto, podendo ser a tomografia uma importante ferramenta no diagnóstico precoce do trombo, evitando o tromboembolismo pulmonar.

5.6 Tromboembolismo Pulmonar

A ocorrência do TEP subclínico, com liberação de pequenos êmbolos para a circulação pulmonar, é um importante problema na fisiologia do tipo Fontan pela queda na saturação de oxigênio e aumento da resistência vascular pulmonar, parâmetros fundamentais para um bom funcionamento do circuito. Isso porque, o fluxo para as artérias pulmonares proveniente da veia cava inferior e superior depende importantemente da baixa resistência e pressão em leito arterial pulmonar.

A cintilografia pulmonar não é realizada rotineiramente em pacientes submetidos a derivação cavopulmonar total, o que torna difícil a comparação. No entanto, foi diagnosticado TEP em dois pacientes, ambos em uso de AAS, após um e dois anos de pós-operatório. O segundo paciente é totalmente assintomático, dito TEP subclínico (3,8%), para o qual a literatura mostra uma incidência de 17% em pacientes adultos em pós-operatório tardio da operação do tipo Fontan ²⁸. Pela importância do comprometimento hemodinâmico do circuito de Fontan na vigência do tromboembolismo pulmonar, estratégias devem ser traçadas em busca de um diagnóstico prático e seguro desta alteração, sendo a princípio, a tomografia uma opção possível⁵⁴.

A baixa incidência do coração com fisiologia univentricular entre as cardiopatias congênitas, somado à mortalidade no período interestágio, limita significativamente o número de pacientes a ser incluídos em um estudo, prospectivo e randomizado, do pós-operatório da derivação cavopulmonar total. O fenômeno tromboembólico no pós-operatório deste procedimento é muito importante, tanto no que diz respeito a alta incidência, quanto ao comprometimento na morbimortalidade. Entre os achados desta amostra, há sugestão de que o grupo em uso de AAS tenha sido mais comprometido em todas as frentes de investigação de ocorrência de trombo. Entretanto, devido à pequena amostragem, faz-se mandatário um esforço cooperado em se conseguir uma amostra com poder estatístico maior para comprovação final dessa teoria. Possivelmente de maneira multicêntrica e com a colaboração conjunta de cardiopediatras e cirurgiões cardíacos pediátricos para vencer esse desafio que muda o curso prognóstico de tantas crianças.

6. Conclusões

1. A ocorrência de trombo foi nitidamente maior no grupo submetido ao uso de AAS (46% das crianças, contra 20% dos pacientes em uso de anticoagulante oral), no entanto, esta diferença não teve diferença estatística.

a. quando avaliamos cada um dos fatores estudados na interferência da sobrevida livre de trombo, notamos que os únicos fatores que realmente interferem são a ocorrência prévia de trombo e deficiência da concentração de proteína C da coagulação no pré-operatório.

2. Função Hepática e de fatores de coagulação:

a. Ambos são alterados já no pré-operatório: as enzimas hepáticas mostraram distribuição semelhante entre os dois grupos no pré-operatório, sendo alterada em cerca de 50% dos pacientes.

b. Entre os fatores de coagulação, a alteração menos freqüente foi o aumento do Fator VIII. Mas entre os fatores anticoagulantes, o tempo livre de trombo das crianças com deficiência dos níveis de proteína C no pré-operatório é estatisticamente maior, quando comparado as crianças com níveis séricos normais do mesmo fator.

3. Quanto à viabilidade da profilaxia habitual para tromboembolismo, nenhuma das duas drogas avaliadas levou a efeitos colaterais

importantes, bem como sangramentos. Nenhuma das crianças teve a droga suspensa por intolerância.

- a. O fato de cinco crianças terem dificuldade de seguimento, sendo quatro em uso de anticoagulante oral, deve ser um fator a ser considerado no momento de escolha da droga, pesando benefícios e risco de se manter uma criança anticoagulada.
4. A velocidade de fluxo é reduzida em 33% dos pacientes submetidos a derivação cavopulmonar total, com tubo extracardíaco e a ocorrência de trombo foi mais freqüente em pacientes com fluxo lento, sem significância estatística.
 5. O atapeamento da parede do tubo esteve presente em 78,6% a 83,3% dos pacientes em uso de AAS e 66,7% a 83,3% dos pacientes em uso de varfarina, dependendo do momento da realização da angiotomografia. No grupo em uso de AAS encontramos uma tendência a maior ocorrência de atapeamento com espessura maior (superior a 2mm), quando comparado ao grupo em uso de ACO ($p=0,082$).
 6. Tromboembolismo pulmonar subclínico ocorreu em dois pacientes e comprometeu de maneira importante a evolução clínica de um deles.

7. Anexos

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**I. Dados de identificação do sujeito da pesquisa:**

a. Nome _____ do _____ paciente:

b. Identificação Hospitalar: _____

c. Nascimento: ____/____/____

d. Endereço:

e. Telefone: _____

II. Dados do responsável legal:

f. Nome:

g. Grau _____ de _____ parentesco:

h. RG: _____

i. Nascimento: ____/____/____

j. Endereço:

k. Telefone: _____

III. Dados sobre o protocolo científico:

Estudo comparativo entre o uso de anticoagulante oral e de antiagregante plaquetário na profilaxia de trombose e fenômenos tromboembólicos no pós-operatório da operação cavopulmonar total com tubo extracardíaco. Análise de aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem.

l. Responsável: *Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene*

m. Avaliação do risco do protocolo: inerentes a venopunção periférica e ecocardiograma transesofágico apenas

n. Duração do protocolo: DOIS ANOS

IV. Registro das explicações do pesquisador ao paciente e ao seu responsável legal, sobre o protocolo:

O. Justificativa e objetivos do estudo:

Realizaremos um estudo neste Hospital que procura estabelecer qual é o melhor medicamento para prevenir o tromboembolismo, (formação de coágulos no sangue) que é complicação grave após a operação cavo-pulmonar total (cirurgia que seu filho vai realizar).

O tromboembolismo ocorre entre 17 e 20% das crianças que realizam este tipo de cirurgia, podendo ocorrer desde horas até anos após o procedimento. Pode ocorrer de forma assintomática (sem que a criança sinta nada) inicialmente podendo evoluir de forma grave e letal.

Até o momento, nenhum estudo comprovou qual é a maneira mais eficiente de prevenir a formação de trombos, sendo que alguns serviços usam o antiagregante plaquetário (A A S) e outro usam o anticoagulante oral (Warfarin), que tem se mostrado ser mais eficiente para prevenir a formação do trombo mas por outro lado exige um controle laboratorial rígido (coleta freqüente de exame de sangue) para evitar o aumento na anticoagulação (sangue muito fino) que poderia causar sangramentos graves e limitar a vida da criança quanto às atividades físicas, principalmente.

Há poucos trabalhos com crianças sobre esse assunto, por isso estamos desenvolvendo esse, que servirá para entender melhor a evolução das crianças e encontrar a melhor forma de prevenir a formação do trombo de forma eficiente evitando maiores complicações e limitações para a criança.

p. Procedimentos que serão realizados: seu filho fará toda a avaliação pré-operatória normal, além disso, serão colhidos junto com os exames de sangue habituais (necessários para a cirurgia) exames que mostram como está o funcionamento do fígado e dosagem dos fatores de coagulação (Proteína – C, Fator VII e Fator VIII, que podem se alterar após a cirurgia e são muito importantes na formação do trombo), para isso não existe qualquer procedimento especial, apenas o volume total de sangue colhido será um pouco maior que o habitual (total de 12 ml), colhido no mesmo momento que os demais.

Seu filho será então submetido à cirurgia normalmente e receberá todos os cuidados habituais. Após a cirurgia, iniciaremos o uso do medicamento para evitar a formação do coágulo. Seu filho receberá uma das medicações (AAS ou Warfarin) e a decisão de qual das medicações ele receberá será totalmente ao acaso para que não haja qualquer interferência no uso do remédio. A partir de então iniciaremos o acompanhamento com avaliação no primeiro mês, terceiro mês, sexto mês e primeiro ano após a cirurgia, a partir daí a avaliação será anual. Em cada avaliação será realizada nova coleta de exames de sangue, uma entrevista sobre a evolução desde a última consulta e a realização de um ecocardiograma transesofágico (o aparelho de ecocardiograma vai pela garganta para avaliar o coração, como se fosse um exame de endoscopia), e um

eletrocardiograma para avaliar se seu filho está apresentando algum tipo de arritmia. Você receberá o resultado de todos estes exames, e você saberá se estão normais ou alterados e o que significam.

q. Desconforto e riscos esperados: os riscos estão relacionados à coleta de sangue, e à realização do ecocardiograma transesofágico que é realizado sob sedação (anestesia leve), a nível ambulatorial (faz o exame e assim que bem acordado pode voltar para casa). Os demais procedimentos tomarão apenas tempo, mas são muito semelhantes aos das consultas rotineiras (pesar, medir, aferir pressão arterial, realizar eletrocardiograma).

r. Benefícios que poderão ser obtidos: o ecocardiograma transesofágico não é realizado de rotina, no entanto é o melhor exame para avaliar a presença do trombo antes que ele comece a causar algum sintoma.

s. Esclarecimentos dados pelo médico sobre garantias do sujeito do protocolo:

Nós garantiremos a você e ao seu filho(a):

t. Acesso a qualquer informação sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.

u. Garantia de sigilo e privacidade quanto às informações coletadas e resultados obtidos

V. Endereços, nomes e telefones para contato:

Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene

Hospital do Coração

Rua Desembargador Eliseu Guilherme 123 – Paraíso - São Paulo/ SP

Tel 30536611

VI. Consentimento pós-esclarecido:

Declaro, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo científico.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Responsável legal

Responsável pelo protocolo

ANEXO II – FICHA DE AVALIAÇÃO E SEGUIMENTO

Nº do paciente

Iniciais

Data ____/____/____

Randomizado para:

 ACO AAS**1. IDENTIFICAÇÃO:**

a. Nome:

b. Data de Nascimento: ____/____/____

c. Identificação Hospitalar: _____

d. Sexo: masc () fem ()

2. DIAGNÓSTICO:

a. _____

3. ANTECEDENTES PESSOAIS:

a. Procedimento cirúrgico paliativo prévio:

1. Glenn ()
2. Blalock-Taussig ()
3. Bandagem Pulmonar ()
4. Blalock-Hanlon ()
5. Outros ()

b. Episódios de trombose

1. sim ()
2. não ()

c. Arritmia

1. sim ()
 1. Flutter atrial ()
 2. TSV ()
 3. Outras ()
2. não ()

d. Policitemia

1. sim ()
 1. hemodiluição ()
2. não ()

Nº do paciente

--	--

Iniciais

--	--	--	--

Data ____/____/____

4. AVALIAÇÃO ATUAL- MOMENTO I (Pré-operatório)

- a. Idade
- b. Avaliação Laboratorial:

HB		TGP		
HT		G-GT		
URÉIA		Pt C		
CREAT		F VII		
SÓDIO		F VIII		
POTÁSSIO		TP/AP		
TGO		INR		

- c. Avaliação Ecocardiográfica:
 1. Disfunção ventricular
 1. sim () FE _____
 2. não ()
 2. Dilatação atrial
 1. sim () medida _____
 2. não ()

Nº do paciente Iniciais

Data ____/____/____

5. AVALIAÇÃO ATUAL: MOMENTO II (pós-operatório imediato)

- a. Data da cirurgia ____ / ____ / ____
- b. Técnica Cirúrgica
1. () Derivação cavo-pulmonar
 1. () Tubo extra-cardíaco
 - a. fenestrado ()
 - b. não fenestrado ()
 2. () Túnel intra-atrial
 3. Material _____
 2. () Derivação atriopulmonar
 3. () Ligadura da artéria pulmonar
 4. () CEC
- c. Intercorrências: _____
- d. Arritmia:
1. Flutter Atrial ()
 2. FA ()
 3. TSV ()
 4. TJ ()
 5. Ritmo Sinusal ()
- e. Ecocardiograma:
1. Fluxo Lento pela derivação
 1. () sim
 2. () não
 2. Auto – contraste
 1. () sim
 2. () não
 3. Disfunção Ventricular
 1. () sim
 2. () não
 4. Trombo
 1. () sim
 2. () não
- f. Avaliação Laboratorial:
1. TP _____
 2. AP _____
 3. INR _____
 - a. () dose mantida
 - b. () dose ajustada para _____

Nº do paciente Iniciais

Data ___/___/___

6. AVALIAÇÃO ATUAL: MOMENTO III (3 meses de pós-operatório)**a. Intercorrências:**

1. () sim

1. () trombo – data ___/___/___

2. () sangramento

a. () maior

b. () menor

c. () fatal

2. () não

b. Arritmia:

1. Flutter Atrial ()

2. FA ()

3. TSV ()

4. TJ ()

5. Ritmo Sinusal ()

c. Ecocardiograma:

1. Fluxo Lento pela derivação

1. () sim

2. () não

2. Auto – contraste

1. () sim

2. () não

3. Disfunção Ventricular

1. () sim

2. () não

4. Trombo

1. () sim

2. () não

d. Avaliação Laboratorial:

HB		TGP		
HT		G-GT		
URÉIA		Pt C		
CREAT		F VII		
SÓDIO		F VIII		
POTÁSSIO		TP/AP		
TGO		INR		

e. Dose mantida ()

f. Dose ajustada para _____

Nº do paciente

Iniciais

--	--	--	--

Data ____/____/____

7. AVALIAÇÃO ATUAL: MOMENTO IV (6 meses de pós-operatório)**a. Intercorrências:**

1. () sim

1. () trombo – data ____/____/____

2. () sangramento

a. () maior

b. () menor

c. () fatal

2. () não

b. Arritmia:

1. Flutter Atrial ()

2. FA ()

3. TSV ()

4. TJ ()

5. Ritmo Sinusal ()

c. Ecocardiograma:

1. Fluxo Lento pela derivação

1. () sim

2. () não

2. Auto – contraste

1. () sim

2. () não

3. Disfunção Ventricular

1. () sim

2. () não

4. Trombo

1. () sim

2. () não

d. Angiotomografia

1. material de baixa atenuação na superfície do tubo:

1. sim () medida_____

2. não ()

2. trombo

1. sim ()

2. não ()

e. Avaliação Laboratorial:

HB		TGP		
HT		G-GT		
URÉIA		Pt C		
CREAT		F VII		
SÓDIO		F VIII		
POTÁSSIO		TP/AP		
TGO		INR		

- f. Dose mantida
 Dose ajustada para _____

Nº do paciente

--	--

Iniciais

--	--	--	--

Data ____/____/____

8. AVALIAÇÃO ATUAL: MOMENTO V (12 meses de pós-operatório)

a. Intercorrências:

1. () sim

1. () trombo – data ____/____/____

2. () sangramento

a. () maior

b. () menor

c. () fatal

2. () não

b. Arritmia:

1. Flutter Atrial ()

2. FA ()

3. TSV ()

4. TJ ()

5. Ritmo Sinusal ()

c. Ecocardiograma:

1. Fluxo Lento pela derivação

1. () sim

2. () não

2. Auto – contraste

1. () sim

2. () não

3. Disfunção Ventricular

1. () sim

2. () não

4. Trombo

1. () sim

2. () não

d. Angiotomografia

1. material de baixa atenuação na superfície do tubo:

1. sim () medida_____

2. não ()

2. trombo

1. sim ()

2. não ()

e. Cintilografia

1. () normal,

2. () probabilidade baixa para a presença de TEP

3. () probabilidade intermediária para a presença de TEP

4. () probabilidade alta para a presença de TEP

f. Avaliação Laboratorial:

HB		TGP		Urina I	
HT		G-GT			
URÉIA		Pt C			
CREAT		F VII			
SÓDIO		F VIII			
POTÁSSIO		TP/AP			
TGO		INR			

- g. Dose mantida
 Dose ajustada para _____

Nº do paciente Iniciais

Data ____/____/____

9. AVALIAÇÃO ATUAL: MOMENTO VI (24 meses de pós-operatório)**a. Intercorrências:**

1. () sim

1. () trombo – data ____/____/____

2. () sangramento

a. () maior

b. () menor

c. () fatal

2. () não

b. Arritmia:

1. Flutter Atrial ()

2. FA ()

3. TSV ()

4. TJ ()

5. Ritmo Sinusal ()

c. Ecocardiograma:

1. Fluxo Lento pela derivação

1. () sim

2. () não

2. Auto – contraste

1. () sim

2. () não

3. Disfunção Ventricular

1. () sim

2. () não

4. Trombo

1. () sim

2. () não

d. Angiotomografia

1. material de baixa atenuação na superfície do tubo:

1. sim () medida _____

2. não ()

2. trombo

1. sim ()

2. não ()

e. Cintilografia

1. () normal,

2. () probabilidade baixa para a presença de TEP

3. () probabilidade intermediária para a presença de TEP

4. () probabilidade alta para a presença de TEP

f. Avaliação Laboratorial:

HB		TGP		
HT		G-GT		
URÉIA		Pt C		
CREAT		F VII		
SÓDIO		F VIII		
POTÁSSIO		TP/AP		
TGO		INR		

- g. Dose mantida
 Dose ajustada para _____

ANEXO III – ADENDO AO TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Durante o acompanhamento dos pacientes neste protocolo de que o seu filho faz parte, notamos a necessidade de se diagnosticar mais precocemente alguns sinais iniciais da presença do trombo e avaliar se pode ter migrado algum pequeno trombo para o pulmão sem ter aparecido em qualquer exame ou seu filho sentido alguma coisa.

Desta forma, propomos a realização de uma Angiotomografia de Tórax com contraste de iodo e da cintilografia do pulmão.

Na angiotomografia, seu filho só será anestesiado, caso não colabore fazendo a apneia (prender o ar) e após o seu consentimento. Será necessário “pegar uma veia” para injetar o contraste. Dois minutos após a injeção, é feita uma espécie de raio X, que é a tomografia, e seu filho é então liberado.

Este exame será realizado, na mesma época dos ecocardiogramas: seis meses após a cirurgia, a seguir um ano após a cirurgia e dois anos após a cirurgia.

A cintilografia pulmonar é um exame que permite avaliar a ventilação (troca de oxigênio) e a perfusão (chegada de sangue) pulmonar, sendo útil no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar. Por meio dela vamos saber se pequenos trombos, que possam não ter sido visto nos outros exames e nem ter causado nenhum sintoma no seu filho, estão chegando no pulmão e aos poucos prejudicando este órgão. A cintilografia será realizada após um ano da cirurgia e anualmente.

Desconforto e riscos esperados: quanto à tomografia, caso seu filho colabore com a apneia, não haverá necessidade de anestesia e o desconforto será apenas o de “pegar a veia”. O risco esperado do exame será com relação à possibilidade de o seu filho ser alérgico ao iodo. Caso você saiba da alergia, deverá informar ao médico no momento do exame.

Quanto à cintilografia, trata-se de outro tipo de contraste com menor risco de alergia. O problema causado por ela é a radiação, que apesar de baixa, existe.

VII. Consentimento pós-esclarecido:

Declaro, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo científico.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Responsável legal

Responsável pelo protocolo

8. Referências Bibliográficas

1. Cavalcanti, CV; Ikari, NM; Hazin SMV. Atresia Tricúspide. In: Croti, UA; Mattos, SS; Pinto Jr, VC; Aiello, VD. *Cardiologia e cirurgia cardiovascular Pediátrica*. Roca, 2008;37:522-534.
2. Silva, CMC; Maluf MA. Atresia Pulmonar com Septo Interventricular Íntegro. In: Croti, UA; Mattos, SS; Pinto Jr, VC; Aiello, VD. *Cardiologia e cirurgia cardiovascular Pediátrica*. Roca, 2008;22:322-337.
3. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: prenatal diagnosis, clinical profile, and management. *AM J Obstet Gynecol*. 1991 Sep; 165;(3):529-34.
4. Brownell LG SM. Inheriotance of hypoplastic left heart syndrome (HLHS): further observations. *Clin Genet* 1976;9(2):245-9.
5. Sano S, Kawada M, Yoshida H, Kino K, Irie H, Aoki A, et al. Norwood procedure to hypoplastic left heart syndrome. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46(12):1311-6.
6. Taussig HB, Blalock A. The tetralogy of Fallot, diagnosis and indications for operation; the surgical treatment of the tetralogy of Fallot. *Surgery*. 1947;21(1):145.

7. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *AM J Cardiol.* 1980 Jan;45(1):87-91
8. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR. Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *British Heart Journal.* 1993 June 1, 1993;69(6):551-5
9. Glenn, WW; Pacion JF. Circulatory bypass of right heart. Preliminary observations on direct delivery of vena caval blood into pulmonary artery circulation: azigos vein-pulmonary artery shunt. *J. Biol. Med.,* 1954;27:147.
10. Santos, CL; Moraes Neto, FR. Conexão Atrioventricular Univentricular. In: Croti, UA; Mattos, SS; Pinto Jr, VC; Aiello, VD. *Cardiologia e cirurgia cardiovascular Pediátrica.* Roca, 2008;36:505-19.
11. Fontan, F.; Baudet, E. *Thorax,* 1971;26:240.
12. Trojnarska O, Cieplucha A. Challenges of management and therapy in patients with a functionally single ventricle after Fontan operation. *Cardiology Journal,* 2011;18:119-127.

13. Choussat, A; Fontan, F.; Besse, P. et al. Selection criteria for Fontan's procedure. In: ANDERSON,R.H.; SHINEBOURNE, E.A. Pediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978;p.559-566
14. De Leval, MR; Kilner, P; Gewillig,M. et al. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations – experimental studies and early clinical experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.,1988;96:682.
15. Marcelleti, C; Corno, A; Giannico, S. et al. Inferior vena cavapulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1990;100:228-232.
16. Gundry, SR; Razzouk, AJ; Del Rio, MJ. et al. The optimal Fontan connection: a growing extracardiac lateral tunnel with pedicled pericardium. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997;114:552-559.
17. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR . Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk.Circulation. 1990 Nov; 82(5):1681-9
18. Cavalcanti, CV; Ikari NM; Hazin, SMV. Atresia Tricúspide. In: Croti, UA; Mattos, SS; Pinto Jr, VC; Aiello, VD. Cardiologia e cirurgia cardiovascular Pediátrica. Roca, 2008;37:522-34.

19. Jacobs ML. The Fontan operation, thromboembolism, and anticoagulation: a reappraisal of the single bullet theory. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:491-5
20. Robbers-Visser D, Miedema M, Nijveld A, Boersma E, Bogers Ad J J C, Haas F, Helbing W A, Kapusta L. Results of staged total cavopulmonary connection for functionally univentricular hearts; comparison of intra-atrial lateral tunnel and extracardiac conduit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:934-941.
21. Monagle P, Cochrane A, Mc Crindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after Fontan procedure – the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:493-8.
22. Jahangiri M, Ross DB, Redington AN, Lincoln C, Shinebourne EA. Thromboembolism after the Fontan procedure and its modifications. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1409-14.
23. Marrone C, Galasso G, Piccolo R, de Leva F, Paladini R, Piscione F, Santoro G. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2011;32:32-39.

- 24.** Kim S-J, Kim W-H, Lim H-G, Lee J-Y. Outcome of 200 patients after na extracardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:108-16
- 25.** Rosenthal D, Friedman A, Kleinman S, Kopf G, Rosenfeld L, Hellenbrand W. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation* 1995;92(Suppl):II287-93.
- 26.** Fyfe DA, Kline CH, Sade RM, Gillette PC. Transesophageal echocardiography detects thrombus formation not identified by transthoracic echocardiography after the Fontan operation. *J Am Coll cardiol* 1991;18:1733-7.
- 27.** Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, Robbins RC, Dubin AM. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:499-505.
- 28.** Varma C, Warr MR, Hendler AL, et al. Prevalence of “silent” pulmonary emboli in adults after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2252-8.
- 29.** Merterns L, Hagler DJ, sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1063-73

- 30.** Coon PD, Rychik J, Novello RT, RO OS, Gaynor W, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1990-4
- 31.** Cromme-Dijkhuis AH, Henkens CMA, Bijlleveld CMA, ET AL. Coagulation factor abnormalities as possible thrombotic risk factors after Fontan operation. *Lancet* 1990;336:1087-90
- 32.** Jahangiri M, Shore D, Kakkar V, Lincoln C, Shinebourne E. Coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure and its modifications *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:989-93
- 33.** Procelewska M, Kolcz J, Januszewska K, Mroczek T, Malec E. Coagulation abnormalities and liver function after hemi-Fontan and Fontan procedures – the importance of hemodynamics in the early postoperative period. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 31 (2007) 866-872
- 34.** Caposilvan S, Milanese O, Stellin G, Pettenazo A, Zancan L, D'Antiga L. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2008;86:177-82
- 35.** Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, Hughes M, Andrew M, McCrindle B. A multicenter,

randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for two years after the Fontan procedure in children. *JACC*; 2011: 645-51.

- 36.** Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan A K C, Julian J A, Mitchell L. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective Cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94(9): 3007-3014.

- 37.** Agresti, A. *Categorical data analysis*. New York: Wiley Interscience, 1990, 558p

- 38.** Bussab, WO.; Morettin, PA. *Estatística Básica*. 5ed. São Paulo: Saraiva, 2006, 526p

- 39.** Siegel, S. *Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; 448p

- 40.** Collett, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*, 2ed. London: Chapman & Hall/CRC, 1992; 391p

- 41.** Damus PS. Correspondence. *Ann Thorac Surg* 1975;20:724-5.

42. Kaye MP. Anatomic correction of transposition of the great arteries. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:638-40.
43. Stansel HC Jr. A new operation for d-loop transposition of the great vessels. *Ann Thorac Surg* 1975;19:565-7.
44. Monagle P, Karl TR. Thromboembolic problems after the Fontan operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002;5:36-47.
45. Mahnke CB, Boyle GJ, Janosky JE, Siewers RD, Pigula FA. Anticoagulation and incidence of late cerebrovascular accidents following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2005;26:56-61.
46. Mc Crindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, Weintraub R, Andrew M, Monagle P. Factors Associated with thrombotic complications after the Fontan procedure – A secondary analysis of a multicenter, randomized Trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:346-53)
47. Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA, Castro RA, McGowan FX, Neufeld EJ, Laussen PC. Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I

- through Fontan completion. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2009;137:934-41.
- 48.** Manlhiot C, Brandão LR, Kwok J, Kegel S, Menjak IB, Carew CL, Chan AK, Schwartz SM, Sivarajan VB, Caldarone CA, Van Arsdell GS, Mc Crindle BW. Thrombotic complications and thrombo prophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation. *J Pediatr* 2012 Sep;161(3):513-519.
- 49.** Van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, et AL. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart* 1999;82:40-46.
- 50.** Odegard KC, McGowan FX, Zurakowski D, DiNardo JA, Castro RA, Del Nido PJ, Laussen PC. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: Increased factor VIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1260-7.
- 51.** Manlhiot C, Brandão LR, Somji Z, Chesney AL, MacDonald C, Gurofsky RC, et AL. Long-term anticoagulation in Kawasaki disease: initial use of low molecular weight heparin is a viable option for patients with severe coronary artery abnormalities. *Pediatr Cardiol* 2010;31:834-42)

52. HORTON R. Resuscitating homo academicus. *The Lancet* 2008;371:3.

53. Ochiai Y, Imoto Y, Sakamoto M, Kajiwara T, Sese A, Watanabe M, Ohno T, Joo K. Midterm follow-up of the status of gore-tex graft after extracardiac conduit Fontan procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jul;36(1):63-7; discussion 67-8

54. Grewal J, Hussein MA, Feldstein RN, Kiess M, Ellis J, Human D, Leipsic J. Evaluation of silent thrombus after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2013;8:40-47.