

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Leonardo Leiria de Moura da Silva

**Fatores prognósticos relacionados
ao *bypass* cardiopulmonar na
correção cirúrgica da cardiopatia
congenita e suas associações com
malformações extracardíacas**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2023**

Leonardo Leiria de Moura da Silva

Fatores prognósticos relacionados ao *bypass* cardiopulmonar na correção cirúrgica da cardiopatia congenita e suas associações com malformações extracardíacas

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientadores: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa
Dott. Bruno Marino Taussig de Bodonia
Coorientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Porto Alegre
2023**

Catálogo na Publicação

Leiria de Moura da Silva, Leonardo

Fatores prognósticos relacionados ao *bypass* cardiopulmonar na correção cirúrgica da cardiopatia congênita e suas associações com malformações extracardiácas / Leonardo Leiria de Moura da Silva. -- 2023.

83 f. : il., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientadores: Rafael Fabiano Machado Rosa, Bruno Marino Taussig de Bondonia; Coorientador: Paulo Ricardo Gazzola Zen.

1. cardiopatias congênitas. 2. *bypass* cardiopulmonar. 3. *clamp* aórtico. 4. malformações extracardiácas. I. Título.

DEDICATÓRIA

Per la mia piccolina Meggie (in memoriam)

*“In ogni lacrima tu sarai per non dimenticarti mai
E mi manchi amore mio
Così tanto che ogni giorno muoio anch'io
Ho bisogno di te
Di averti qui per dirti che
Tu mi manchi amore mio
Il dolore è freddo come un lungo addio
E in assenza di te
Il vuoto è dentro me”*

(Alfredo Rapetti / Laura Pausini)

*“Lo pregherò, lo cercherò e lo giuro ti troverò
Dovessi entrare in altre dieci, cento, mille vite
In questa vita buia senza di te sento che
Ormai per me sei diventato l'unica ragione
Se c'è un confine nell'amore giuro lo passerò
E nell'immenso vuoto di quei giorni senza fine
Ti amerò.”*

(Frederico Cavalli / Pietro Cremonesi)

AGRADECIMENTOS

Ao meu amigo e orientador, Professor Rafael Fabiano Machado Rosa, pela inspiração, exemplo, e contagiante serenidade, desde o princípio desta aventura;

Al carissimo Professor Bruno Marino Taussig de Bodonia, dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", per la guida e compagnia in questo viaggio, in prevalenza per tutto l'affetto e l'amicizia con cui mi ha accolto durante il mio soggiorno nella Città Eterna di Roma;

Al Dott. Antonio de Merulis, per la cortese attenzione e compagnia nelle piacevoli mattinate insieme presso gli ambulatori della Unità Operativa Complessa (UOC) di Cardiologia Pediatrica del Policlinico Umberto I in Roma;

To my dearest friends Betina Comiran Brescianini and Manuel Moraes Diegues, whose delightful companionship in the UK, Portugal, Italy, or even as far away as Japan always makes things better, and for your unceasing encouragement in my pursuit of new horizons;

Aos queridos amigos Nadima Vieira Toscani e Antonio José Duarte Silva Santos, pela inestimável amizade e sincero afeto, demonstrados pela companhia constante em cada passo de nossos caminhos;

Aos colegas anesthesiologistas Juliana Kaczmareck Figaro e Augusto Mylla de Carli, pela sinergia laboral e dileção pessoal com as quais me permitiram concluir esse desafio juntamente com minhas atividades profissionais;

À minha *alma mater*, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), berço da minha vida médica e maior orgulho de toda a minha carreira acadêmica;

Aos integrantes do grupo de pesquisa em genética da UFCSPA, Professor Paulo Ricardo Gazzola Zen, Jamile Dutra Correia, Daniéle Bernardi Silveira, Ernani Bohrer da Rosa, Maurício Rouvel Nunes, Rosana Cardoso Manique Rosa, Leonardo Augusto Schreiner, Rodrigo S. Batisti, Beatriz F. Rocha, Liana Vitória Marchezi e Gabriel Antônio F. Chies, pela profícua cooperação científica;

À futura colega médica Bibiana de Borba Telles, pelo eficiente auxílio na coleta de dados;

Aos funcionários Carlos Eduardo Andretta de Lima, Gabriele Knak Dornelles e Felipe P. Scholz, responsáveis pelo Arquivo e pela TI da ISCMPA, pela presteza na compilação e disponibilização dos prontuários médicos;

À Ceres Andréia Vieira de Oliveira, pela assistência na análise estatística;

Aos colegas cirurgiões cardíacos Diego da Costa Cardoso e Daniel Hoyer de Carvalho Barcellos, pelo valioso suporte na revisão bibliográfica relacionada às cardiopatias congênitas;

Ao General de Exército Sérgio Pereira Mariano Cordeiro (*in memoriam*), meu querido vovô Cordeiro, que desde cedo me ensinou o valor do estudo para alcançar qualquer objetivo na vida;

Al mio caro maestro di italiano, Luis Eduardo Schepp, per avermi insegnato i primi passi nella lingua dantesca, e soprattutto, per aver seminato nella mia anima l'amore per la cultura italiana;

Aos meus amados afilhados Isabela e Pedro Henrique, os mais preciosos presentes que já recebi, e que guardo em meu coração desde o primeiro dia de suas vidas;

Aos meus amores maiores, Caroline e Trufa, razões da minha existência, inspirações dos meus dias, e expressões de que o Amor é a mais bela dimensão da vida.

"Thousands of years ago, the first man discovered how to make fire. He was probably burned at the stake he had taught his brothers to light. He was considered an evildoer who had dealt with a demon mankind dreaded. But thereafter men had fire to keep them warm, to cook their food, to light their caves. He had left them a gift they had not conceived and he had lifted darkness off the Earth. Centuries later, the first man invented the wheel. He was probably torn on the rack he had taught his brothers to build. He was considered a transgressor who ventured into forbidden territory. But thereafter, men could travel past any horizon. He had left them a gift they had not conceived and he had opened the roads of the world.

That man, the unsubmissive and first, stands in the opening chapter of every legend mankind has recorded about its beginning. Prometheus was chained to a rock and torn by vultures — because he had stolen the fire of the gods. Adam was condemned to suffer — because he had eaten the fruit of the tree of knowledge. Whatever the legend, somewhere in the shadows of its memory mankind knew that its glory began with one and that that one paid for his courage."

(Ayn Rand)

RESUMO

Introdução: As cardiopatias congênitas (CC) se constituem num espectro amplo de anormalidades estruturais do coração ou dos grandes vasos intratorácicos com origem na embriogênese, e que podem estar associadas a malformações extracardíacas. O reparo específico de tais lesões frequentemente requer a interrupção do fluxo sanguíneo no sítio cirúrgico, alcançado através do uso da circulação extracorpórea (CEC) e do *clamp* aórtico (CAo), cujos tempos de duração são considerados fatores prognósticos. **Objetivos:** Determinar os tempos de CEC e CAo e suas associações com os diferentes tipos de cardiopatia congênita, tempo de internação em terapia intensiva e malformações extracardíacas associadas. **Material e Métodos:** Foi desenvolvido um estudo transversal com 307 pacientes admitidos no centro de tratamento intensivo (CTI) pediátrico após correção cirúrgica de CC. Prontuários médicos, registros anestésicos e cirúrgicos foram analisados, investigando fatores relacionados à patologia de base, ao uso intraoperatório de CEC e/ou CAo, além do tempo de internação em CTI. Exames dismorfológicos, citogenéticos e de imagem foram igualmente compilados e analisados à luz da classificação embriológica proposta por Botto (2001). **Resultados:** Um total de 266 pacientes (86,6%) foram submetidos à correção cirúrgica de CC, sendo que 236 casos (88,7%) utilizaram CEC e 222 casos (83,4%) necessitaram de CAo. O tempo de CEC foi significativamente associado aos quatro defeitos da via de saída (TOF, TGA, DVSVD e TA), do septo atrioventricular e síndrome do coração esquerdo hipoplásico (HLHS) ($p < 0,001$). O tempo de *clamp* aórtico foi significativamente associado a três defeitos da via de saída (TOF, TGA e TA) e HLHS ($p < 0,001$).

Os tempos de CEC e CAo foram significativamente associados com cardiopatias cianóticas e complexas, assim como o tempo de internação prolongada em CTI ($p < 0,001$). **Conclusão:** As particularidades relacionadas a cada tipo embriológico de cardiopatia congênita podem impactar os tempos de CEC, de CAo, e de internação em CTI, potencializando os efeitos deletérios resultantes da resposta inflamatória sistêmica relacionada ao *bypass* cardiopulmonar.

Palavras-chave: cardiopatias congênitas; *bypass* cardiopulmonar; *clamp* aórtico; malformações extracardíacas.

ABSTRACT

Introduction: Congenital heart diseases (CHD) consists of a broad spectrum of structural abnormalities of the heart or intrathoracic great vessels originating in embryogenesis, and which may be associated with extracardiac malformations. The specific repair of such defects often requires the interruption of blood flow at the surgical site, achieved through cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamping (ACC), for whose duration times are considered prognostic factors. **Objectives:** To determine CPB and ACC times and their associations with different types of congenital heart diseases, intensive care unit length of stay (ICULOS) and associated extracardiac malformations. **Materials and methods:** A cross-sectional study was carried out with 307 patients admitted to the pediatric intensive care unit (ICU) after surgical correction of CHD. Medical records, anesthetic and surgical records were analyzed, assessing risk factors related to the underlying pathology, the intraoperative use of CPB and/or ACC, in addition to ICULOS. Dymorphological, cytogenetic and imaging exams were also compiled and analyzed as described by Botto (2001). **Results:** A total of 266 patients (86.6%) underwent surgical correction of CHD, of which 236 cases (88.7%) required CPB and 222 cases (83.4%) required ACC. CPB time was significantly associated with four outflow tract defects (TOF, TGA, DORV and TA), atrioventricular septal defect (AVSD) and hypoplastic left heart syndrome (HLHS) ($p < 0.001$). ACC was significantly associated with three outflow tract defects (TOF, TGA and TA) and HLHS ($p < 0.001$). CPB and ACC times were significantly associated with cyanotic and complex heart defects, as well as prolonged ICULOS ($p < 0.001$). **Conclusion:** The peculiarities related to each

embryological type of congenital heart disease can impact CPB and ACC duration, as well as ICULOS, potentiating the deleterious effects resulting from the systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass.

Keywords: *congenital heart disease; cardiopulmonary bypass; aortic cross-clamping; extracardiac malformations.*

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC: *aortic cross-clamping*

AVSD: defeito do septo atrioventricular / *atrioventricular septal defect*

ASD: defeito do septo atrial / *atrial septal defect*

BAS: Escore básico de Aristóteles

CPB: *cardiopulmonary bypass*

CC: cardiopatias congênitas

CEC: circulação extracorpórea

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CHD: *congenital heart disease / defect*

CIA: comunicação interatrial

CIV: comunicação interventricular

CoA: *clamp* aórtico

CoAo: coartação da aorta

CTD: defeitos conotruncais / *conotruncal defect*

CTI/ICU: centro de terapia intensiva / *intensive care unit*

DAMPs: padrões moleculares associados ao dano

DAPI: 4',6'-diamino-2-fenil-indol

DNA: ácido desoxirribonucleico

DORV: *double outlet right ventricle*

DP/SD: desvio padrão / *standard deviation*

DSAV: defeito do septo atrioventricular

DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito

EA: anomalia de Ebstein

EUA: Estados Unidos da América

FISH: hibridização *in situ* por fluorescência

HCSA: Hospital da Criança Santo Antônio

HLHS: síndrome do coração esquerdo hipoplásico / *hypoplastic left heart syndrome*

HTX: heterotaxia

IC: intervalo de confiança

ICULOS: *ICU length of stay*

IIQ/IQR: intervalo interquartil / *interquartile range*

IPCTI: internação prolongada em CTI

IRR: *incidence rate ratio*

ISCMPA: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

LOD: obstrução do fluxo esquerdo / *left obstructive defects*

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*

OMHD: *other major heart defects*

OTD: defeitos da via de saída / *outflow tract defects*

PDA: ducto arterioso patente / *patent ductus arteriosus*

RACHS-1: *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1*

ROD: obstrução do fluxo direito / *right obstructive defects*

RNA: ácido ribonucleico

TA: *truncus arteriosus*

TAPVR: drenagem venosa pulmonar anômala total

TGA: transposição das grandes artérias

TOF: tetralogia de Fallot

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VSD: defeito do septo ventricular / *ventricular septal defect*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro das cardiopatias congênitas em termos de severidade.	16
Figura 2. Cariótipo de uma trissomia do 21 após coloração por giemsa.....	24
Figura 3. Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos sobre malformações extracardíacas em cardiopatias congênicas.	21
Tabela 2. Procedimentos individuais por categoria de risco. Classificação de RACHS-1	36
Tabela 3. Análise univariada dos fatores de risco potenciais e duração de internação em CTI.	38
Tabela 4. Associação entre a presença de malformações extracardíacas e o tipo de cardiopatia congênita.....	82
Tabela 5. Associação entre a presença de malformações extracardíacas e tempos de CEC e CAo	83

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
1.1. Definição e classificação das cardiopatias congênitas	15
1.2. Cardiopatias congênitas e malformações extracardíacas.....	18
1.3. Impacto das malformações extracardíacas na anestesia e na cirurgia .	28
1.4. <i>Bypass</i> cardiopulmonar, complicações e fatores de risco associados ..	30
1.5. Correlação entre fatores genéticos e fatores relacionados à CEC	42
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
3. OBJETIVOS.....	56
3.1 Objetivo Geral.....	56
3.2 Objetivos Específicos.....	56
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....	57
5. CONCLUSÕES.....	67
5.1 História e simbologia do coração.....	67
5.2 Cardiogênese, cardiopatias congênitas e suas correções cirúrgicas	70
5.3 Resultados do estudo e conclusões	71
6. ANEXOS	73
ANEXO A – Protocolo clínico de pesquisa	74
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	76
ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio	77
ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.....	81
ANEXO E – Associação entre a presença de malformações extracardíacas e o tipo de cardiopatia congênita.....	82
ANEXO F – Associação entre a presença de malformações extracardíacas e tempos de CEC e CAo	83

1. REFERENCIAL TEÓRICO

A expansão do conhecimento sobre os fatores de risco relacionados às intervenções cirúrgicas para a correção de defeitos cardíacos congênitos é a finalidade básica deste estudo. A introdução teórica a seguir expõe as informações atualizadas sobre os tópicos necessários para a construção da metodologia e para a discussão dos achados. Em sequência, são apresentados os fundamentos sobre cardiopatias congênitas, malformações extracardíacas, e suas relações com a principal variável do estudo: o *bypass* cardiopulmonar.

1.1. Definição e classificação das cardiopatias congênitas

As cardiopatias congênitas (CC) se constituem num espectro amplo de anormalidades estruturais do coração ou dos grandes vasos intratorácicos, que apresentam origem na embriogênese cardíaca e que causam impacto funcional significativo (1,2). Essencialmente, resultam de um distúrbio do programa normal de desenvolvimento cardíaco. São consideradas as alterações congênitas mais comuns, com incidência de 12-14 casos a cada mil nascidos vivos, valores esses que podem variar dependendo dos tipos de defeitos avaliados, da idade dos pacientes e da metodologia empregada no estudo (3). Estima-se que 1,35 milhão de bebês nascem com CC a cada ano, e, graças aos notáveis avanços no diagnóstico pré-natal, nas terapias corretivas e nos cuidados longitudinais, observa-se uma diminuição substancial da mortalidade infantil associada nas últimas décadas (2).

Historicamente, as CC têm sido categorizadas com base numa combinação de fenótipos anatômicos e fisiológicos finais comuns, dentre eles os defeitos conotruncais (que afetam o septo ventricular e a via de saída - CTD), anomalias que resultam na obstrução do fluxo ventricular esquerdo (LOD), defeitos resultantes de anormalidades da relação direita-esquerda do coração (HTX), malformações que afetam a via de entrada (como as anormalidades valvares mitrais e tricúspides observadas no defeito do canal atrioventricular), além de outros, que incluem os defeitos isolados dos septos atrial e ventricular (Figura 1) (4).

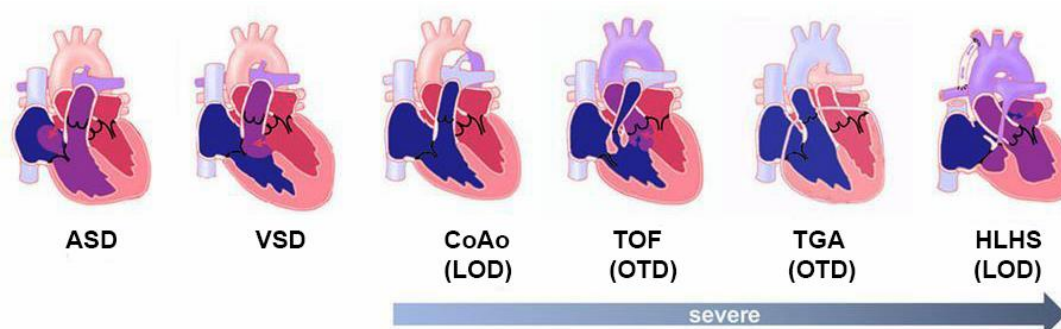


Figura 1. Espectro das cardiopatias congênitas em termos de severidade. As classes de CC são baseadas em mecanismos de desenvolvimento genético indicadas em parênteses. ASD: Defeito do septo atrial; VSD: Defeito do septo ventricular; CoAo: Coartação da aorta; TOF: Tetralogia de Fallot; TGA: Transposição das grandes artérias; HLHS: Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo; LOD: obstrução do fluxo esquerdo; OTD: Defeitos da via de saída.

Adaptado de Zaidi e Brueckner (2017) (4).

Para fins de classificação, utilizamos o modelo proposto por Botto (5), no qual o diagnóstico cardíaco principal é sistematizado de forma hierárquica, em que os primeiros defeitos da lista têm origem em estágios mais iniciais da embriogênese em relação aos subsequentes (com exceção do grupo “outros defeitos cardíacos maiores”, que, apesar de último na lista, precede

embriologicamente, por exemplo, o ducto arterioso patente). A lista completa de classificação das cardiopatias congênitas maiores é a seguinte:

- Heterotaxias
- Transposição corrigida das grandes artérias (L-transposição)
- Defeitos da via de saída: tetralogia de Fallot (TOF), D-transposição das grandes artérias (TGA), dupla via de saída do ventrículo direito e *truncus arteriosus*
- Defeitos do septo atrioventricular (DSAV) (canal atrioventricular): com ou sem síndrome de Down
- Drenagem venosa pulmonar anômala total
- Anomalia de Ebstein
- Defeitos obstrutivos direitos (ROD): atresia tricúspide, atresia pulmonar (com septo ventricular íntegro), estenose/atresia pulmonar e estenose pulmonar periférica
- Defeitos obstrutivos esquerdos (LOD): síndrome do coração esquerdo hipoplásico (HLHS), coartação da aorta (CoAo), interrupção ou hipoplasia do arco aórtico e estenose valvar aórtica
- Defeitos septais: defeito do septo ventricular (comunicação interventricular - CIV) e defeito do septo atrial (comunicação interatrial - CIA)
- Ducto arterioso patente (persistência do canal arterial)
- Outros defeitos cardíacos maiores

Além disso, as CC podem ser divididas em complexas e não complexas, de acordo com o grau de envolvimento da estrutura afetada do coração, e, por consequência, da repercussão hemodinâmica e da gravidade associadas.

Em paralelo, o efeito clínico da doença na coloração da pele do paciente também é utilizado para classificação em CC cianótica ou acianótica, refletindo o grau e o tipo de mistura existente entre o sangue dos lados direito e esquerdo do coração. Os pacientes portadores de CC cianóticas apresentam-se clinicamente com cianose ou saturação arterial periférica menor que 85%, resultante do *shunt* direito-esquerdo, onde a circulação do sangue não-oxigenado do lado direito do coração é desviada para a circulação sistêmica arterial. Elas são potencialmente mais graves do que as acianóticas, pois podem ocasionar hipertensão pulmonar, diminuição do débito cardíaco e alterações no metabolismo celular decorrentes da baixa oxigenação periférica. As cardiopatias cianóticas mais frequentes são a TOF, a atresia tricúspide, atresia pulmonar, a TGA, e a anomalia de Ebstein. Já as CC acianóticas não se apresentam com alterações da coloração da pele, pois a lesão de base não tem potencial suficiente de obstrução da passagem do sangue venoso para a circulação sistêmica. Portanto, não há comprometimento da saturação arterial periférica. Os tipos mais comuns de CC acianótica são a CIA, a CIV, o DSAV e a CoAo.

1.2. Cardiopatias congênicas e malformações extracardíacas

Estudos epidemiológicos, observações clínicas e recentes avanços na genética molecular têm contribuído para o melhor entendimento da complexa etiologia das cardiopatias congênicas (6). Sua origem é heterogênea, com cerca

de 75-80% dos casos atribuídos à combinação de fatores genéticos e ambientais (herança complexa ou multifatoriais) na forma de malformações isoladas, ao passo que 25-30% destas são associadas a malformações extracardíacas, no cenário de anomalias cromossômicas macro e microscópicas, síndromes gênicas, doenças genéticas não sindrômicas causadas por um único gene, ou exposição a teratógenos (6–8). Independentemente da sua etiologia, as CC apresentam um importante impacto na morbidade e na mortalidade pediátricas, contribuindo ainda para o aumento nos custos hospitalares envolvidos (9).

O uso de abordagens moleculares como modelos de triagem para estabelecer a base genética da etiologia das CC tem facilitado não apenas o diagnóstico precoce, mas também o planejamento terapêutico, ajudando a planejar melhores estratégias cirúrgicas e a otimizar resultados clínicos (10). Alicandro *et al.* postularam que estudos genéticos aumentaram o conhecimento e a capacidade de manejar de pacientes com cardiopatia congênita em três campos: medicina reversa, incluindo correlações genótipo-fenótipo e novos critérios diagnósticos para classificação de CC com base na avaliação genética; medicina preditiva, mudando para um paradigma de genótipo-prognóstico para estabelecer diagnósticos específicos e protocolos cirúrgicos para melhorar o(s) resultado(s); e medicina preventiva, para a qual estudos genéticos ajudarão a prevenir defeitos ou reduzir sua gravidade e complicações (11).

As malformações extracardíacas impõem um maior risco de morbidade e de mortalidade nesta população, que se soma aos riscos intrínsecos da intervenção cirúrgica — necessária na quase totalidade dos casos (12,13). Além disso, a bem estabelecida correlação genótipo-fenótipo entre diversas síndromes e tipos específicos de cardiopatia congênita é igualmente

acompanhada por malformações extracardíacas, que podem representar quadros com prognósticos peculiares (14).

Conforme Czeizel (15), as malformações congênitas podem ser basicamente divididas em três grupos:

- Letais: quando os defeitos resultam em óbito intrauterino ou morte neonatal, ou se a gestação é interrompida depois do diagnóstico pré-natal do defeito
- Graves: quando os defeitos causam incapacidade ou morte se não submetidos à intervenção médica
- Brandas: quando os defeitos requerem intervenção médica, mas não apresentam impacto sobre a expectativa de vida

Uma extensa revisão de estudos envolvendo a associação entre CC e malformações extracardíacas foi realizada por Rosa et al. (13). As principais características dos estudos encontram-se reproduzidas na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos sobre malformações extracardíacas em cardiopatias congênitas.

Autor	Ferencz et al ⁽²⁶⁾	Kramer et al ⁽²⁷⁾	Stoll et al ⁽²⁸⁾	Murugasu et al ⁽²¹⁾	Pradat ⁽²⁹⁾	Grech e Gatt ⁽¹⁶⁾	Bosi et al ⁽¹⁴⁾	Calzolari et al ⁽³⁰⁾	Eskedal et al ⁽³¹⁾
Delineamento	R	P	P	P	R	R	R	R	R
Período	1981-84	1981-82	1979-86	ND	1981-90	1990-94	1980-00	1980-94	1990-99
Local	EUA	Alemanha	França	Cingapura	Suécia	Malta	Itália	Itália	Noruega
n	1.494	1.016	801	109	2.618	231	2.442	1.549	3.527
Idade	95% <1 ano	Até 16 anos	ABOs, NVs e NMs	2 semanas a 20 anos	Até 1 ano	Até 1 ano	Até 2 anos	Até 5 dias – NVs e NMs	Crianças
Diagnóstico cardiológico	ECO, CAT, CIR ou AUT	EF, ECO, CAT	ECO, CAT, CIR ou AUT	CAT	ECO, CAT, CIR ou AUT	ECO, CAT, CIR ou AUT	EF, ECO, CAT, CIR ou AUT	ECO, CIR ou AUT	ECO, CAT, CIR ou AUT
Controles	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Diagnóstico de malformação abdominal	Revisão dos registros médicos e entrevista	Urograma e revisão de registros médicos	ND	US do trato urinário	Revisão dos registros médicos	Revisão dos registros médicos	ND	Revisão dos registros médicos	Revisão dos registros médicos
Pacientes submetidos à US do abdome	ND	ND	ND	Todos (US trato urinário)	ND	ND	ND	ND	ND
% de alterações abdominais	ND	ND	ND	11,9	ND	ND	ND	ND	ND
Classificação sindrômica	+	+	+	ND	+	+	+	+	ND
Avaliação pelo geneticista clínico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
% de pacientes submetidos ao CTP	ND	ND	19,1	ND	ND	ND	ND	19,4	ND
% de alterações cromossômicas	12,5	5,5	9,0	ND	12,3	9,0	9,1	9,8	ND
FISH 22q11	-	-	-	-	-	-	ND	-	ND
% del 22q11	-	-	-	-	-	ND	ND	-	ND

R: retrospectivo; P: prospectivo; ND: não descrito; n: número de pacientes;
 ABOs: abortos; NVs: nativos; NMs: natimortos; AUTs: autópsias;
 ECO: ecocardiografia; CAT: cateterização; CIR: cirurgia; AUT: autópsia;
 EF: exame físico; ECG: eletrocardiograma; RX: raio X; +: presente; -: ausente;
 Urograma: urograma pós-angiográfico; US: ultrassom; CTP: cariótipo;
 FISH: hibridização *in situ* fluorescente; del: deleção.

Reproduzido de Rosa et al. (2013) (13).

Tabela 1. Estudos sobre malformações extracardíacas em cardiopatias congênitas.
(continuação)

Autor	Stephensen et al ⁽³²⁾	Güçer et al ⁽³³⁾	Wojtalik et al ⁽³⁴⁾	Meberg et al ⁽¹⁹⁾	Amorim et al ⁽²⁾	Gonzalez et al ⁽²⁰⁾	Dilber e Malčić ⁽³⁵⁾	Miller et al ⁽³⁶⁾
Delineamento	R	R	R	P	R	R	R	R
Período	1990 a 1999	1977 a 2002	1997 a 2002	1982 a 2005	ND	1998 a 2007	2002 a 2007	1968 a 2005
Local	Islândia	Turquia	Polônia	Noruega	Brasil	EUA	Croácia	EUA
n	740	305	1.856	662	352	223	1.480	7.984
Idade	Crianças	1 dia até 16 anos – AUTs	Crianças	Neonatos	Neonatos – NVs e NMs	Neonatos	Neonatos	ABOs, fetos, NVs e NMs
Diagnóstico cardiológico	ECO, CAT, AUT	AUT	ECO	ECO, AUT	ECO, AUT	ECO	EF, ECG, RX, ECO, CAT, CIR ou AUT	EF, ECO, AUT
Controles	-	-	-	-	+	-	-	-
Diagnóstico de malformação abdominal	Revisão dos registros médicos	AUT	Revisão dos registros médicos	ND	ND	US abdômen	ND	ND
Pacientes submetidos à US do abdome	ND	ND	ND	ND	ND	Suspeita clínica	ND	ND
% de alterações abdominais	ND	ND	ND	ND	ND	36,6	ND	ND
Classificação sindrômica	+	+	ND	+	+	ND	+	+
Avaliação pelo geneticista clínico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Revisão de dados clínicos
% de pacientes submetidos ao CTP	ND	5,2	ND	ND	ND	70,9	ND	ND
% de alterações cromossômicas	4,9	2,6	ND	7,9	ND	ND	7,3	9,2
FISH 22q11	-	ND	-	ND	ND	ND	Alguns	Alguns
% del 22q11	-	ND	-	ND	ND	ND	0,7	0,7

R: retrospectivo; P: prospectivo; ND: não descrito; n: número de pacientes;
 ABOs: abortos; NVs: nativos; NMs: natimortos; AUTs: autópsias;
 ECO: ecocardiografia; CAT: cateterização; CIR: cirurgia; AUT: autópsia;
 EF: exame físico; ECG: eletrocardiograma; RX: raio X; +: presente; -: ausente;
 Urograma: urograma pós-angiográfico; US: ultrassom; CTP: cariótipo;
 FISH: hibridização *in situ* fluorescente; del: deleção.
 Reproduzido de Rosa et al. (2013) (13).

Como se pode notar, nenhum dos estudos utilizou a mesma metodologia de avaliação em suas respectivas amostras, o que dificulta a inferência de paralelismos e comparações entre eles. Os autores ainda ressaltam que, até o momento da publicação de sua revisão bibliográfica em 2013, não fora encontrado qualquer estudo utilizando o exame dismorfológico realizado por um geneticista clínico, cariótipo de alta resolução, teste de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) para detecção da deleção do 22q11.2 e ultrassom abdominal em pacientes com CC (13). Assim sendo, temos utilizado sistematicamente todas essas ferramentas diagnósticas no desenvolvimento dos estudos, o que permite uma padronização metodológica que vem sendo replicada em diversos trabalhos publicados ao longo dos últimos anos (10,16–22).

O exame dismorfológico efetuado pelo geneticista clínico em pacientes com CC busca determinar características físicas e outras anormalidades observadas no exame clínico. Baseados neste exame dismorfológico, os pacientes podem ser agrupados em 4 categorias, sendo que, para fins de análise, são considerados os 2 primeiros grupos como aspecto sindrômico:

- Síndrome clássica (aspecto sindrômico definido, e.g. síndrome de Down)
- Síndrome não-definida (aspecto sindrômico, mas sem diagnóstico definido)
- Cardiopatia congênita associada com dismorfia (paciente não sindrômico com outra dismorfia associada)
- Cardiopatia congênita isolada

O cariótipo de alta resolução é uma ferramenta utilizada no diagnóstico de anomalias cromossômicas macroscópicas, realizado através da cultura de linfócitos coletados de uma amostra sangue periférico. Deve ser considerado na investigação de toda criança com múltiplas anormalidades, ao menos que exista uma clara hipótese de uma doença não cromossômica (23). A análise é feita quando as células encontram-se no estágio de metáfase, onde há maior condensação dos cromossomos e melhores condições técnicas de sua visualização. Estes são avaliados tanto na sua forma quantitativa como estrutural, sendo rearranjados em 8 grupos distintos, baseados no seu tamanho e na localização do centrômero (Figura 2). Assim, o exame permite a identificação de aneuploidias (e.g. monossomias, trissomias), grandes deleções, translocações e eventualmente mosaicismos.

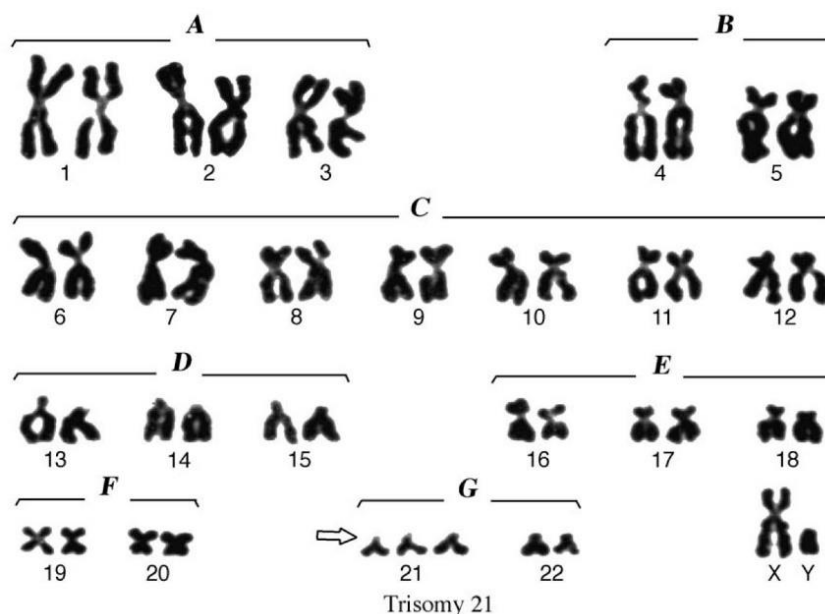


Figura 2. Cariótipo de uma trissomia do 21 após coloração por giemsa. Como é impossível o reconhecimento individual dos cromossomos, eles são subdivididos em grupos (A-G e cromossomos sexuais) baseados no seu tamanho e localização do centrômero. Adaptado de Smeets (2004) (24).

Dentre as anomalias clássicas detectáveis pelo cariótipo padrão incluem-se a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down), a trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau), a trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards), a monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner), a deleção de 8p23.1, e a deleção terminal de 4p. Sua aplicação também se estende a associações de certas anormalidades cromossômicas com o tipo de CC, e. g. a síndrome de Down com o DSAV e a síndrome de Turner com a CoAo (6).

Por sua vez, o teste de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) é capaz de determinar alterações citogenéticas em nível microscópico (fora do alcance da resolução observada por meio do cariótipo), através da utilização de sondas de DNA marcadas de forma direta com fluorocromos, ou indireta, com haptenos. Nesta técnica, a análise cromossômica independe de cultivo celular, sendo possível a avaliação de amostras com índice mitótico limitado e com núcleos interfásicos, o que expande consideravelmente o seu escopo diagnóstico, permitindo a detecção de deleções submicroscópicas, alterações crípticas e o mapeamento de loci gênicos específicos (24). Uma representação esquemática da hibridização que ocorre entre a sonda de DNA a sequência-alvo pode ser observada na Figura 3.

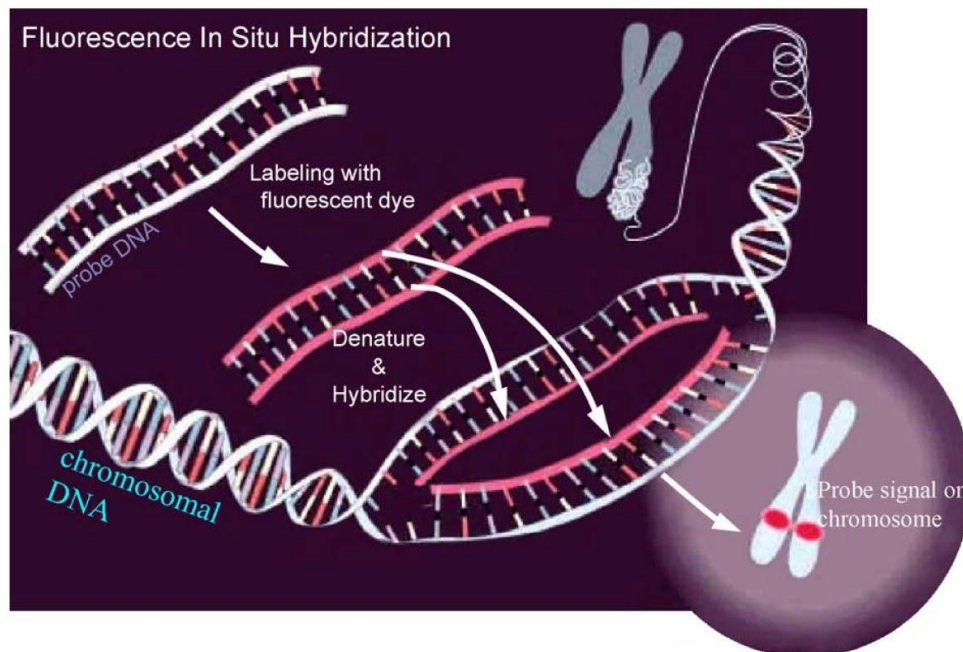


Figura 3. Hibridização *in situ* por fluorescência.

O DNA cromossomal está presente na lâmina na forma de cromossomos em metáfase, enquanto a sonda de DNA marcada é adicionada para hibridização por algumas horas (durante a noite). Após diversas etapas de lavagem para remover a sonda de DNA, que não está firmemente ligada aos cromossomos, as lâminas são analisadas por microscopia fluorescente após o DNA cromossomal ser marcado com DAPI para reconhecimento dos cromossomos.

Reproduzido de Smeets (2004) (24).

A síndrome cromossômica mais frequentemente associada a anomalias submicroscópicas detectáveis pelo FISH é a síndrome de deleção 22q11.2 [OMIM #188400 e #192430], também chamada de síndrome de DiGeorge ou síndrome velocardiofacial. Desde a sua detecção no início dos anos 90, estudos têm demonstrado a grande relação entre esta anormalidade cromossômica e a ocorrência de CC, cuja incidência fica somente atrás da síndrome de Down (6,18). Esta deleção, que usualmente é microscópica (microdeleção) está associada principalmente a malformações e alterações na via de saída do coração pertencentes ao subgrupo dos defeitos cardíacos conotrunciais, como a interrupção do arco aórtico (em especial a do tipo B), o *truncus arteriosus*, a TOF e a CIV com atresia pulmonar (16,25). Especificamente nesses casos, o FISH

se traduz numa importante ferramenta diagnóstica, que auxilia o cariótipo. O uso combinado de ambos os testes é capaz de identificar quase a totalidade dos casos (26).

O ultrassom abdominal é um exame de imagem complementar, importante para a investigação de malformações extracardíacas em pacientes com cardiopatia congênita, cuja relevância e custo-efetividade já foram demonstrados na sua triagem. Assim, sua indicação é considerada uma estratégia razoável em neonatos com indicação de correção cirúrgica (27). Em estudos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa, estes exames foram rotineiramente realizados por dois radiologistas pediátricos experientes, pertencentes ao corpo clínico do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), que faz parte da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). Nestes trabalhos, os diferentes tipos de malformações extracardíacas foram classificados em grupos, representando os diferentes sistemas envolvidos. Esta classificação, bem como seus exemplos, consistiram, de uma forma geral, nos seguintes grupos:

- Sistema nervoso central: hidrocefalia, microcefalia, agenesia de corpo caloso e defeitos de fechamento do tubo neural
- Craniofaciais: fenda labial/palatina, palato alto, ausência de dentes, micro/retrognatia, laringomalácia, traqueomalácia, sequência de Pierre-Robin, membrana laríngea anterior e hiperplasia de aritenoides
- Urinárias: dilatação/duplicação pielocalicinal, rins policísticos, agenesia renal, hipoplasia renal e rim ectópico
- Genitais: hipospádia e criptorquidia

- Gastrointestinais: atresia esofágica, vesícula biliar multiseptada, estenose duodenal e ânus imperfurado/anteriorizado
- Abdominais: hérnia inguinal, *situs inversus* abdominal e asplenia
- Torácicas: *situs inversus* torácico, fístula traqueoesofágica, agenesia de timo, broncomalácia
- Musculoesqueléticas: anomalias vertebrais e de costela, agenesia radial, luxação congênita do quadril, agenesia de 1º quirodáctilo, escoliose e pé torto congênito

Todos os resultados dos testes diagnósticos e exames complementares foram obtidos através da pesquisa nos prontuários dos pacientes e compilados em um protocolo clínico específico de coleta de dados (Anexo A), submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) (carta nº 004/06, de 10/03/2006) (Anexo B), do CEP do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) (parecer 2.179.965, de 20/07/2017) (Anexo C), e do CEP da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (ofício 192/06-CEP, de 13/04/2006) (Anexo D).

1.3. Impacto das malformações extracardíacas na anestesia e na cirurgia

Algumas malformações extracardíacas apresentam íntima relação com a anestesia e o procedimento cirúrgico de correção da doença de base. O manejo anestésico de pacientes com cardiopatia congênita baseia-se no conhecimento detalhado do defeito anatômico e das alterações fisiológicas resultantes dele. O impacto da malformação na fisiologia é o principal

determinante do planejamento anestésico, permitindo a otimização do uso de fármacos, dos parâmetros ventilatórios e da administração de fluidos, com o objetivo de melhorar a performance cardiovascular intraoperatória (28).

A avaliação pré-operatória nos casos de cirurgia cardíaca, especialmente em pacientes pediátricos, deve ser bem detalhada e documentada, com avaliação da via aérea, investigação de outros sinais de insuficiência cardíaca, presença ou não de cianose, além de diagnóstico anatômico e hemodinâmico através de ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca (29–31). Por apresentarem comprometimento do *status* hemodinâmico, devido à pequena capacidade residual funcional combinada ao consumo elevado de oxigênio, pacientes com CC possuem maiores chances de rápida dessaturação periférica de oxigênio e de potencial colapso cardiovascular durante a indução anestésica (32). A presença de anormalidades orofaríngeas, tais como macroglossia, micrognatia, palato estreito, fenda labial/palatina, tonsilas aumentadas, além de anormalidades laringobrônquicas e imunológicas, podem comprometer o manejo adequado da via aérea, especialmente na indução da anestesia, podendo se estender durante e após a realização do procedimento cirúrgico (18).

A correção cirúrgica das cardiopatias congênitas em neonatos e em crianças é realizada rotineiramente há várias décadas, com grande desenvolvimento e com importante progresso nos últimos 80 anos. O reparo específico das lesões cardíacas e/ou dos grandes vasos normalmente requer a interrupção do fluxo sanguíneo no sítio cirúrgico, o que permite e facilita a melhor visualização das estruturas anatômicas envolvidas. A circulação extracorpórea (CEC), também chamada de *bypass* cardiopulmonar (CPB), foi desenvolvida

com esse objetivo, proporcionando um ambiente cirúrgico mais controlado e substituindo as funções do coração e dos pulmões, que ficam excluídos da circulação (33). A CEC promove assim a interceptação do sangue venoso que chega ao átrio direito, divergindo-o através da linha venosa do circuito para um reservatório venoso. Uma bomba arterial funciona como coração, retirando sangue desse reservatório, impulsionando-o através de um trocador térmico e de um pulmão artificial (oxigenador) e o devolvendo à linha arterial do circuito, até que ele retorne ao sistema arterial do paciente (geralmente a aorta). A CEC permite também a decompressão das câmaras cardíacas, a instilação de solução de cardioplegia e o manejo volêmico durante o *bypass* cardiopulmonar, buscando manter a integridade celular, bem como a estrutura, a função e o metabolismo dos órgãos e dos sistemas do paciente (34,35).

Pacientes pediátricos, especialmente neonatos e crianças, apresentam um menor volume plasmático circulante e órgãos mais imaturos, portanto, os efeitos da hipotermia, dos distúrbios circulatórios, da hemodiluição e da resposta inflamatória sistêmica causada pela CEC acabam sendo mais pronunciados, quando comparados àqueles em adultos (36). Esses efeitos, além de serem mais significativos nos pacientes pediátricos, somam-se à presença de *shunts* e de outras variações anatômicas relacionadas à CC de base, que, por consequência, podem levar a uma piora dos danos associados ao *bypass* cardiopulmonar (37).

1.4. *Bypass* cardiopulmonar, complicações e fatores de risco associados

Como ressaltado anteriormente, os benefícios proporcionados pelo uso da CEC nas cirurgias cardíacas não são isolados, podendo ser acompanhados

também de possíveis efeitos deletérios, pois o *bypass* cardiopulmonar expõe o organismo imediatamente a inúmeras alterações fisiológicas, que podem desencadear respostas inflamatórias sistêmicas, coagulopatias, hemodiluição e até falência de órgãos (35,38). Esses efeitos começaram a ser conhecidos e estudados somente no início dos anos 80, impulsionados pela descoberta dos mecanismos de ação do sequestro de leucócitos e do sistema de ativação do complemento na morbidade associada ao *bypass* cardiopulmonar (39,40). Além disso, o próprio mecanismo físico da circulação sanguínea em superfícies não fisiológicas é paralelo e potencialmente nocivo. A exposição do sangue a tensões de cisalhamento e o contato com superfícies artificiais do circuito resultam na ativação dos sistemas de coagulação e do complemento, desencadeando ativação pró-inflamatória, morte de células endoteliais e ativação plaquetária, seguidas por liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) que, finalmente, podem contribuir para a ativação dos leucócitos (41,42). De maneira geral, os efeitos deletérios do *bypass* cardiopulmonar e da resposta inflamatória subsequente são relacionados às condições artificiais e extremas encontradas durante a CEC, que incluem ativação celular pelo contato com a superfície do circuito, estresse mecânico decorrente do cisalhamento, isquemia e reperfusão tissular, hipotensão, perfusão não-pulsátil, hemodiluição e anemia relativa, necessidade de administração de hemocomponentes, uso de heparina/protamina e hipotermia (43,44). A resposta inflamatória global segue através da ativação celular e da cascata humoral, incluindo ativação do sistema do complemento, das vias fibrinolíticas e de coagulação, além do endotélio, com expressão de moléculas de adesão leucocitária e de produção de citocinas, entre outras formas (45). Os elementos individuais da resposta inflamatória ao *bypass*

cardiopulmonar acabam combinando-se por redundância e por meio de cascatas amplificadoras, para produzir o quadro de lesão característico pós-CEC, que se caracteriza por dano endotelial, por extravasamento capilar e por disfunção sistêmica de órgãos (46,47).

As complicações sistêmicas mais comuns decorrentes do *bypass* cardiopulmonar nada mais são do que as consequências macroscópicas dos danos causados pela resposta inflamatória sistêmica. A disfunção cardíaca sempre está presente em algum grau nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca aberta, e se potencializa com o *clamp* aórtico (CAo) — que resulta em isquemia e em lesão de reperfusão — e com o trauma cirúrgico direto que, por sua vez, é resultante do procedimento cirúrgico realizado (43,48,49). As cirurgias cardíacas que fazem uso de CEC são associadas com liberação de DAMPs e com clivagem de sindecano-1, uma proteína integral da membrana celular, responsável pela ligação e pela sinalização da célula, bem como pela organização do citoesqueleto (50). Tanto os componentes dos DAMPs quanto o glicocálix endotelial clivado podem levar a uma ativação da imunidade celular e a uma amplificação da resposta imune (51). Um estudo desenvolvido no Maine, nos Estados Unidos da América (EUA), com pacientes submetidos a cirurgias cardíacas encontrou associação entre níveis séricos aumentados de sindecano-1 e tempo prolongado de CEC, o que contribuiu para a mobilização de neutrófilos, acarretando leucocitose e, finalmente, amplificação da resposta inflamatória (52). Apesar das limitações metodológicas do estudo, que incluiu somente 54 pacientes, excluindo todos aqueles com qualquer tipo de comorbidade a fim de evitar fatores de confusão relacionados a estados de

inflamação pré-existente, podemos pressupor que esse é um dos muitos caminhos pelos quais o dano celular se estabelece com o emprego da CEC.

As complicações pulmonares são resultantes do insulto inflamatório, que ocasiona aumento da resistência vascular pulmonar, diminuição da complacência e da capacidade residual funcional, elevação da relação ventilação/perfusão com *shunt* intrapulmonar, retenção de fluidos no espaço intersticial, além de redução da atividade do surfactante (53). O sequestro pulmonar de neutrófilos ativados somado à ativação do complemento, das citocinas e dos leucotrienos, pode induzir dano aos alvéolos e à membrana capilar, aumentando o edema intersticial (54).

Complicações renais relacionam-se à disfunção renal prévia, ou ao baixo débito cardíaco pós-CEC, contribuindo para um aumento da massa corporal total de água, retardo no *clearance* de fluidos, edema pulmonar intersticial e necessidade de ventilação mecânica prolongada. Estes efeitos são particularmente importantes, visto que a taxa de filtração glomerular e a habilidade de diluição/concentração de fluidos são ainda imaturas em neonatos e crianças jovens (43).

As complicações neurológicas são graves, pois o cérebro pediátrico em desenvolvimento é muito suscetível ao dano causado pela hipóxia, pela isquemia-reperfusão e pelos mediadores inflamatórios, devido à fragilidade vascular e à alta taxa metabólica presentes em crianças (55).

Um fator comum a todas as complicações sistêmicas relatadas anteriormente é o tempo de *bypass* cardiopulmonar, que é considerado um fator preditor independente para as suas ocorrências (56–58). O prolongamento do tempo de CEC pode potencializar os efeitos deletérios individuais, sendo que a

soma dos mesmos é indicativa de pior prognóstico, morbidade e mortalidade associadas à cirurgia cardíaca (59,60). Isto posto, a CEC, ainda que necessária para a realização da cirurgia cardíaca, contribui sobremaneira na fomentação desses danos, podendo acrescentar morbidade ao evento cirúrgico em si.

Fatores especificamente relacionados ao uso da CEC também apresentam um impacto relevante sobre as complicações cardíacas e extracardíacas no período pós-operatório. Dentre os mais associados encontram-se o tempo de CEC e de *clamp* aórtico, a temperatura baixa central durante a CEC, os níveis de hematócrito, a dose total de heparina utilizada e a temperatura central final pós-CEC.

Um estudo realizado em um centro de cardiologia pediátrica no Tennessee (EUA), com 405 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca, avaliou fatores de risco associados a complicações pós-operatórias e à complexidade do procedimento (61). Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram avaliadas um total de 325 cirurgias, dos quais 271 (83%) fizeram uso da CEC e 54 (17%) não. O maior tempo de *bypass* cardiopulmonar, além de escores mais elevados na classificação de *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1 (RACHS-1)* — que será descrita detalhadamente *a posteriori* — foram significativamente associados a um número maior de complicações, tanto cardíacas quanto extracardíacas, enquanto temperaturas mais baixas durante a CEC foram relacionadas somente a complicações cardíacas. Já nas cirurgias em que não houve uso do *bypass* cardiopulmonar, as complicações verificadas foram associadas à ventilação mecânica prolongada e ao maior tempo de hospitalização, tanto em CTI (IPCTI) como no hospital (duração total de internação). Tais resultados demonstram mais uma vez a importante associação

entre parâmetros específicos relacionados à CEC e complicações que impactam o prognóstico e, conseqüentemente, a morbimortalidade dos pacientes que necessitam fazer uso de *bypass* cardiopulmonar durante a cirurgia.

A categorização de risco perioperatório de acordo com o tipo de cardiopatia congênita e com a complexidade cirúrgica são importantes fatores preditivos de mortalidade em crianças. Essa forma de categorização foi usada isoladamente por muito tempo, até o desenvolvimento de novas metodologias, capazes de prever com maior acurácia os diferentes fatores e de quantificar os seus riscos individuais.

Um marco do desenvolvimento de uma ferramenta clínica de pesquisa de fatores de risco para cirurgias de correção das CC foi a criação do *RACHS-1*, que foi publicado em 2002 (62). Este consenso foi estabelecido por um painel de 11 eminentes clínicos/cirurgiões cardiologistas pediátricos, que definiram uma classificação com boa aplicabilidade, através de dados de fácil obtenção, e que permite comparações significativas entre diferentes grupos de pacientes com CC, reproduzida na Tabela 2. Ao analisá-la de forma detalhada, podemos evidenciar que a mesma se divide em 6 categorias de crescente complexidade, ao passo que a grande maioria dos procedimentos cirúrgicos realizados encontra-se distribuído nas categorias de 1 a 3. A maior inovação desta classificação foi a incorporação da diversidade anatômica encontrada nos procedimentos cirúrgicos ao rol de fatores de risco relacionados à CC.

Tabela 2. Procedimentos individuais por categoria de risco. Classificação de RACHS-1

Risk category 1	Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary
Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure)	Right ventricular to pulmonary artery conduit
Aortopexy	Left ventricular to pulmonary artery conduit
Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d	Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction
Coarctation repair at age >30 d	Fontan procedure
Partially anomalous pulmonary venous connection surgery	Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement
Risk category 2	Pulmonary artery banding
Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d	Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia
Subaortic stenosis resection	Repair of cor triatriatum
Pulmonary valvotomy or valvuloplasty	Systemic to pulmonary artery shunt
Pulmonary valve replacement	Atrial switch operation
Right ventricular infundibulectomy	Arterial switch operation
Pulmonary outflow tract augmentation	Reimplantation of anomalous pulmonary artery
Repair of coronary artery fistula	Annuloplasty
Atrial septal defect and ventricular septal defect repair	Repair of coarctation and ventricular septal defect closure
Atrial septal defect primum repair	Excision of intracardiac tumor
Ventricular septal defect repair	Risk category 4
Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection	Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤30 d
Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal	Konno procedure
Repair of unspecified septal defect	Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement
Total repair of tetralogy of Fallot	Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤30 d
Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d	Atrial septectomy
Glenn shunt	Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)
Vascular ring surgery	Atrial switch operation with ventricular septal defect closure
Repair of aorta-pulmonary window	Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
Coarctation repair at age ≤30 d	Arterial switch operation with pulmonary artery band removal
Repair of pulmonary artery stenosis	Arterial switch operation with ventricular septal defect closure
Transection of pulmonary artery	Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
Common atrium closure	Repair of truncus arteriosus
Left ventricular to right atrial shunt repair	Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure
Risk category 3	Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure
Aortic valve replacement	Transverse arch graft
Ross procedure	Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia
Left ventricular outflow tract patch	Double switch
Ventriculomyotomy	Risk category 5
Aortoplasty	Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤30 d
Mitral valvotomy or valvuloplasty	Repair of truncus arteriosus and interrupted arch
Mitral valve replacement	Risk category 6
Valvectomy of tricuspid valve	Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)
Tricuspid valvotomy or valvuloplasty	Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions
Tricuspid valve replacement	Damus-Kaye-Stansel procedure
Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d	
Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel	
Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)	

Reproduzido de Jenkins et al. (2002) (62).

Considerando-se o tempo cirúrgico, outros fatores de risco também podem ser classificados em pré, intra e pós-operatórios. Um estudo desenvolvido em 2003, com 355 pacientes pediátricos operados num centro terciário de referência em cirurgias cardíacas na Inglaterra, avaliou fatores relacionados ao tempo de internação prolongada em CTI (IPCTI) após a

realização de cirurgia de correção de CC (63). O ponto de corte foi o percentil 95 da distribuição de todos os pacientes neonatos e pediátricos (submetidos à cirurgia cardíaca ou não), em que os 5% acima deste percentil foram considerados com IPCTI. Os fatores pré-operatórios incluídos foram presença de síndrome de Down; de síndromes dismórficas ou de outras anomalias cromossômicas, que não fossem síndrome de Down; do *status* neonatal, como necessidade de ventilação mecânica e de ressuscitação nas 24 horas prévias à CEC; de ocorrência de transferência ultramarina nos 7 dias prévios à CEC; do peso na data da cirurgia, além de outros problemas médicos, que foram classificados como: infecção respiratória, anormalidades musculoesqueléticas, paralisia cerebral, peso inferior ao percentil 3 para a idade, idade gestacional <35 semanas e cirurgia não cardíaca nos 7 dias prévios à CEC. Já os fatores intraoperatórios incluídos no estudo foram o tempo de *clamp* aórtico, o tempo de CEC — também denominado tempo de perfusão —, a presença de parada circulatória, a complexidade do procedimento cirúrgico e até mesmo a expertise do cirurgião responsável pela cirurgia. Finalmente, os fatores pós-operatórios incluídos foram a necessidade de fechamento tardio do esterno, reoperação cardíaca na mesma internação em CTI e outras complicações clínicas pós-operatórias.

A análise univariada do estudo evidenciou uma associação significativa entre quase todos os fatores de risco (pré, intra e pós-operatórios) com o tempo de internação em CTI, demonstrado pelo *incidence rate ratio* (IRR), que pode ser visto na Tabela 3. Para fatores de risco contínuos — como o tempo de CEC (*CPB time*) e de CAo (*cross-clamping time*) — encontrou-se, respectivamente,

um aumento de 27% e de 19% na incidência de risco a cada aumento de 30 minutos de duração (destacados com *).

Tabela 3. Análise univariada dos fatores de risco potenciais e duração de internação em CTI.

	No. with Risk Factor (%)	IRR	95% CI for IRR	p Value
Preoperative factors				
Preoperative ventilation	33 (9.7)	3.17	2.27, 4.44	<.001
Preoperative resuscitation	39 (11.5)	2.75	2.00, 3.78	<.001
Neonate	51 (15.0)	2.14	1.60, 2.87	<.001
2 medical problems	16 (4.7)	3.66	2.28, 5.89	<.001
Down syndrome	37 (10.9)	0.94	0.66, 1.34	.73
Syndrome other	23 (6.8)	2.50	1.65, 3.79	<.001
Abroad	59 (17.4)	1.65	1.24, 2.19	.001
Weight, 10 kg		0.81	0.75, 0.88	<.001
Age, 10 days		0.97	0.96, 0.99	.005
Operative factors				
CPB time, per 30 mins		1.27	1.19, 1.36	<.001 *
Circulatory arrest	61 (18.3)	1.72	1.30, 2.28	<.001
Cross-clamp time, 30 mins		1.19	1.10, 1.29	<.001 *
Surgeon 1	115 (35)			
Surgeon 2 vs. 1	117 (35)	0.90	0.68, 1.18	.44
Surgeon 3 vs. 1	100 (30)	1.09	0.83, 1.45	.53
Operative class, 4, 5, 6 vs. 1, 2, 3	126 (37.2)	1.97	1.58, 2.45	<.001
Operative class 1	24 (7.1)			
Operative class 2 vs. 1	97 (28.6)	2.95	1.74, 5.01	<.001
Operative class 3 vs. 1	92 (27.1)	4.70	2.78, 7.96	<.001
Operative class 4 vs. 1	99 (29.2)	6.67	3.96, 11.23	<.001
Operative class 5, 6 vs. 1	27 (8.0)	7.61	4.17, 13.89	<.001
Postoperative factors				
Delayed sternal closure	69 (20.4)	2.56	1.99, 3.29	<.001
Reoperation, cardiac	17 (5.0)	3.07	1.92, 4.92	<.001
CPR	34 (10.0)	2.80	2.00, 3.93	<.001
Arrhythmia	50 (14.8)	2.65	1.99, 3.53	<.001
ECLS	6 (1.8)	1.02	0.44, 2.37	.97
PHT	18 (5.3)	2.19	1.36, 3.51	.001
Chylothorax	18 (5.3)	3.29	2.09, 5.18	<.001
Renal failure	22 (6.5)	4.02	2.71, 5.97	<.001
NEC	4 (1.2)	6.54	2.57, 16.65	<.001
Neurologic	7 (2.1)	2.96	1.41, 6.20	.004
Sepsis	33 (9.8)	4.20	3.07, 5.76	<.001
TB-malacia	4 (1.2)	2.61	0.97, 6.99	.056
Diaphragm palsy	6 (1.8)	4.04	1.85, 8.85	<.001
Mortality	22 (6.5)	1.90	1.23, 2.94	.004

Reproduzido de Brown et al. (2003) (63).

Outro fator que também apresentou significância independente na IPCTI foi a complexidade do procedimento cirúrgico, em que aqueles considerados de maior gravidade (categorias 4 a 6) aumentaram o risco de internação prolongada em CTI em 97% (IRR=1,97; IC 95% 1,58-2,45; p<0,001) (63). Uma ressalva importante, é que a classificação de complexidade utilizada neste estudo foi a estabelecida em outro trabalho (64), que por sua vez se baseou na modificação

de uma primeira classificação criada em 1994 (65) pelos mesmos autores do trabalho que originou o *RACHS-1*, em 2002. Todas as classificações se dividem nas mesmas 6 categorias de crescente complexidade, e são extremamente semelhantes, porém não idênticas. Mesmo assim, é possível traçar similaridades, pois os procedimentos mais complexos são os das categorias 4 a 6 em todas elas. Da mesma forma, o tempo de CEC também é considerado como um fator de risco associado ao período de internação em CTI, tanto em crianças quanto em adultos (66).

Outro estudo retrospectivo, realizado com crianças submetidas à cirurgia cardíaca admitidas em uma CTI Pediátrica na Polônia, avaliou os fatores preditores de internação prolongada. Contudo, neste trabalho, os autores utilizaram uma classificação alternativa de IPCTI (67). A mediana de internação em CTI encontrada foi de 3 dias, e o percentil 90 correspondeu a uma internação em CTI de 14 dias. Com isso, os pacientes correspondentes aos 10% acima do percentil 90 foram considerados como com IPCTI, e classificados no grupo III. Os grupos I e II corresponderam, respectivamente, aos percentis 60 (até 3 dias de internação) e 60-90 (entre 3 e 14 dias de hospitalização). A partir disso, os fatores de risco foram igualmente classificados em pré-operatórios (idade, sexo, presença de alterações cromossômicas, necessidade de ventilação mecânica prévia à cirurgia, prematuridade e disfunção miocárdica), intraoperatórios (complexidade do procedimento pelos escores BAS e *RACHS-1*, tempo de CEC, tempo de CAo e tempo de parada circulatória em hipotermia) e pós-operatórios (síndrome de baixo débito cardíaco, parada cardíaca pós-operatória, arritmia, lesão aguda renal dialítica, hipertensão pulmonar, sepse, pneumonia, sangramento, insuficiência respiratória com necessidade de ventilação

mecânica, fechamento tardio do esterno e reoperação cardíaca na mesma internação em CTI). Em tempo, o Escore Básico de Aristóteles (BAS) é um método de avaliação de resultados cirúrgicos, desenvolvido para contemplar o ajuste da complexidade do procedimento associado à taxa de performance e a desfechos (68).

O resultado mais importante do estudo foi a demonstração de que o tempo de *bypass* cardiopulmonar, assim como o tempo de CAo, foram fatores de risco associados ao prolongamento da estadia em CTI acima de 3 dias. Também se evidenciou que a relação entre a duração de internação em CTI e o tempo de CEC não se dá de forma linear. Ademais, um tempo de CEC superior a 60 minutos prolonga significativamente o tempo de internação em CTI, em que uma duração inferior a 60 minutos corresponde a uma média de 4,6 dias (DP 8,26), enquanto que superior a 60 minutos, corresponde a uma média de 6,9 dias (DP 13,8) ($p=0,012$) (67).

Apesar das pequenas variações de classificação e/ou metodologia existentes, os trabalhos relacionados a tais fatores de risco são bastante semelhantes em padrão e unânimes em ressaltar a importância da necessidade de uma triagem adequada da população com CC. A otimização das condições perioperatórias e das técnicas cirúrgicas que impactam na redução do tempo de CEC são cruciais para diminuir o tempo de internação em CTI e mitigar complicações pós-operatórias (63,67). Infelizmente, a dificuldade de intervenção em fatores pré-operatórios ainda é limitada, pois muitas vezes os pacientes não suportam um retardo na realização do procedimento, pois a única forma de correção dos sintomas e das doenças de base é a própria cirurgia. Alguns dos fatores intraoperatórios também não são passíveis de intervenção, como, por

exemplo, a complexidade do procedimento cirúrgico. Por tais razões, todos os esforços devem ser empregados no ajuste dos fatores de risco modificáveis, na profilaxia, no diagnóstico precoce e no tratamento agressivo das complicações, no intuito de diminuir o tempo e os custos de tratamento, bem como levar a uma melhoria dos desfechos (61,67).

Outros fatores, além da natureza da cardiopatia congênita e da categoria de risco, podem também ser determinantes nos desfechos perioperatórios desta população. A idade, o sexo, o número de cirurgias a que o paciente foi submetido, o volume de cirurgias realizado no hospital, a duração da CEC e do tempo de CAo, o relato de disfunção pós-operatória de órgãos e a falência renal parecem desempenhar também um importante papel no desfecho (69). Um estudo desenvolvido na Arábia Saudita, com 413 pacientes pediátricos, avaliou os fatores de risco preditores de ventilação mecânica prolongada (considerada como superior a 7 dias) e de duração de estadia em CTI, de tempo de CEC e de CAo, que foram considerados como variáveis contínuas, além do escore *RACHS-1* (classificado em ≤ 3 e > 3). Neste trabalho se aplicou o método de regressão logística para prever o tempo de ventilação mecânica dicotomizado (≤ 7 dias e > 7 dias) em função do tempo de CEC. Para isso, foram utilizadas 28 variáveis clínicas, de forma a controlar possíveis vieses de confusão. Em contraste com os estudos analisados anteriormente, não foi encontrada significância estatística entre o tempo de CEC e de CAo com a duração da ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar. Os autores postulam que a não inclusão dessas múltiplas variáveis de confusão em outros estudos pode ter levado a uma superestimação da associação entre esses fatores. No entanto, eles reconhecem que as diferentes metodologias de análise podem

gerar resultados conflitantes. Para exemplificar essa diferença, foi realizada a reanálise dos mesmos dados, só que utilizando o escore *RACHS-1* nas suas 6 categorias originais (ao contrário de ≤ 3 e >3), o que resultou em uma associação positiva entre o tempo de CEC e de CAo com a ventilação mecânica prolongada e a duração de estadia em CTI. Os próprios autores ressaltam ainda que, quando o tempo de CEC foi classificado em categorias de 30 minutos, ao invés de ser analisado como uma variável contínua de tempo, esses fatores têm um efeito amplificador da sua contribuição nos desfechos (69). Num escopo maior, podemos inferir que maiores ou menores associações entre esses fatores de riscos e seus desfechos se devem também ao tipo de metodologia empregada na sua classificação.

1.5. Correlação entre fatores genéticos e fatores relacionados à CEC

Anormalidades cromossômicas são bem estabelecidas como fatores de risco para cardiopatias congênitas, independentemente do desfecho estudado (9,70–74). Considerando-se que a grande maioria dessa população vai requerer correção cirúrgica da cardiopatia de base em algum momento da vida, e que o componente genético apresenta um espectro amplo de impacto, variando desde a associação com malformações extracardíacas, com tempo de ventilação mecânica e de internação hospitalar e em CTI, bem como com o prognóstico, presume-se que esse mesmo componente genético possa causar algum grau de repercussão no procedimento cirúrgico em si (75). Por consequência, o uso do *bypass* cardiopulmonar associado ao procedimento cirúrgico pode também apresentar um impacto e, por sua vez, agregar-se ao conjunto de fatores prévios

já existentes. As alterações fisiológicas já demonstradas, resultantes da ativação da resposta inflamatória sistêmica associada ao *bypass* cardiopulmonar, e o tempo no qual o paciente é exposto a esse insulto, são igualmente determinantes do seu prognóstico. Seja em pacientes pediátricos ou em adultos, o tempo de CEC é considerado um fator de risco maior para complicações neurológicas (acidente vascular cerebral), respiratórias (ventilação mecânica prolongada) e renais (falência renal), bem como sangramento pós-operatório não relacionado ao sítio cirúrgico. Isto posto, podemos assumir a existência de uma possível interação entre o diagnóstico genético e as consequências intrínsecas resultantes do *bypass* cardiopulmonar.

Neste sentido, as ferramentas diagnósticas disponíveis nos últimos anos têm se desenvolvido e se fazem cada vez mais necessárias para a investigação precisa das cardiopatias congênitas em níveis anatômicos e moleculares, no intuito de gerar um aumento amplo e crescente do seu conhecimento (25).

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

O referencial teórico desta Tese é composto pelas referências bibliográficas 1 a 75. As referências bibliográficas 76 a 91, acrescentadas das anteriormente citadas, correspondem à sua conclusão.

1. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971 Mar;43(3):323–32.
2. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013 Feb 15;112(4):707–20.
3. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1890–900.
4. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res*. 2017 Mar 17;120(6):923–40.
5. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001 Mar;107(3):E32.
6. Digilio MC, Marino B. What is new in genetics of congenital heart defects? *Front Pediatr*. 2016 Dec 1;4:120.
7. Digilio MC, Sarkozy A, Dallapiccola B, Marino B. Congenital heart defects associated with genetic syndromes. In: Wyszynski DF, Correa-Villaseñor Adolfo, Graham TP, editors. *Congenital heart defects: From origin to treatment*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 415–29.

8. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust.* 2012 Aug 6;197(3):155–9.
9. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E, IMER Working Party. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr.* 2003 Jun;142(6):690–8.
10. Floriani MA, Glaeser AB, Dorfman LE, Agnes G, Rosa RFM, Zen PRG. GATA 4 Deletions Associated with Congenital Heart Diseases in South Brazil. *J Pediatr Genet.* 2021 Jun;10(2):92–7.
11. Alicandro T, Putotto C, Calcagni G, Unolt M, Mastromoro G, Digilio MC, et al. Impact of genetic studies on comprehension and treatment of congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2018 Dec;51:31–6.
12. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol.* 1999 Feb 28;68(2):151–6.
13. Rosa RCM, Rosa RFM, Zen PRG, Paskulin GA. Congenital heart defects and extracardiac malformations. *Rev Paul Pediatr.* 2013 Jun;31(2):243–51.
14. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Apr;35(4):606–14.
15. Czeizel AE. Birth defects are preventable. *Int J Med Sci.* 2005 Jul 1;2(3):91–2.

16. Rosa RFM, Pilla CB, Pereira VLB, Flores JAM, Golendziner E, Koshiyama DB, et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A*. 2008 Jul 1;146A(13):1655–61.
17. Rosa RFM, Trevisan P, Koshiyama DB, Pilla CB, Zen PRG, Varella-Garcia M, et al. [22q11.2 deletion syndrome and complex congenital heart defects]. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Feb;57(1):62–5.
18. Rosa RFM, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2 e cardiopatias congênitas. *Rev Paul Pediatr*. 2011 Jun;29(2):251–60.
19. Trevisan P, Zen TD, Rosa RFM, Silva JN da, Koshiyama DB, Paskulin GA, et al. Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Dec;101(6):495–501.
20. Trevisan P, Rosa RFM, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin GA, Zen PRG. Congenital heart disease and chromosomopathies detected by the karyotype. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Jun;32(2):262–71.
21. Correia JD, da Rosa EB, Silveira DB, Grapiglia CG, Canabarro ST, Waterkemper R, et al. Major extracardiac malformations among patients with congenital heart defects. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 1;214:154–6.
22. Zen TD, Rosa RFM, Zen PRG, Trevisan P, da Silva AP, Ricachinevsky CP, et al. Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil. *Pediatr Int*. 2011 Aug;53(4):551–7.
23. Brennan P, Young ID. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol*. 2001 Feb;6(1):17–25.

24. Smeets DFCM. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. *Clin Biochem.* 2004 Jun;37(6):439–46.
25. Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol.* 2000 Dec;9(6):303–15.
26. Rosa RFM, Zen PRG, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul Pediatr.* 2009 Jun;27(2):211–20.
27. Gonzalez JH, Shirali GS, Atz AM, Taylor SN, Forbus GA, Zyblewski SC, et al. Universal screening for extracardiac abnormalities in neonates with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2009 Apr;30(3):269–73.
28. Jooste EH, Machovec KA, Greeley WJ. Anesthesia for pediatric cardiac surgery. In: Gropper MA, editor. *Miller's anesthesia.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2459–512.
29. Markousis-Mavrogenis G, Giannakopoulou A, Belegrios A, Pons MR, Bonou M, Vartela V, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging patterns in rare cardiovascular diseases. *J Clin Med.* 2022 Oct 29;11(21).
30. Hadi AA. Clinical study of Ebstein's anomaly patients who had pre-operative MRI & underwent surgery in IJN. *Journal of Cardiovascular Disease Research.* 2020 Jun 30;11(2)224-31.
31. Attenhofer Jost CH, Edmister WD, Julsrud PR, Dearani JA, Savas Tepe M, Warnes CA, et al. Prospective comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in patients with Ebstein's anomaly. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jun;28(5):1147–59.

32. Skubas NJ, Lichtman AD, Sharma A, Thomas SJ. Anesthesia for cardiac surgery. In: Barash PG, editor. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1073–107.
33. Castillo JG, Silvey G. John H. Gibbon Jr, and the 60th anniversary of the first successful heart-lung machine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Apr;27(2):203–7.
34. Sarwar MF, Searles BE, Stone ME, Shore-Lesserson L. Anesthesia for cardiac surgical procedures. In: Gropper MA, Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Leslie K, et al., editors. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1717–814.
35. Silva LLM. Impacto do sistema de autotransusão no uso de hemocomponentes em cirurgias de revascularização do miocárdio [Dissertação de Mestrado]. Santa Maria (RS): Universidade Federal de Santa Maria; 2013.
36. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Feb;66(2):65–70.
37. Whiting D, Yuki K, DiNardo JA. Cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Jun;29(2):241–56.
38. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997 Sep;112(3):676–92.
39. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Dec;86(6):845–57.

40. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):552–9.
41. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg.* 1998 Mar;65(3):712–8.
42. Schmid F-X, Vudattu N, Floerchinger B, Hilker M, Eissner G, Hoenicka M, et al. Endothelial apoptosis and circulating endothelial cells after bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Apr;29(4):496–500.
43. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jun;81(6):S2347-54.
44. Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Artif Organs.* 2014 Jan;38(1):11–8.
45. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Jul;45(6):671–9.
46. Babik B, Asztalos T, Peták F, Deák ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003 May;96(5):1280–7.
47. Simonato M, Baritussio A, Carnielli VP, Vedovelli L, Falasco G, Salvagno M, et al. Influence of the type of congenital heart defects on epithelial lining fluid composition in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Res.* 2018 Feb 7;83(4):791–7.

48. Wu K, Meng B, Wang Y, Zhou X, Zhang S, Ding Y. Impact of miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on ultrafiltration during congenital heart surgery. *Perfusion*. 2021 Nov;36(8):832–8.
49. Silva LL de M da, Andres AJ de B, Senger R, Stuermer R, Godoy MC de M de, Correa EFM, et al. Impact of autologous blood transfusion on the use of pack of red blood cells in coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013 Jun;28(2):183–9.
50. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med*. 2006 Apr;259(4):393–400.
51. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med*. 2017 Feb 17;21(8):1457–62.
52. Robich M, Ryzhov S, Kacer D, Palmeri M, Peterson SM, Quinn RD, et al. Prolonged cardiopulmonary bypass is associated with endothelial glycocalyx degradation. *J Surg Res*. 2020 Apr 30;251:287–95.
53. Vidal Melo MF. Clinical respiratory physiology of the neonate and infant with congenital heart disease. *Int Anesthesiol Clin*. 2004;42(4):29–43.
54. Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, Rinker C. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Aug;118(2):237–44.
55. Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jul;2(7):475–83.

56. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):472–8.
57. Naughton C, Reilly N, Powroznik A, Aps C, Hunt T, Hunter D, et al. Factors determining the duration of tracheal intubation in cardiac surgery: a single-centre sequential patient audit. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Mar;20(3):225–33.
58. Mangano CM. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*. 1998 Feb 1;128(3):194.
59. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Dec;22(6):814–22.
60. Madhavan S, Chan S-P, Tan W-C, Eng J, Li B, Luo H-D, et al. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Apr;59(2):274–81.
61. Agarwal HS, Wolfram KB, Saville BR, Donahue BS, Bichell DP. Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Aug;148(2):609-16.e1.
62. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):110–8.

63. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med*. 2003 Jan;31(1):28–33.
64. Gallivan S, Davis KB, Stark JF. Early identification of divergent performance in congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Dec;20(6):1214–9.
65. Jenkins KJ, Newburger JW, Kyn L, Lock JE, Mayer JE, Iezzoni LI. Procedure-specific mortality risk for congenital heart surgery. Dallas, TX; 1994.
66. Gillespie M, Kuijpers M, Van Rossem M, Ravishankar C, Gaynor JW, Spray T, et al. Determinants of intensive care unit length of stay for infants undergoing cardiac surgery. *Congenit Heart Dis*. 2006 Jul;1(4):152–60.
67. Pagowska-Klimek I, Pychynska-Pokorska M, Krajewski W, Moll JJ. Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul;40(1):179–84.
68. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Jun;25(6):911–24.
69. Mehmood A, Nadeem RN, Kabbani MS, Khan AH, Hijazi O, Ismail SR, et al. Impact of cardiopulmonary bypass and aorta cross clamp time on the length of mechanical ventilation after cardiac surgery among children: A Saudi Arabian Experience. *Cureus*. 2019 Aug 7;11(8):e5333.

70. Stephensen SS, Sigfusson G, Eiriksson H, Sverrisson JT, Torfason B, Haraldsson A, et al. Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. *Cardiol Young*. 2004 Aug;14(4):396–401.
71. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr*. 2010 May;169(5):543–50.
72. Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J*. 2004 Aug;5(8):624–8.
73. Hu Y, Zhu X, Yang Y, Mo X, Sheng M, Yao J, et al. Incidences of micro-deletion/duplication 22q11.2 detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in patients with congenital cardiac disease who are scheduled for cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2009 Apr;19(2):179–84.
74. Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):498–508.
75. Atli EI, Atli E, Yalcintepe S, Demir S, Kalkan R, Akurut C, et al. Investigation of genetic alterations in congenital heart diseases in prenatal period. *Glob Med Genet*. 2022 Mar;09(01):029–33.
76. Mavrodi A, Paraskevas G. Morphology of the heart associated with its function as conceived by ancient Greeks. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 1;172(1):23–8.
77. Aldersey-Williams H. *Anatomies: A Cultural History of the Human Body*. 1st ed. New York: W. W. Norton & Company; 2014.

78. Porto CC, Rassi S, De Rezende JM, Jardim PCBV. O Sistema Circulatório de Galeno a Rigatto. *Arq Bras Cardiol*. 1991 Jan;56(1):43–50.
79. Sterpetti AV. The revolutionary studies by Leonardo on blood circulation were too advanced for his times to be published. *J Vasc Surg*. 2015 Jul;62(1):259–63.
80. Kickhöfel EHP. A natureza, a razão e a ciência do homem: Edição dos estudos de anatomia de Leonardo da Vinci e notas para uma interpretação de sua ciência [Tese de Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2007.
81. Keele K, Pedretti C. Leonardo da Vinci: Corpus of the Anatomical Drawings in the Collection of Her Majesty the Queen at Windsor Castle. 2 vols & facsimiles. RL919050. London; 1979-80. [capturado em 15 Jul 2021]. Disponível em: <https://www.rct.uk/collection/919050/recto-the-arteries-of-the-shoulder-verso-the-distribution-of-the-right-vagus-and>
82. Keele K, Pedretti C. Leonardo da Vinci: Corpus of the Anatomical Drawings in the Collection of Her Majesty the Queen at Windsor Castle. 2 vols & facsimiles. RL919112. London; 1979-80. [capturado em 15 Jul 2021]. Disponível em: <https://www.rct.uk/collection/919112/recto-the-heart-lungs-liver-spleen-and-kidneys-with-blood-vessels-and-notes-verso>
83. Alighieri D. *La Vita Nuova*. 18^o edizione. Roma: Garzanti; 2002.
84. Silva CMG. Reflexões Sobre o Amor na *Vita Nuova* de Dante Alighieri [Dissertação de Mestrado]. Porto: Universidade do Porto; 2009.
85. Porto CC. *Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento*. 2^a ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005.

86. Clarke JJ. In Search of Jung: Historical and Philosophical Enquiries (Routledge Library Editions: Jung). 1st ed. Abingdon: Routledge; 2016.
87. Jung CG. O Homem e seus Símbolos. 2^a ed. Rio de Janeiro (RJ): Harpercollins Brasil; 2016.
88. van Weerd JH, Koshiba-Takeuchi K, Kwon C, Takeuchi JK. Epigenetic factors and cardiac development. *Cardiovasc Res*. 2011 Jul 15;91(2):203–11.
89. Andersen TA, Troelsen K de LL, Larsen LA. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Apr;71(8):1327–52.
90. Li Y-J, Yang Y-Q. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Apr;17(4):393–401.
91. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell*. 2006 Sep 22;126(6):1037–48.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores prognósticos relacionados à circulação extracorpórea em pacientes pediátricos com cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, por meio da determinação dos tempos de *bypass* cardiopulmonar e de *clamp* aórtico, e suas associações com os diferentes tipos de cardiopatia congênita.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Verificar as associações das cardiopatias congênitas com aspectos diagnósticos genéticos, fatores clínicos e laboratoriais pré-operatórios
- b) Correlacionar o tempo de hospitalização em centro de terapia intensiva com fatores relacionados ao *bypass* cardiopulmonar
- c) Avaliar as malformações extracardíacas associadas

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

Publicado em

Cardiology and Angiology: An International Journal (ISSN: 2347-520X)

Cardiol. Angiol. Int. J. 2023 Jun;12(4):85-93

DOI: 10.9734/ca/2023/v12i4346



Influence of Congenital Heart Defect Types over Cardiopulmonary Bypass, Aortic Cross-Clamping, and Intensive Care Unit Length of Stay and Their Association with Genetic Factors

Leonardo Leiria de Moura da Silva ^{a,b,c*},
Bibiana de Borba Telles ^b, Jamile Dutra Correia ^b,
Danielle Bernardi Silveira ^b, Ernani Bohrer da Rosa ^b,
Maurício Rouvel Nunes ^b, Diego da Costa Cardoso ^c,
Daniel Hoyer de Carvalho Barcellos ^c,
Paulo Ricardo Gazzola Zen ^{b,c,d}
and Rafael Fabiano Machado Rosa ^{b,c,d}

^a Department of Anaesthesia, The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.

^b Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

^c Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), RS, Brazil.

^d Clinical Genetics, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/CA/2023/v12i4346

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/101155>

*Corresponding author: E-mail: leonardolms@gmail.com;

Original Research Article

Received: 27/03/2023

Accepted: 31/05/2023

Published: 09/06/2023

ABSTRACT

Aim: Surgical correction of congenital heart defects (CHD) often requires interruption of blood flow through cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamping (ACC), for which duration(s) are considered to be prognostic factors, along with intensive care unit (ICU) length of stay (ICULOS). The aim of this study was to evaluate these surgical prognostic factors in pediatric patients with different types of CHD regarding their type of lesion and associated genetic factors.

Study Design: Cross-sectional cohort study with 307 pediatric patients.

Place and Duration of Study: Pediatric Intensive Care Unit (ICU) of *Hospital da Criança Santo Antônio*, in Porto Alegre/RS, Brazil, from 2006-2009 (3 years)

Methodology: After inclusion criteria, we studied 266 pediatric patients admitted for the first time in a reference cardiac pediatric ICU from Southern Brazil following cardiac surgery. Intraoperative prognostic factors such as duration of CPB, ACC and ICULOS, in addition to dysmorphological and cytogenetic examinations were compiled and analyzed. *P*-values of <0.05 were considered significant.

Results: CPB time was associated to four outflow tract defects (Tetralogy of Fallot [ToF], transposition of the great arteries [TGA], double outlet right ventricle, and truncus arteriosus [TA]), atrioventricular septal defect, and hypoplastic left heart syndrome (HLHS) ($P < 0.001$). ACC duration was associated with three outflow tract defects (ToF, TGA, and TA) and HLHS ($P < 0.001$). Moreover, CPB and ACC times showed an association with cyanotic and complex heart defects, as well as prolonged ICULOS ($P < 0.001$). There was no relationship between these prognostic factors and syndromic aspects or cytogenetic findings.

Conclusions: CHD type has an impact over CPB and ACC duration and ICULOS, whereas genetic factors are not associated with those prognostic factors.

Keywords: Congenital heart defects; cardiopulmonary bypass; aortic cross-clamping; high resolution karyotype; fluorescent in situ hybridization; prognostic factors.

1. INTRODUCTION

Congenital heart defects (CHDs) are the major cause of birth malformations, accounting for approximately 0.9% of all live births, having a profound impact on children's morbimortality and repercussions on health care costs. The individualization of this wide spectrum of structural abnormalities through genetic assessment is an important factor for adequate clinical diagnosis likewise surgical management and treatment.

Surgical intervention remains one of the main treatment options, usually combined with cardiopulmonary bypass (CPB) and/or aortic cross-clamping (ACC). Although these techniques may enable better surgical repair strategies, they are also associated with an increased risk for morbidity and mortality, especially with regard to intraoperative factors such as prolonged CPB and ACC times during

cardiac procedures [1–3]. Furthermore, the duration of CPB and ACC are associated with increased intensive care unit length of stay (ICULOS) following cardiac surgery, assuming a linear relationship between these factors [4]. CPB time has also been classified as a risk factor for ICULOS in children [5,6] and adults [3].

One of the many pathways by which CPB exerts harmful systemic effects is through the artificial conditions of the bypass circuit, which induces cellular activation and subsequent inflammatory response, resulting in mechanical shear stress, tissue ischemia, and reperfusion lesions [7,8]. Individual factors from the systemic inflammatory response to CPB ultimately combine by redundancy and through amplifier cascades to finally produce characteristic post-CPB damage, culminating in endothelial lesions, capillary leakage, and systemic organ dysfunction [9,10]. Clinical manifestations of these effects may be reflected as multiorgan postoperative

complications, such as renal failure, neurological events, and pulmonary dysfunction, resulting in prolonged mechanical ventilation and ICULOS and, in a broader spectrum, delaying the recovery of patients.

Consequently, intrinsic characteristics of each genetic diagnosis and the physiological repercussions of their distinct defects may somehow impact surgical outcomes. Hence, the aim of this study was to evaluate different types of CHD and associated genetic factors with surgical prognostic factors, such as CPB, ACC and ICULOS at a reference cardiac pediatric hospital in Southern Brazil.

2. METHODOLOGY

A retrospective cohort study over a three-year period of patients with CHD admitted for the first time to the Pediatric ICU of *Hospital da Criança Santo Antônio*, in Porto Alegre/RS, Brazil, was performed. The only inclusion criteria was admission in the Pediatric ICU for cardiac reasons, while patients with non-cardiac motives were excluded. These patients were also previously described in other studies [11–14]. This study was approved by the Ethics Committee of all applicable institutions. Data used to perform this classification consisted of echocardiographic results, reports of cardiac catheterization and surgery. Thus, CHDs were classified as described by Botto et al. [15] into 11 different categories, in which defects at the top of this list were postulated to occur earlier in embryogenesis than those further down (the exception being the group of “other major defects,” which, although listed last, precedes in coding the category of patent ductus arteriosus). Clinical and surgical information, including the duration of CPB and ACC, as well as ICULOS, were individually collected in a protocol from electronic medical records and patient charts from the hospital's main data archives. Surgical cardiac diagnosis was also matched with genetic examinations, that consisted of dysmorphological physical examination performed by a clinical geneticist, classifying patients in syndromic or not, considering dysmorphia number and types. Cytogenetic evaluation was also performed through high-resolution GTG-Banding karyotype and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) test for detection of 22q11.2 microdeletion, previously described [11,13,14]. Data from both sources were then compared for disparities, with no divergence found.

Statistical analysis of quantitative variables included descriptive parameters, such as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. Student's t-test or analysis of variance (ANOVA) complemented by Tukey were applied to compare means between groups. In case of asymmetry, the Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis test complemented by Dunn's test were applied. Spearman's correlation test was used to assess the relationship between numerical variables. Differences with $P < 0.05$ were considered to be statistically significant. Analyses were performed using SPSS version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

3. RESULTS AND DISCUSSION

During the study period, 307 patients with CHD were hospitalized for the first time in the ICU. From them, 266 (86.6%) underwent heart surgery and, thus, fulfilled the inclusion criteria, being included in the study analysis after parental consent. The remaining 41 (13.4%) required ICU admission for non-surgical cardiac reasons (clinical and/or catheterization) and were thusly excluded from the analysis.

The largest proportion of CHDs consisted of tetralogy of Fallot (12%), atrioventricular septal defect (12.8%), and isolated ventricular (15.4%) or atrial septal defects (14.3%), together accounting for just over one-half of the entire sample (54.5% [n = 145]), as summarized in Table 1. Most CHDs were acyanotic (65% [n = 173]) and non-complex (65.8% [n = 175]).

Two hundred and thirty-six surgeries (88.7%) were performed with CBP support and 222 (83.4%) with ACC requirement. Analysis revealed that the overall median duration of CPB was 54.5 min (IQR 33–85.5 min). Regarding the type of defect, results revealed that all outflow tract defects (tetralogy of Fallot, D-transposition of the great arteries, double outlet right ventricle, and truncus arteriosus), atrioventricular septal defects, and hypoplastic left heart syndrome were among the groups with longer CPB times ($P < .001$) (Fig. 1a). After multiple comparisons among the types of defects, statistical analysis revealed that these six groups were significantly higher compared to a single right obstructive defect (tricuspid atresia) — a single left obstructive defect (coarctation of the aorta), along the atrial septal defect ($P < .001$).

Table 1. Distribution of sample by defect type

Defect type	n (%)
Heterotaxias (A)	6 (2.3)
Corrected L-transposition (B)	1 (0.4)
Outflow tract defects	
Tetralogy of Fallot (C)	32 (12.0)
D-transposition of the great arteries (D)	21 (7.9)
Double outlet right ventricle (E)	5 (1.9)
Truncus arteriosus (F)	3 (1.1)
Atrioventricular septal defect (G)	34 (12.8)
Total anomalous pulmonary venous return (H)	7 (2.6)
Ebstein anomaly (I)	3 (1.1)
Right obstructive defects	
Tricuspid atresia (J)	6 (2.3)
Pulmonary atresia (intact septum) (K)	6 (2.3)
Pulmonic stenosis/atresia (L)	14 (5.2)
Peripheral pulmonary stenosis (M)	-
Left obstructive defects	
Hypoplastic left heart syndrome (N)	12 (4.5)
Coarctation of the aorta (O)	22 (8.3)
Aortic arch atresia or hypoplasia (P)	-
Aortic valve stenosis (Q)	3 (1.1)
Septal defects	
Ventricular septal defect (R)	41 (15.4)
Atrial septal defect (S)	38 (14.3)
Patent ductus arteriosus (T)	3 (1.1)
Other major heart defects (U)	9 (3.4)
Total	266 (100.0)

The median duration of ACC was 28.5 min (IQR 14–56 min). Similar to CPB, multivariate analysis revealed that ACC times were associated with some outflow tract defects (tetralogy of Fallot, D-transposition of the great arteries, and truncus arteriosus only), along with hypoplastic left heart syndrome ($P < .001$), as shown in Fig. 1b. After multiple comparisons among the types of lesions, statistical analysis revealed that these four congenital heart defects presented significantly higher ACC times than the right obstructive defects (tricuspid atresia and pulmonary atresia), a single left obstructive defect (coarctation of the aorta), and atrial septal defect ($P < .001$).

CPB and ACC times were also significantly longer in patients with cyanotic and complex defects ($P < .001$), indicating that the resulting severity of the defect's physiopathology may also influence the duration of CPB and/or ACC.

As for genetic evaluation of surgical patients, 69 patients (25.9%) were considered syndromic by the dysmorphological physical examination. Cytogenetic evaluation through the high resolution GTG-Banding karyotype revealed that 41 patients (15.4%) were carriers of a

chromosomal anomaly. The FISH test detected only 4 patients (1.5%) with a 22q11.2 microdeletion. Our results were not able to determine a significant association of these genetic findings with the duration of either CPB or ACC. Therefore, despite the importance that genetic examinations play on the diagnosis of CHDs, none of them seem to influence the duration of CPB and/or ACC.

Finally, the individual Spearman correlation between CPB ($\rho=0.372$; $P < .001$) and ACC ($\rho=0.311$; $P < .001$) times and ICULOS was also significant, indicating that, regardless of cardiac defect or type of surgical procedure, patients with longer CPB and ACC times were more likely to experience prolonged ICULOS.

Diagnosis and management of fetal cardiac abnormalities provide valuable information which can affect before and after delivery plans, and furthermore surgical correction of CHD [16]. The anatomic and haemodynamic information provided by echocardiography and cardiovascular magnetic resonance (CMR), such as angiographic assessment of great vessels, shunts, anatomy/function of ventricles and atria,

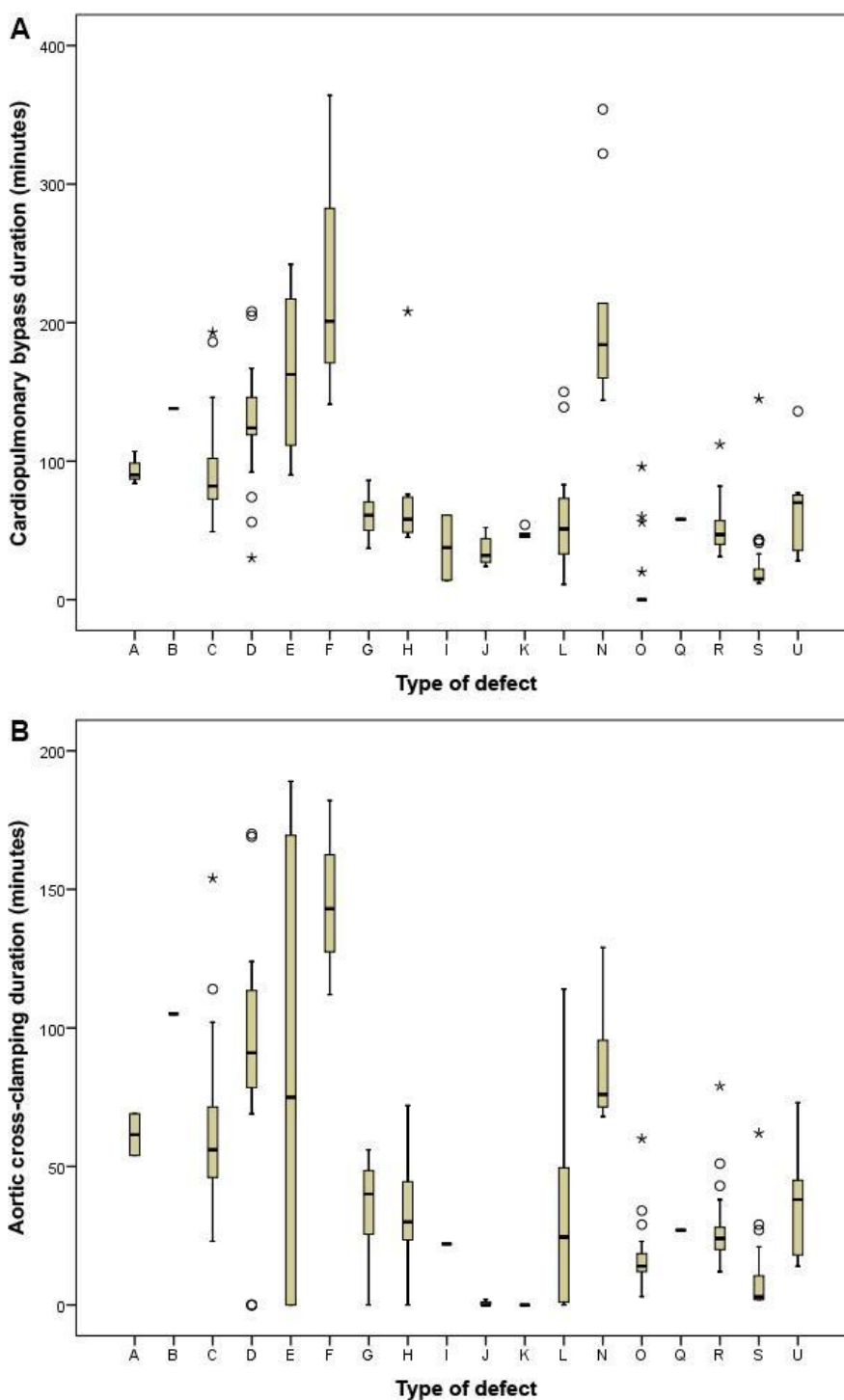


Fig. 1. Cardiopulmonary bypass (A) and aortic cross-clamp (B) duration in minutes and types of congenital heart defects

A: Heterotaxia; B: Corrected L-transposition; C: Tetralogy of Fallot; D: D-Transposition of the great arteries; E: Double outlet right ventricle; F: Truncus arteriosus; G: Atrioventricular septal defect; H: Total anomalous pulmonary venous return; I: Ebstein anomaly; J: Tricuspid atresia; K: Pulmonary atresia; L: Pulmonic stenosis; M: Peripheral pulmonary stenosis; N: Hypoplastic left heart syndrome; O: Coarctation of the aorta; P: Aortic arch atresia/hypoplasia; Q: Aortic valve stenosis; R: Ventricular septal defect; S: Atrial septal defect; T: Patent ductus arteriosus; U: Other major heart defects

are valuable and determinant for appropriate anesthetic and surgical planning [17,18,19]. Considering the vast spectrum of these defects, we demonstrated that some types of cardiac lesions may also impact surgical prognostic factors, such as CPB and ACC. All outflow tract defects, including tetralogy of Fallot, D-transposition of the great arteries, double outlet right ventricle, and truncus arteriosus, were significantly associated with longer CPB times, also related to the severity of obstruction within the subpulmonary right ventricular outflow tract, leading to more complex surgical repair in these types of defects. This level of surgical complexity is observed when the aortic arch has to be approached or enlarged and redirected to reconstruct intracardiac defects, such as ventricular septal defects, valvuloplasty involving the use of pericardial flaps or synthetic material for reconstruction and expansion of the outflow tract (as in tetralogy of Fallot), dilatation and preservation of the valve ring, implantation of valve prosthesis, use of extra cardiac organic or inorganic tubes (valved or not), or even reimplantation of the coronary arteries. The same association was observed in patients with hypoplastic left heart syndrome, in which atresia of the mitral and aortic valves contribute to the malformation of the left ventricle causing an obstructive lesion. On the other hand, children with atrioventricular septal defects present with left-to-right shunts, which divert blood flow from the systemic arterial to the pulmonary circulation and, despite not being an obstructive defect, are equally associated with longer CBP time. The diameters of the defects and the characteristics of the common atrioventricular valve will also influence the duration of the surgical correction, which is also a consequence of the complexity of the technical difficulty involved in the repair. Clinical intraoperative evolution might present different degrees of pulmonary hypertension and ventricular dysfunction, eventually requiring the use of either nitric oxide or even extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Regarding ACC, hypoplastic left heart syndrome and the same outflow tract defects (tetralogy of Fallot, transposition of the great arteries, and truncus arteriosus) were also significantly associated with longer ACC time. In contrast to CBP, the double outlet right ventricle, as well as the atrioventricular septal defect, were not associated with prolonged ACC time.

Pediatric patients have a small circulating plasma volume, and circulatory changes caused by

extracorporeal circulation are profoundly greater than those in adults. The systemic inflammatory response caused by CPB involves the activation of cellular and humoral cascades, which can be more severe due to higher metabolic demands, reactive pulmonary vasculature, and immature organ systems with altered homeostasis [7]. In addition, both CPB and ACC cause direct damage due to ischemia and reperfusion injury, adding significant morbidity to the direct surgical trauma itself [8,20,21]. Accordingly, our data revealed that the majority of corrective surgeries for CHD performed in our hospital were performed under CPB, worthy noting that this information leads to better surgical planning which is ultimately crucial for further development and expansion of hospital practices and logistics regarding pediatric cardiac surgeries.

Moreover, we observed a strong association between complex defects and cyanotic patterns with either CPB or ACC duration. Complex heart defects have a greater negative impact on physiology due to the severity of morphological malformations, causing harsh hemodynamic repercussions and culminating in greater morbidity. Similarly, defects with cyanotic patterns lead to pulmonary hypoflow, stimulating the compensatory production of erythrocytes, increasing haemoglobin and haematocrit values, inducing changes in blood viscosity and, consequently, increasing the risk for thrombotic events. All these defect-related hemodynamic changes could potentiate the effects of the systemic inflammatory response to CPB in patients undergoing cardiac surgical procedures. For this reason, estimation of CPB and ACC times must be a part of preoperative evaluation of these patients to optimize the use of CPB and improve the management of cardiac surgery itself.

Nowadays, the use of molecular approaches as screening models to establish the genetic basis of CHD etiology has facilitated not only early diagnosis, but therapeutic planning as well, helping to plan better surgical strategies and improving clinical care and outcomes [13]. Alicandro et al. [22] postulated that genetic studies have enhanced knowledge and the ability to care for patients with CHDs in three fields: reverse medicine, including genotype-phenotype correlations and new diagnostic criteria for classification of CHD based on genetic assessment; predictive medicine, shifting toward a genotype-prognosis paradigm to establish specific diagnostic and surgical protocols to

improve outcome(s); and preventive medicine, for which genetic studies will help prevent defects or reduce their severity and complications.

Whilst the prevalence of genetic alterations found in our study is in accordance with previous studies [11,23–25], we were not able to find an association between the duration of either CPB and/or ACC with the syndromic aspect of CHD patients, determined through a dysmorphological clinical examination by a clinical geneticist, or even with the presence of chromosomal anomalies detected through high resolution GTG-Banding karyotype and FISH test for 22q11.2 microdeletion. Nonetheless, it is noteworthy the rarity of studies that analyzed the association of these genetic findings and surgical variables, such as CPB and ACC, whose relevance and usefulness as prognostic factors of influence remains questionable.

Prolonged ICU hospitalization is also a major problem in pediatric patients following cardiac surgical procedures. Without considering the general consequences of prolonged ICULOS, such as costs, risk(s) for secondary infections, and quality of health care, our results demonstrated that prolonged CPB and ACC times may also predict prolonged ICU hospitalization. Our findings are consistent with several previously published studies that highlight the role of CPB and ACC as crucial predictors of postoperative events, such as prolonged ICULOS, and renal, pulmonary, and neurological complications [7,26-28]. In the same manner, our results highlight the close relation between surgical therapeutics and later intensive care post-operative management, being an important key to development of hospital policies aiming for better overall outcomes related to CHD treatments.

4. CONCLUSION

Finally, we postulate that the idiosyncrasies inherent to each type of CHD may impact the duration of CPB, ACC and ICULOS and consequent inflammatory response. In-depth knowledge of the embryology, anatomy, and pathophysiology of each defect, as well as a case-by-case study and mapping, help in clinical-surgical planning to improve surgical strategies and, thus, improve surgical times, in an attempt to minimize damage and postoperative effects in the correction of CHD, notably the most complex.

Subsequently, more studies are still necessary to better understand the role of the genetic status over these surgical prognostic factors.

CONSENT

As per international standard or university standard, patient(s) written consent has been collected and preserved by the author(s).

ETHICAL APPROVAL

This study was approved by the Ethics Committee of all national applicable institutions. All authors hereby declare that all experiments have been examined and approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

ACKNOWLEDGEMENTS

We greatly appreciate the support of Dott. Bruno Marino, from the *Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*, Italy on this scientific research.

This article is based on the PhD thesis of L. L. M. Silva.

This study was partially funded by grant support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, 302931/2019-8).

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(6): 814–22.
2. Robich M, Ryzhov S, Kacer D, Palmeri M, Peterson SM, Quinn RD, et al. Prolonged cardiopulmonary bypass is associated with endothelial glycocalyx degradation. *J Surg Res.* 2020;251:287–95.
3. Madhavan S, Chan S-P, Tan W-C, Eng J, Li B, Luo H-D, et al. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59(2): 274–81.

4. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med.* 2003;31(1):28–33.
5. Gillespie M, Kuijpers M, Van Rossem M, Ravishankar C, Gaynor JW, Spray T, et al. Determinants of intensive care unit length of stay for infants undergoing cardiac surgery. *Congenit Heart Dis.* 2006; 1(4):152–60.
6. Pagowska-Klimek I, Pychynska-Pokorska M, Krajewski W, Moll JJ. Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):179–84.
7. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):S2347-54.
8. Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Artif Organs.* 2014;38(1):11–8.
9. Babik B, Asztalos T, Peták F, Deák ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003;96(5):1280–7.
10. Simonato M, Baritussio A, Carnielli VP, Vedovelli L, Falasco G, Salvagno M, et al. Influence of the type of congenital heart defects on epithelial lining fluid composition in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Res.* 2018;83(4):791–7.
11. Rosa RFM, Pilla CB, Pereira VLB, Flores JAM, Golendziner E, Koshiyama DB, et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(13):1655–61.
12. Correia JD, da Rosa EB, Silveira DB, Grapiglia CG, Canabarro ST, Waterkemper R, et al. Major Extracardiac Malformations among patients with congenital heart defects. *Int. J Cardiol.* 2016;214:154–6.
13. Floriani MA, Glaeser AB, Dorfman LE, Agnes G, Rosa RFM, Zen PRG. GATA 4 Deletions Associated with Congenital Heart Diseases in South Brazil. *J Pediatr Genet.* 2021;10(2):92–7.
14. Zen TD, Rosa RFM, Zen PRG, Trevisan P, da Silva AP, Ricachinevsky CP, et al. Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil. *Pediatr Int.* 2011; 53(4):551–7.
15. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics.* 2001; 107(3):E32.
16. Atli EI, Atli E, Yalcintepe S, Demir S, Kalkan R, Akurut C, et al. Investigation of genetic alterations in congenital heart diseases in prenatal period. *Glob Med Genet.* 2022;09(01):029–33.
17. Markousis-Mavrogenis G, Giannakopoulou A, Belegirinos A, Pons MR, Bonou M, Vartela V, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging patterns in rare cardiovascular diseases. *J Clin Med.* 2022;11(21).
18. Hadi AA. Clinical Study of Ebstein's anomaly patients who had pre-operative MRI & underwent surgery in IKN. *Journal of Cardiovascular Disease Research.* 2020;11(2):224-231.
19. Attenhofer Jost CH, Edmister WD, Julsrud PR, Dearani JA, Savas Tepe M, Warnes CA, et al. Prospective comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in patients with Ebstein's anomaly. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(5):1147–59.
20. Wu K, Meng B, Wang Y, Zhou X, Zhang S, Ding Y. Impact of miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on ultrafiltration during congenital heart surgery. *Perfusion.* 2021;36(8):832–8.
21. Silva LL de M da, Andres AJ de B, Senger R, Stuermer R, Godoy MC de M de, Correa EFM, et al. Impact of autologous blood transfusion on the use of pack of red blood cells in coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(2):183–9.
22. Alicandro T, Putotto C, Calcagni G, Unolt M, Mastromoro G, Digilio MC, et al. Impact of genetic studies on comprehension and treatment of congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2018;51:31–6.
23. Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J.* 2004;5(8):624–8.
24. Hu Y, Zhu X, Yang Y, Mo X, Sheng M, Yao J, et al. Incidences of micro-deletion/duplication 22q11.2 detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in patients with congenital cardiac disease who are scheduled for

- cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2009; 19(2):179–84.
25. Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):498–508.
 26. Agarwal HS, Wolfram KB, Saville BR, Donahue BS, Bichell DP. Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2): 609-16.e1.
 27. Vidal Melo MF. Clinical respiratory physiology of the neonate and infant with congenital heart disease. *Int Anesthesiol Clin*. 2004;42(4):29–43.
 28. Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(7):475–83.

© 2023 Silva et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:

<https://www.sdiarticle5.com/review-history/101155>

5. CONCLUSÕES

5.1 História e simbologia do coração

Desde os tempos mais remotos da civilização, o coração sempre foi um objeto de grande fascinação, fomentando conexões espirituais, emocionais e naturais, que foram essenciais ao entendimento do corpo e da alma humana.

Na Idade Clássica, Aristóteles afirmava que o coração era o órgão mais importante do corpo. Ele seria a sede da inteligência, o local de formação do calor animal, e o responsável pela vivificação dos tecidos. Seus estudos foram inovadores ao descrever a anatomia dos ventrículos cardíacos, ainda que erroneamente, pois o fez com três ventrículos em ordem decrescente de volume, no lado esquerdo do corpo, estando todos eles conectados aos pulmões (76).

Já os estudos da circulação sanguínea desenvolvidos por Galeno estabeleceram que o funcionamento do corpo humano como um todo resultava da interação entre três órgãos — fígado, coração e cérebro — dos quais todos os demais dependiam. Em sua concepção, os alimentos eram absorvidos e levados ao fígado, centro do sistema venoso, onde se transformavam em sangue, que era em seguida imbuído de uma essência especial, constituída de pneumas (espíritos) naturais, responsáveis pelas atividades primárias, menos nobres, do organismo. Do fígado, um grosso vaso — a veia cava — conduzia o sangue impuro para o ventrículo direito, passando pela artéria pulmonar até os pulmões, onde os resíduos eram finalmente vaporizados na expiração. O sangue, ao entrar em contato com o ar e retornando ao ventrículo esquerdo, impregnava-se dos pneumas vitais, e, por tal razão, mudava de cor, tornando-se

mais vermelho. Em seguida, dirigia-se ao cérebro pela aorta, onde por sua vez, imbuia-se dos pneumas psíquicos, os elementos mais nobres, considerados a substância da própria alma humana. Todo esse mecanismo estava sujeito a um sistema de movimento semelhante ao das marés, que impulsionava a distribuição do sangue vitalizado para todo o corpo (77).

Tais concepções prevaleceram por um período de mais de 14 séculos, até o início do Renascimento, quando surgiram as publicações do livro *De Humani Corporis Fabrica*, de Vesalius, em 1543, e os grandiosos estudos de Harvey, que descreveram com detalhamento e precisão a anatomia do sistema cardiovascular, a ponto de até hoje se constituírem nos fundamentos da cardiologia moderna (78). Em 1628, Harvey chegou a afirmar no seu *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* que “o movimento do coração só deveria ser compreendido por Deus”.

Leonardo da Vinci acreditava que o coração era o órgão responsável pelo calor inato e pela sustentação da vida humana, em uma analogia ao Sol, capaz de emergir os fluidos vitais da Terra a partir da água que nutre a vegetação do solo e da seiva que nutre os tecidos das plantas. O especial interesse na relação entre a anatomia e a fisiologia do coração e da circulação sanguínea expresso em seus desenhos, demonstra uma completude ideal, em que a arte e a ciência caminham juntas por um caminho de fantasia e de idealização (79). O aspecto mais surpreendente de sua independência da tradição é a mecanicidade com a qual estudou o coração, utilizando vocabulários derivados dos seus estudos de física e da água, descrevendo diligentemente os movimentos de suas estruturas e do sangue que dentro delas circulava (80). Segundo Leonardo, o coração em si não é a origem da vida, mas simplesmente um vaso formado de músculo

denso vivificado e nutrido por uma artéria e uma veia, tal como era evidenciado nos demais músculos (81). Contudo, ele observou que os espíritos vitais teriam origem no ventrículo esquerdo do coração e que, de forma semelhante, a sede da alma também nele estaria contido (82).

De forma símile, coube ao maior poeta italiano representar na poesia os fenômenos fisiológicos provenientes do coração na forma de Amor. No ano de 1295, em *La Vita Nuova*, Dante Alighieri escreveu que a pura visão de sua amada Beatrice despertou o espírito vital que habita a câmara secreta do coração, fazendo-o começar a tremer tão fortemente, que aparecia de modo terrível nas menores pulsações. “*Ecce Deus fortior me, qui veniens, dominabitur mihi*” (Eis um Deus mais forte do que eu, e que, vindo, me dominará) (83). Veiculando concepções médico-fisiológicas galênicas então em voga, Dante procurou uma explicação para as alterações que em si foram originadas pela visão de Beatrice (84):

*“Amore e 'l cor gentil sono una cosa,
sì come il saggio in suo dittare pone,
e così esser l'un sanza l'altro osa
com'alma razional sanza ragione”*

("Amor e coração são uma só coisa
como diz o sábio em seu refrão
e assim ser um sem o outro ousa
como alma racional sem razão")

Outrossim, e conforme preconizado pelo ilustre professor Celmo Celeno Porto, o significado simbólico do coração não é uma mera criação de pintores, poetas ou escritores, mas sim um arquétipo — espécie de parte herdada da mente — que habita nosso inconsciente e influi na nossa maneira de ver os

acontecimentos e, principalmente, as doenças que colocam em risco nossa vida (85–87).

5.2 Cardiogênese, cardiopatias congênitas e suas correções cirúrgicas

O coração é o primeiro órgão funcional a se desenvolver nos embriões vertebrados, num processo extremamente complexo e estritamente controlado por uma vasta rede de genes reguladores, incluindo fatores de transcrição, vias de sinalização, microRNAs, e fatores epigenéticos (88–90). Assim sendo, a complexidade das cascatas moleculares da cardiogênese pode ser uma das explicações para a tamanha sensibilidade do coração à ocorrência de disfunções e alterações, tanto pré-natais quanto em idades avançadas (91). As cardiopatias congênitas correspondem a aproximadamente um terço de todas as malformações congênitas maiores, e, apesar do grande progresso nas terapêuticas clínica e cirúrgica, ainda se constituem como a principal causa de mortalidade associada a defeitos congênitos em todo mundo (4,90).

O *bypass* cardiopulmonar nas cirurgias cardíacas pediátricas é uma terapêutica complexa, muitas vezes impactada pelo espectro heterogêneo dos diversos tipos de CC de base. Na medida em que o tempo de CEC se comporta como um crucial preditor de risco, é importante a constante busca de novas maneiras de reduzir este tempo e, por consequência, seus efeitos deletérios. A projeção do tempo de CPB deve estar incluída na avaliação pré-operatória, especialmente nos pacientes portadores de CC complexas e de maior impacto fisiopatológico. Tanto os potenciais tempos de duração do *bypass* cardiopulmonar quanto de *clamp* aórtico devem ser incorporados aos demais

fatores de risco já conhecidos na avaliação global desses pacientes. É essencial o entendimento da fisiologia e do uso racional desta técnica, incluindo seus conceitos associados à hipotermia, a proteção miocárdica e ao manejo ácido-básico, bem como de seus efeitos nocivos, de modo a otimizar o tratamento através das cirurgias cardíacas pediátricas e, assim, o prognóstico desses pacientes (36).

5.3 Resultados do estudo e conclusões

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que os tempos de *bypass* cardiopulmonar e de *clamp* aórtico são fatores prognósticos associados a determinados tipos de cardiopatia congênita de maior gravidade, restando comprovado o objetivo principal deste trabalho.

Ademais, os dois primeiros objetivos específicos foram igual e plenamente atendidos, enquanto o terceiro e último se mostrou inviável, conforme é possível se verificar nas Tabelas 4 e 5 (Anexos E e F). As informações referentes às malformações extracardíacas foram insuficientes em número para gerar tratamento estatístico, indicando a necessidade de estudos subsequentes que permitam sua melhor apreciação, seja através da expansão da amostra ou da incorporação de novas variáveis.

A visionária predição de Marino e Digilio estabelece que “nos últimos anos, os defeitos cardíacos estão tornando-se passíveis de investigação precisa em níveis anatômicos e moleculares; e que, no futuro, devemos ver um aumento explosivo no conhecimento sobre a causa específica de cada malformação cardíaca” (25). A evolução proporcionada pela genética no desvelamento das

etiologias associadas às cardiopatias congênitas tem proporcionado novas perspectivas de análise e considerável melhoria das terapêuticas atuais. Isto posto, é de suprema importância que novos estudos sejam desenvolvidos, e que este constante avanço científico seja transferido para a prática clínica e cirúrgica, de forma a melhorar o cuidado e o prognóstico de pacientes pediátricos com cardiopatia congênita.

6. ANEXOS

ANEXO A – Protocolo clínico de pesquisa

Leonardo Leiria de Moura da Silva
Aspectos anestésicos de pacientes com cardiopatia congênita:
Influência de fatores extracardíacos sobre evolução e prognóstico

	Pront:	

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Sexo: (1) M (2) F
 DNascimento: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Sup. Corp: _____
 Data da cirurgia: ___/___/___ Dias Transcorridos: _____ ASA: (1) I (2) II (3) III
 Diagnóstico: _____ (4) IV (5) V
 Tipo de cardiopatia congênita: (1) acianótica (2) cianótica Etnia: (1) ED (2) AD
 (1) complexa (2) não-complexa (3) MI (4) OUT

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Fenda labial/palatina: (1) sim (2) não Hipotonia faríngea: (1) sim (2) não
 Palato alto: (1) sim (2) não Paresia de CV unilateral: (1) sim (2) não
 Ausência de dentes: (1) sim (2) não Membrana laríngea ant.: (1) sim (2) não
 Micro/retrognatia: (1) sim (2) não Laringomalácia: (1) sim (2) não
 Microcefalia: (1) sim (2) não Traqueobronquiomalácia: (1) sim (2) não
 Seq. Pierre Robin: (1) sim (2) não Hiperplasia de aritenóides: (1) sim (2) não
 Dificuldade alimentar: (1) sim (2) não Outros: _____

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Diagnóstico Genético: _____ Aspecto sindrômico: (1) sim (2) não
 Resultado do Cariótipo de Alta Resolução: _____
 Resultado do FISH para a Microdeleção 22q11: _____

DADOS CIRÚRGICOS

Descrição cirúrgica: _____

Intercorrências anestésicas: (1) não (2) sim _____

Horário Cirurgia: _____ - _____ Tempo total de cirurgia: _____

Ht inicial: _____ mg/dL Hb inicial: _____ mg/dL Tempo de Clamp da aorta: ___'___"

Ht saída: _____ mg/dL Hb saída: _____ mg/dL Tempo de Perfusão (CEC): ___'___"

Tempo de Reperfusão: ___'___"

EXAMES COMPLEMENTARES

Ecocardiografia: (___/___/___) (1) Pré (2) Pós (3) Trans FE: _____%

Laudo: _____

Laudo: _____

Laudo: _____

Cateterismo terapêutico: _____

Leonardo Leiria de Moura da Silva

Aspectos anestésicos de pacientes com cardiopatia congênita:
Influência de fatores extracardíacos sobre evolução e prognóstico**MALFORMAÇÕES EXTRACARDÍACAS MAIORES**

(1) não

(2) sim () _____

() _____

() _____

() _____

() _____

(1) SNC

(2) Face/pescoço

(3) Urinária

(4) Genital

(5) Gastrointestinal

(6) Abdominal

(7) Extremidades

(8) Tórax

Total Sistemas: ()

Total Defeitos: ()

DADOS TRANSFUSIONAIS

Transfusões transoperatórias

CHAD: () 0/1/2/3/4/5/6

Plaquetas: () 0/1/2/3/4/5/6

Crioprecipit: () 0/1/2/3/4/5/6

Plasma Fr: () 0/1/2/3/4/5/6

Sangue Total: () 0/1/2/3/4/5/6

VT: ____ml

VT: ____ml

VT: ____ml

VT: ____ml

VT: ____ml

Autotransusão: (1) não (2) sim _____ml

Transfusões pós-operatórias imediatas (24h)

CHAD: () 0/1/2/3/4/5/6

Plaquetas: () 0/1/2/3/4/5/6

Crioprecipit: () 0/1/2/3/4/5/6

Plasma Fr: () 0/1/2/3/4/5/6

Sangue Total: () 0/1/2/3/4/5/6

VT: ____ml

VT: ____ml

VT: ____ml

VT: ____ml

VT: ____ml

TS/Rh transfundido: (1) igual (2) diferente: _____

Reações transfusionais: (1) não (2) sim: _____

EVOLUÇÃO

Tempo de internação em UTI: ____/____/____ - ____/____/____ ____dias

Tempo de internação hospitalar: ____/____/____ - ____/____/____ ____dias

Necessidade de reinternação precoce: (1) não (2) sim ____dias

Óbito: (1) não (2) sim – mesma internação (3) sim – outra internação (____/____/____)

Tempo de óbito pós-cirurgia: ____dias

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585
CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000-0001-68
Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

Dr. Giorgio A. Paskulin
Pesquisador Responsável
Projeto 1014/05

Carta nº 004/06 CEP/ISCMPA

Porto Alegre, 10 de março 2006.

O Comitê de Ética em Pesquisas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em resposta à solicitação do pesquisador responsável, referente ao projeto de pesquisa intitulado: *“Prevalência e caracterização clínica dos pacientes portadores de microdeleção 22q11 detectados através da técnica de hibridização in situ fluorescente (FISH) que internam por suspeita de cardiopatia congênita numa Unidade de Tratamento Intensivo de um hospital pediátrico”*, que está sendo conduzido em nossa Instituição sob a responsabilidade do Dr. Giorgio A. Paskulin, emiti a seguinte informação:

“A Conep após o envio do presente projeto para avaliação, informa que o referido estudo não necessita da aprovação da mesma, sendo de responsabilidade do CEP a aprovação final. O presente Comitê após esta análise, não encontra óbices ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição”.

Sendo o que tínhamos para o momento, manifestamos nossos protestos de apreço e consideração.

Atenciosamente,

Dr. Cláudio Teloken
Coordenador do CEP/ISCMPA

ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio

HOSPITAL DA CRIANÇA
SANTO ANTÔNIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica e prognóstico de pacientes com cardiopatia congênita: um olhar multidisciplinar.

Pesquisador: Rafael Fabiano Machado Rosa

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 70526417.8.0000.5683

Instituição Proponente: Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.179.965

Apresentação do Projeto:

A cardiopatia congênita (CC) é um conjunto de anormalidades estruturais e funcionais do coração e grandes vasos, que podem surgir durante a embriogênese cardíaca (Fahed et al., 2013). É a alteração congênita mais comum e uma das principais causas de morbidade infantil relacionadas a malformações congênitas. Com incidência de 19 a 75 casos a cada mil nascidos vivos (Bruneau, 2008), está presente em maiores proporções em casos de aborto com tendência para uma maior ocorrência de lesões complexas, estando algumas destas malformações relacionadas com anormalidades cromossômicas (Hoffman, 1995).

A etiologia da CC é complexa e multifatorial, com cerca de 80% das cardiopatias congênitas surgindo através da combinação de fatores genéticos e ambientais. Cerca de 20% dos casos podem ser atribuídos a anomalias cromossômicas, síndromes mendelianas, desordens genéticas não síndrômicas ou teratógenos (Blue et al., 2012). Geneticamente é uma doença heterogênea, sendo que, até o momento, 55 genes humanos aparecem envolvidos na CC isolada ou em síndromes genéticas, onde a cardiopatia faz parte do fenótipo. Entretanto, estudos em ratos revelaram mais de 500 genes que, quando mutados, conduzem a defeitos cardíacos, possibilitando a investigação de outros genes

Endereço: Av. Independência, 155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br

HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 2.179.965

humanos que estejam envolvidos como desencadeantes da doença (Andersen et al., 2014). A ampliação do conhecimento relacionado às CCs avançou muito desde sua descrição e classificação, possibilitando diagnósticos mais precisos e interferências já no período pré-natal, aumentando as perspectivas de recém-nascidos afetados. Contudo, ainda é necessária uma abordagem mais específica, do ponto de vista da genética molecular, a fim de estudar genes e rotas específicas do desenvolvimento cardíaco humano e da patologia molecular dessas malformações. Assim, novas medidas profiláticas, estratégias de tratamento e até mesmo novos tratamentos poderão ser desenvolvidos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Verificar aspectos clínicos, laboratoriais e prognósticos em pacientes com cardiopatia congênita, hospitalizados pela primeira vez na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA).

Objetivos específicos:

- Correlacionar o contexto gestação, parto, procedimento cirúrgico com o prognóstico de pacientes que realizaram procedimento cirúrgico para correção de CC;
- Verificar manifestações fonoaudiológicas, como distúrbio da deglutição e aspiração;
- Verificar manifestações nutricionais, como peso, consumo de energia e fatores perioperatórios;
- Verificar manifestações associadas à realização do procedimento anestésico operatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este estudo apresenta riscos mínimos, pois os dados serão coletados nos prontuários, sem necessidade de contato presencial ou telefônico com os pacientes.

Benefícios: A partir deste estudo pretende-se avaliar possíveis associações da cardiopatia congênita com aspectos nutricionais, fonoaudiológicos e prognóstico pós-cirúrgica, que possam auxiliar no tratamento e melhora no prognóstico dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A soma dos conhecimentos obtidos a partir das diferentes abordagens envolvidas no atendimento dos pacientes com cardiopatias congênitas deverá resultar na redução de tempo de internação hospitalar, portanto na otimização do uso dos leitos hospitalares e na diminuição de sofrimento de pacientes e familiares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de consentimento livre e esclarecido, não consta, pois a pesquisa utilizará informações coletadas em prontuários médicos.

Endereço: Av. Independência, 155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br

HOSPITAL DA CRIANÇA
SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 2.179.965

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_925418.pdf	28/06/2017 19:34:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CartaTCLE.pdf	28/06/2017 19:33:40	Jamile Dutra Correia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	25/06/2017 23:19:54	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	TermoRelatorio.pdf	25/06/2017 23:16:02	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	TermoCAP.pdf	25/06/2017 23:15:45	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	UtilizacaoDadosProntuarios.pdf	25/06/2017 23:15:10	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	RiscosBeneficios.pdf	25/06/2017 23:14:41	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	IsencaoOnus.pdf	25/06/2017 23:14:15	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	PublicacaoDados.pdf	25/06/2017 23:13:51	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	UsoDadosMateriais.pdf	25/06/2017 23:13:20	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	25/06/2017 23:12:52	Jamile Dutra Correia	Aceito
Outros	Formulario.pdf	25/06/2017 23:12:28	Jamile Dutra Correia	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	25/06/2017 23:11:46	Jamile Dutra Correia	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	25/06/2017 23:11:29	Jamile Dutra Correia	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostaRafa.pdf	25/06/2017 23:09:45	Jamile Dutra Correia	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Independência,155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br

HOSPITAL DA CRIANÇA
SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 2.179.965

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Julho de 2017

Assinado por:
Catiane Zanin Cabral
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência,155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br

ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal
de Ciências da Saúde de Porto Alegre



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
APROVADO PELA CARTA Nº 880/2004-CONEP/CNS/MS
RUA SARMENTO LEITE, 245 – FONE: (51) 3224.8822
CEP 90050-170 – PORTO ALEGRE – RS - cep@fffcempa.tche.br

Of. 192/06-CEP

Porto Alegre, 13 de abril de 2006.

Ilmo. Sr.

Prof. Giorgio Adriano Paskulin

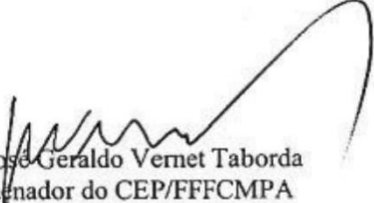
Nesta Faculdade

Senhor Professor

Informamos que seu projeto “Prevalência e Caracterização Clínica dos Pacientes que Internam na Unidade de Tratamento Intensivo Cardiológica do Hospital da Criança Santo Antônio e Detecção da Síndrome de Deleção 22q11 Através de Exame de Cariótipo Sincronizado e de Técnica de Hibridização in situ Fluorescente (FISH).”, Processo nº 048/05, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, na reunião de 13 de abril de 2006, sendo o projeto aprovado, conforme parecer consubstanciado nº 153-06, em anexo.

Outrossim informamos que de acordo com o Art. 4º, letra c, do Regulamento do CEP, V. Sa. deverá nos encaminhar relatórios semestrais do desenvolvimento do projeto.

Atenciosamente,


Prof. José Geraldo Vernet Taborda
Coordenador do CEP/FFFCMPA

ANEXO E – Associação entre a presença de malformações extracardíacas e o tipo de cardiopatia congênita

Tabela 4. Associação entre a presença de malformações extracardíacas e o tipo de cardiopatia congênita

Malformações Extracardíacas (sistemas)	Tipos de cardiopatia congênita										
	HTX n=8	C(L)T n=1	OTD n=65	AVSD n=34	TAPVR n=7	EA n=4	ROD n=29	LOD n=49	SD n=90	PDA n=11	OMHD n=9
SNC											
Sim	1 (12,5%)	-	2 (3,1%)	1 (2,9%)	-	-	-	-	5 (5,6%)	1 (9,1%)	-
Não	7 (87,5%)	1 (100%)	63 (96,9%)	33 (97,1%)	7 (100%)	4 (100%)	29 (100%)	49 (100%)	85 (94,4%)	10 (90,9%)	9 (100%)
Craniofaciais											
Sim	-	-	2 (3,1%)	1 (2,9%)	-	-	-	1 (2%)	3 (3,3%)	-	-
Não	8 (100%)	1 (100%)	63 (96,6%)	33 (97,1%)	7 (100%)	4 (100%)	29 (100%)	48 (98%)	87 (96,7%)	11 (100%)	9 (100%)
Urinárias											
Sim	-	-	4 (6,2%)	3 (8,8%)	-	1 (25%)	3 (10,3%)	2 (4,1%)	3 (3,3%)	1 (9,1%)	-
Não	8 (100%)	1 (100%)	61 (93,8%)	31 (91,2%)	7 (100%)	3 (75%)	26 (89,7%)	47 (95,9%)	87 (96,7%)	10 (90,9%)	9 (100%)
Genitais											
Sim	-	-	1 (1,5%)	-	-	-	1 (3,4%)	1 (2%)	1 (1,1%)	-	-
Não	8 (100%)	1 (100%)	64 (98,5%)	34 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	28 (96,6%)	48 (98%)	89 (98,9%)	11 (100%)	9 (100%)
Gastrointestinais											
Sim	-	-	-	-	-	-	1 (3,4%)	1 (2%)	2 (2,2%)	1 (9,1%)	-
Não	8 (100%)	1 (100%)	65 (100%)	34 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	28 (96,6%)	48 (98%)	88 (97,8%)	10 (90,9%)	9 (100%)
Abdominais											
Sim	2* (25%)	-	-	-	-	-	1 (3,4%)	1 (2%)	2 (2,2%)	1 (9,1%)	-
Não	6 (75%)	1 (100%)	65 (100%)	34 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	28 (96,6%)	48 (98%)	88 (97,8%)	10 (90,9%)	9 (100%)
Torácicas											
Sim	2* (25%)	-	1 (1,5%)	-	-	-	-	2 (4,1%)	-	-	-
Não	6 (75%)	1 (100%)	64 (98,5%)	34 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	29 (100%)	47 (95,9%)	90 (100%)	11 (100%)	9 (100%)
Musculoesqueléticas											
Sim	-	-	1 (1,5%)	1 (2,9%)	-	-	1 (3,4%)	2 (4,1%)	3 (3,3%)	1 (9,1%)	-
Não	8 (100%)	1 (100%)	64 (98,5%)	33 (97,1%)	7 (100%)	4 (100%)	28 (96,6%)	47 (95,9%)	87 (96,7%)	10 (90,9%)	9 (100%)

HTX: heterotaxia; C(L)T: transposição corrigida das grandes artérias; OTD: defeitos da via de saída;
 AVSD: defeitos do septo atrioventricular; TAPVR: drenagem venosa pulmonar anômala total;
 EA: anomalia de Ebstein; ROD: defeitos obstrutivos direitos; LOD: defeitos obstrutivos esquerdos;
 SD: defeitos septais; PDA: ducto arterioso patente; OMHD: outros defeitos cardíacos maiores;
 SNC: sistema nervoso central; IIQ: intervalo interquartil; min: minutos

* Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância

ANEXO F – Associação entre a presença de malformações extracardíacas e tempos de CEC e CAo

Tabela 5. Associação entre a presença de malformações extracardíacas e tempos de CEC e CAo

Malformações Extracardíacas (sistemas)	Tempo de CEC (min)		Tempo de CAo (min)	
	Mediana (IIQ)	P	Mediana (IIQ)	P
SNC		0,985		0,978
Sim	53,5 (40,7-76,5)		24 (21,5-62,5)	
Não	54,5 (32,7-87,0)		29 (14,0-56,0)	
Craniofaciais		0,884		0,916
Sim	62,0 (7,0-143,0)		27 (8,5-110,0)	
Não	54,0 (33,0-86,0)		29,0 (14,0-56,0)	
Urinárias		0,597		0,211
Sim	57,0 (50,0-91,0)		36,0 (23,2-77,2)	
Não	54,0 (33,0-85,0)		28,0 (14,0-54,7)	
Genitais		0,888		0,791
Sim	62,0 (41,0-62,0)		38,5 (21,0-38,5)	
Não	54,5 (33,0-87,0)		28,5 (14-55,7)	
Gastrointestinais		0,344		0,981
Sim	37,5 (27,0-37,5)		28,00 (28,0-28,0)	
Não	55,0 (33,0-87,0)		29,0 (14,0-56,0)	
Abdominais		0,186		0,474
Sim	33,0 (7,0-72,5)		20,0 (8,5-48,5)	
Não	55,0 (35,0-86,0)		29,0 (14,0-56,0)	
Torácicas		0,895		0,477
Sim	90,0 (0,0-90,0)		69,0 (14,0-69,0)	
Não	54,0 (33,0-83,5)		28,0 (14,0-55,0)	
Musculoesqueléticas		0,608		0,691
Sim	57,0 (8,0-80,5)		24,0 (9,0-53,5)	
Não	54,0 (33,0-90,0)		29,0 (14,0-56,0)	

CEC: circulação extracorpórea; CAo: *clamp* aórtico; SNC: sistema nervoso central; IIQ: intervalo interquartis; min: minutos