

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCAS OLIVEIRA ROCHA

DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR TOTAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE  
PARÂMETROS CLÍNICOS E HEMODINÂMICOS COM DESFECHOS PÓS-  
OPERATÓRIOS

CURITIBA

2024

LUCAS OLIVEIRA ROCHA

DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR TOTAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE  
PARÂMETROS CLÍNICOS E HEMODINÂMICOS COM DESFECHOS PÓS-  
OPERATÓRIOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague.

CURITIBA

2024

R672 Rocha, Lucas Oliveira

Defeito do septo atrioventricular total: associação entre parâmetros clínicos e hemodinâmicos com desfechos pós-operatórios [recurso eletrônico] / Lucas Oliveira Rocha. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva  
Coorientador: Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague

1. Comunicação interatrial. 2. Permeabilidade do canal arterial.  
3. Hipertensão pulmonar. I. Silva, Miguel Morita Fernandes da.  
II. Miyague, Nelson Itiro. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LUCAS OLIVEIRA ROCHA** intitulada: "**DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR TOTAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS E HEMODINÂMICOS COM DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS**", sob orientação do Prof. Dr. MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 22 de Fevereiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

24/02/2024 18:03:20.0

MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/02/2024 22:37:14.0

VALDIR AMBRÓSIO MOISES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

23/02/2024 18:59:20.0

VERA DEMARCHI AIELLO

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Dedico este trabalho à minha esposa Claudia, por toda compreensão e apoio durante essa caminhada. Aos meus filhos, Elisa e Julio, exemplos de superação e que me ensinam todos os dias. Aos meus pais, que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui. E a todos os pacientes, por cederem suas vidas à medicina e à ciência.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Dr. Nelson Itiro Miyague, mentor e professor, por ter me estimulado a me tornar mestre, exemplo de profissional que dedicou a sua vida para engrandecimento da cardiologia pediátrica e para o ensino dessa incrível especialidade a inúmeros residentes, médicos e alunos, sempre com excelência. Tudo que aprendi dentro dessa especialidade foi por incentivo e a exemplo dele.

Agradeço ao Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva, por ter aceitado entrar no mundo da cardiopatia congênita e me orientado com maestria. Agradeço por toda a paciência e por todo aprendizado nesse período. Sinto-me honrado por ter sido seu orientado.

Agradeço ao Dr. Leo Solarewicz por ter me cedido irrestritamente as informações de seus pacientes nos seus mais 35 anos de dedicação a hemodinâmica pediátrica.

Agradeço ao Hospital Pequeno Príncipe, por ter cedido sua estrutura para realização deste trabalho e por toda a dedicação à saúde dos pacientes pediátricos.

Só se vê bem com o coração. O essencial é invisível aos olhos.  
(Antoine de Saint-Exupéry, 1943)

Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.  
(Isaac Newton, 1676)

## RESUMO

Defeito do septo atrioventricular total (DSAVT) é a cardiopatia congênita mais comum na síndrome de Down e gera preocupação quanto ao desenvolvimento de doença vascular obstrutiva pulmonar. Este estudo teve por objetivo avaliar a progressão da hemodinâmica pulmonar conforme o tempo de exposição à cardiopatia em crianças com DSAVT, avaliar a repercussão da associação com a persistência do canal arterial (PCA) e identificar preditores de pior prognóstico pós-operatório. Estudo tipo coorte retrospectiva por meio de avaliação de prontuários e laudos de pacientes submetidos a cateterismo cardíaco com o diagnóstico de DSAVT sem outra cardiopatia associada, exceto PCA. Pacientes foram divididos em três tercís de idade conforme dias de vida na data do cateterismo (T1: 25-162 dias, T2: 163-299 dias, T3: 241-2963 dias) e, também, divididos em dois grupos conforme presença e repercussão do PCA. De janeiro de 2000 a dezembro de 2020, houve 137 casos selecionados, 129 (94,1%) com síndrome de Down, 80 (58,4%) do sexo feminino, idade mediana de 194,5 dias (25-2963 dias). Com o avançar da idade, houve aumento estatisticamente significativo da pressão pulmonar média (T1:  $34,2 \pm 9,1$ ; T2:  $37,1 \pm 5,8$ ; T3:  $42 \pm 10,6$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e diastólica (T1:  $19,4 \pm 5,3$ ; T2:  $21,6 \pm 5,0$ ; T3:  $26,0 \pm 9,5$  mmHg,  $p < 0,001$ ), resistência vascular pulmonar (T1:  $3,24 \pm 1,69$ ; T2:  $3,47 \pm 1,19$ ; T3:  $4,49 \pm 3,91$ , uW.m<sup>2</sup>,  $p = 0,023$ ), antes e ao teste de vasorreatividade pulmonar (TVRP). Isso resultou em perda de elegibilidade cirúrgica, mais evidente após os 300 dias de vida. O grupo com PCA associado apresentou menor chance de ter responsividade aos critérios de Barst modificado (OR 0,22, IC 95%: 0,06-0,89,  $p = 0,034$ ) e, após ajustado para idade e sexo, o grupo com PCA teve maiores pressões pulmonares média [ $37,2$  (35,9; 38,5) vs.  $41,6$  (37,7; 45,5) mmHg,  $p = 0,041$ ] e diastólica [ $21,7$  (20,7; 22,6) vs.  $26,8$  (24,1; 29,5) mmHg,  $p = 0,041$ ]. Em análise multivariada, a presença do desfecho composto pós-operatório de disfunção ou distensão de ventrículo direito ou óbito esteve associado apenas a pressão pulmonar diastólica pós-TVRP [OR 1,1 (IC 95% 1,04-1,28) para cada 1 mmHg de aumento na pressão diastólica]. Este estudo demonstrou que em pacientes com DSAVT o tempo de exposição à cardiopatia está associado a piora da hemodinâmica vascular pulmonar, particularmente quando há associação com PCA, resultando em perda de elegibilidade cirúrgica após 10 meses de idade, e que a PAP diastólica pode ser preditor do desfecho composto disfunção ou distensão de ventrículo direito ou óbito.

Palavras-chave: Defeito do septo atrioventricular total. Persistência do canal arterial. Doença vascular obstrutiva pulmonar. Teste de vasorreatividade pulmonar. Hipertensão arterial pulmonar.

## ABSTRACT

Complete atrioventricular septal defect (CAVSD) is the most common congenital heart disease in the Down syndrome population, and there is a great concern for the development of pulmonary obstructive vascular disease. This study aimed to analyze the progression of pulmonary hemodynamic parameters with aging in children with CAVSD, evaluate the repercussions of the association with patent ductus arteriosus (PDA), and identify preoperative predictors of worse postoperative outcomes. This is a retrospective cohort study that evaluated data of patients referred to the Cath Lab with the diagnosis of CAVSD without any other associated congenital heart disease except PDA. Patients were divided into three age terciles based on days of life on the date of catheterization (T1: 25-162 days, T2: 163-299 days, T3: 241-2963 days) and were also divided into groups according to the PDA repercussion. From January 2000 to December 2020, there were 137 cases selected, 129 (94.1%) with Down syndrome, 80 (58.4%) females, the median age of 194,5 days of life (25-2963 days). With aging, there was a statistically significant higher mean (T1:  $34.2 \pm 9.1$ ; T2:  $37.1 \pm 5.8$ ; T3:  $42 \pm 10.6$ , mmHg,  $p < 0.001$ ), and diastolic (T1:  $19.4 \pm 5.3$ ; T2  $21.6 \pm 5.0$ ; T3:  $26.0 \pm 9.5$ , mmHg,  $P < 0.001$ ) pulmonary arterial pressures, pulmonary vascular resistance (T1:  $3.24 \pm 1.69$ , T2:  $3.47 \pm 1.19$ , T3:  $4.49 \pm 3.91$  Wu.m<sup>2</sup>,  $p = 0.023$ ), before and after acute vasoreactivity test (AVT). This resulted in a loss of eligibility for anatomical correction, which became evident only after 300 days of age. The group with PDA presented fewer odds ratio for achieving modified Barst criteria (OR 0,22, CI: 95% 0,06-0,89,  $p = 0,034$ ). After adjusting to age and gender, the group with PDA had higher mean [ $37.2$  (35.9; 38.5) vs.  $41.6$  (37.7; 45.5) mmHg,  $p = 0.041$ ] and diastolic [ $21.7$  (20.7; 22.6) vs.  $26,8$  (24.1; 29.5) mmHg,  $p = 0,041$ ] pulmonary pressures before and after AVT. On multivariate analysis, the presence of the post-operative composite outcome of right ventricle dysfunction or enlargement, or death, was associated with diastolic pulmonary arterial pressure after AVT [OR 1.1 (95% CI 1.04-1.28) for every 1 mmHg increase in diastolic pulmonary pressure]. This study shows that in children with CAVSD, aging is associated with the worsening of pulmonary vascular hemodynamics, particularly in the presence of PDA, resulting in a loss of eligibility for heart surgery after 10 months of age and that the diastolic pulmonary pressure can be a predictor for the composite outcome of right ventricle dysfunction or enlargement, or death.

Keywords: Complete atrioventricular septal defect. Patent ductus arteriosus. Pulmonary obstructive vascular disease. Acute vasoreactivity test. Pulmonary arterial hypertension.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DIAGRAMA REPRESENTANDO A SELEÇÃO DOS CASOS .....	28
FIGURA 2 - PROPORÇÃO DE PACIENTES COM INDICAÇÃO DE CORREÇÃO CIRÚRGICA CONFORME IDADE .....	31

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS ENTRE OS TERCIS DE IDADE .....	29
TABELA 2 - PACIENTES COM PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL E RESPOSTA AOS CRITÉRIOS DE m-BARST.....	31
TABELA 3 - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS CONFORME PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO COM A PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL, AJUSTADOS PARA SEXO E IDADE. ....	32
TABELA 4 - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E DESFECHO COMPOSTO (DISFUNÇÃO OU DISTENSÃO DE VENTRÍCULO DIREITO OU ÓBITO).....	34
TABELA 5 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS DOS PREDITORES PARA DESFECHO COMPOSTO (DISFUNÇÃO OU DISTENSÃO DE VENTRÍCULO DIREITO OU ÓBITO).....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CAP	- Complacência arterial pulmonar
CIA-OP	- Comunicação interatrial tipo <i>ostium primum</i>
CIV	- Comunicação interventricular
DVOP	- Doença vascular obstrutiva pulmonar
DSAV	- Defeito do septo atrioventricular
DSAVT	- Defeito do septo atrioventricular total
FiO <sub>2</sub>	- Fração inspirada de oxigênio
HAP	- Hipertensão arterial pulmonar
IDVP	- Índice de doença vascular pulmonar
m-Barst	- Critérios de Barst modificado
mmHg	- Milímetros de mercúrio
PCA	- Persistência do canal arterial
PAP	- Pressão arterial pulmonar
Q <sub>p</sub>	- Fluxo pulmonar
Q <sub>s</sub>	- Fluxo sistêmico
RC-time	- Tempo resistência-complacência
RVP	- Resistência vascular pulmonar
RVS	- Resistência vascular sistêmica
TVRP	- Teste de vasorreatividade pulmonar
T21	- Trissomia do 21
uW.m <sup>2</sup>	- Unidades Woods indexada à superfície corpórea
VD	- Ventrículo Direito

## LISTA DE SÍMBOLOS

$<$  - menor que

$>$  - maior que

$\leq$  - menor ou igual a

$\geq$  - maior ou igual a

$\%$  - por cento

$\pm$  - mais ou menos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	17
1.2 OBJETIVOS .....	17
1.2.1 Objetivo geral .....	17
1.2.2 Objetivos específicos.....	17
1.3 METODOLOGIA.....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1 MORFOLOGIAS E CLASSIFICAÇÃO DO DSAV.....	19
2.2 SÍNDROME DE DOWN E CARDIOPATIA CONGÊNITA .....	20
2.3 VASCULATURA PULMONAR E DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR	22
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	24
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	24
3.3 VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO.....	25
3.4 VARIÁVEIS DE DESFECHO.....	25
3.5 CLASSIFICAÇÃO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL (PCA) .....	26
3.6 OUTRAS VARIÁVEIS.....	26
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	26
3.8 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA .....	27
<b>4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>35</b>
5.1 LIMITAÇÕES.....	39
5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....	39
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O defeito do septo atrioventricular (DSAV), também conhecido como defeito do coxim endocárdico ou canal atrioventricular, é uma malformação cardíaca comum, representando cerca de 5% de todas as cardiopatias congênitas (1–4), com uma incidência de cerca de 3/10.000 nascidos vivos (5). É a cardiopatia mais comum em crianças com Síndrome de Down, ou trissomia do 21 (T21), com associação em quase 50% dos casos cardiopatas (1,6–8). A forma total é mais comum na T21, enquanto associação com outras cardiopatias é mais comum na população não sindrômica (9,10).

Há uma grande preocupação com as crianças com DSAVT em relação à progressão rápida para hipertensão arterial pulmonar (HAP) e desenvolvimento de doença vascular obstrutiva pulmonar (DVOP) devido à exposição prolongada ao alto fluxo e a altas pressões pulmonares, reduzindo qualidade e expectativa de vida, além de poder interferir no desfecho pós-operatório. Foi demonstrada uma evolução para hipertensão pulmonar importante mais precocemente em pacientes com DSAV em relação a outras cardiopatias congênitas (11), com mortalidade podendo chegar a 55% (12). Para evitar esse desfecho, a maioria dos centros de cirurgia cardíaca recomendam realização de procedimento cirúrgico em DSAVT até os seis meses de idade, baseando-se em estudos de biópsia pulmonar (13,14) e de resultados cirúrgicos (15).

Nos casos em que se deseja avaliar melhor as condições da vasculatura pulmonar, o cateterismo cardíaco é o procedimento de escolha, o qual quantifica com mais precisão o shunt esquerdo-direito, mensuração da HAP e da resistência vascular pulmonar (RVP) e sua reversibilidade teste de vasorreatividade pulmonar (TVRP) ou teste farmacológico (6). Também é possível estimar a complacência arterial pulmonar (CAP), que representa a elasticidade e extensibilidade dos vasos, e o tempo resistência-complacência (RC-time), que representa o tempo de decaimento diastólico da pressão pulmonar. Esses são conceitos mais novos na literatura que têm sido correlacionados a eventos adversos e ao desenvolvimento de HAP, maior gravidade da doença e menor sobrevida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar primária (14,16–19).

A persistência do canal arterial (PCA) é um defeito no sistema cardiovascular comumente associada ao DSAVT, englobando até 28% dos casos (1,20), mas sua

repercussão na hemodinâmica vascular pulmonar quando associada ao DSAVT ainda não foi descrita.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Devido ao risco de desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (HAP) irreversível, pacientes com DSAVT devem ser submetidos a correção cirúrgica precoce, geralmente até os 6 meses de vida. O manejo perioperatório adequado é fundamental para reduzir a chance de complicações clínicas e cirúrgicas. A identificação dos pacientes de maior risco de complicações permitirá um melhor planejamento do momento cirúrgico, da disponibilização de recursos e da vigilância adequada para a prevenção e tratamento precoce das complicações no pós-operatório. Pretende-se analisar os dados pré-cirúrgicos, incluindo idade ao cateterismo e cirurgia e características hemodinâmicas, que possam predizer o melhor ou pior desfecho evolutivo dessa população.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Avaliar se parâmetros hemodinâmicos obtidos em exame de cateterismo cardíaco predizem pior desfecho pós-operatório (disfunção ventricular ou óbito) em pacientes com DSAVT.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o impacto do tempo de exposição à cardiopatia na hemodinâmica pulmonar, associando-os a complicações em pós-operatório cardíaco;
- b) Avaliar os parâmetros hemodinâmicos com a realização de teste de vasorreatividade pulmonar (TVRP), associando-os a complicações em pós-operatório cardíaco;
- c) Avaliar o impacto da persistência do canal arterial (PCA) nos parâmetros hemodinâmicos dessa população.

### 1.3 METODOLOGIA

Esse estudo se caracteriza pelo delineamento retrospectivo observacional tipo coorte, realizado por meio de revisão de dados de laudos do cateterismo cardíaco e de prontuários físicos e eletrônicos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Os primeiros registros do defeito do septo atrioventricular (DSAV) apareceram há mais de 140 anos (21), com um caso de abertura entre os dois átrios sem conexão com a fossa oval, apresentado em 1881 na Sociedade de Patologia de Londres (*Pathology Society of London*) pelo Dr. Norman Moore (22). Esse caso referia-se à comunicação interatrial tipo *ostium primum* (CIA-OP), cujo termo, assim como o canal atrioventricular comum, seriam descritos por Maude Abbott em 1936 (23). Na década de 1950, a persistência do canal atrioventricular (nome do DSAV na época) foi descrito e classificado por Wakai e Edwards (24,25) nas diferentes morfologias completa, parcial e transicional. O termo defeito do septo atrioventricular só realmente surgiu em 1982 (26), porém alguns autores preferem o uso do termo canal atrioventricular comum (21) por torná-lo mais amplo, englobando em seu nome não apenas a malformação nos septos cardíacos, mas também a malformação das valvas atrioventriculares características da cardiopatia, além de manter a homenagem às primeiras descrições.

O DSAV representa cerca de 5% de todas as cardiopatias congênitas (1–4), com uma incidência de cerca de 3/10.000 nascidos vivos (5). É a cardiopatia mais comum em crianças com Síndrome de Down, ou trissomia do 21 (T21), presente em até 45% dos casos cardiopatas (1,6–8).

### 2.1 MORFOLOGIAS E CLASSIFICAÇÃO DO DSAV

O DSAV surge por uma falha na fusão dos coxins endocárdicos, mantendo a junção atrioventricular comum. Há também um aumento do ângulo entre a via de entrada e a via de saída do ventrículo esquerdo, com encurtamento da via de entrada e alongamento da via de saída, com deslocamento anterior da aorta, alteração responsável pela formação da imagem de “pescoço de ganso” na angiografia. Outro achado anatômico é o alinhamento dos músculos papilares em paralelo em relação ao septo ventricular. A valva atrioventricular única se desenvolve caracteristicamente com 5 folhetos: anterior (superior ou ponte-anterior), anterossuperior direito, mural direito, posterior (inferior ou ponte-posterior), e mural esquerdo (3,5,21,27–29).

O DSAV é classificado conforme seu achados anatômicos, o que interfere na sua repercussão clínica e em condutas terapêuticas (24,25,28–31). Pode se

apresentar com a valva atrioventricular dividida em duas valvas atrioventriculares, contendo:

- a) Apenas CIA-OP associado a comissura (*cleft*) no folheto anterior da valva mitral (forma conhecida como parcial);
- b) CIA-OP associada a uma pequena CIV restritiva tipo canal atrioventricular, obliterada pelo tecido subvalvar das valvas atrioventriculares, tendo fisiopatologia semelhante à forma parcial;
- c) Fusão na linha média entre os folhetos anterior e posterior da valva, dividindo-a em valvas atrioventriculares direita e esquerda, porém contendo CIV de via de entrada ampla, com fisiopatologia semelhante à forma completa, contendo ou não CIA-OP;
- d) Ausência de defeitos comunicando os átrios e ventrículos, com duas valvas atrioventriculares, porém com anel único e comissura (*cleft*) na valva atrioventricular esquerda.

A forma total (DSAVT) contempla CIA-OP em posição superior e posterior a valva atrioventricular comum, em conjunto com uma comunicação interventricular (CIV) na via de entrada dos ventrículos logo inferior e anterior a valva atrioventricular. Pode ser descrito como desbalanceado caso haja há dominância de um dos ventrículos em relação ao outro, com a abertura das valvas atrioventriculares direcionada para o ventrículo dominante; esses casos podem evoluir para cirurgias paliativas e circulação univentricular. Também é descrita a classificação de acordo com a morfologia do folheto anterior conforme a classificação de Rastelli (32):

- a) Tipo A: folheto anterior ultrapassa um pouco a linha média e insere-se na crista do septo muscular;
- b) Tipo B: mais rara, o folheto anterior insere-se no músculo papilar anterior do ventrículo direito na parede septal direita;
- c) Tipo C: o folheto anterior insere-se ao septo.

## 2.2 SÍNDROME DE DOWN E CARDIOPATIA CONGÊNITA

Descrita em 1866 por John Langdon Down, a trissomia do 21 é a alteração cromossômica mais comum, ocorrendo em cerca de 1 a cada 800 nascidos vivos (33). No Brasil, conforme dados do SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos

Vivos), num período de 10 anos (2012 a 2021), nasceram 10.669 crianças com T21 (CID Q90.0, Q90.1, Q90.2, Q90.9) de um total de 31.702.562 nascidos vivos (34), contabilizando 1 a cada 2.971 nascidos vivos. Esses dados provavelmente estão subestimados devido à subnotificação da suspeita ou diagnóstico de síndrome no campo 34 da declaração de nascido vivo, que deve ser preenchido logo ao nascer.

A alteração cromossômica da T21 ocorre mais frequentemente por não-disjunção meiótica (96% dos casos), mas pode ocorrer também por translocação (3 a 4%), mosaicismo (1 a 2%) e trissomia parcial (<1%) (35–37).

Além das alterações fenotípicas, malformações em outros órgãos e sistemas são mais prevalentes nessa população (38–41):

- a) Endócrino-metabólico: hipotireoidismo, obesidade;
- b) Hematopoiético: doença mieloproliferativa transitória, leucemia, deficiência de ferro;
- c) Autoimunidade: doença de Hashimoto, diabetes tipo 1, alopecia, doença celíaca, vitiligo, artrite idiopática juvenil;
- d) Musculoesquelético: luxação e instabilidade articulares, principalmente atlantoaxial;
- e) Gastrointestinal: disfagia, atresia ou estenose de duodeno, doença de Hirschsprung;
- f) Neurológicas: autismo, epilepsia, demência, Alzheimer, depressão;
- g) Respiratório: hipoplasia pulmonar, alteração parenquimatosa com cistos e enfisema supleuraes, hipertrofia amigdaliana, apneia do sono.

Quanto ao sistema cardiovascular, aproximadamente 45% dos pacientes com T21 apresentam alguma cardiopatia (8,38). A mais comum delas é o DSAV, representando até 45% dos casos de cardiopatia congênita dessa população (1,6–8,38), sendo a forma total a morfologia mais comum (37%) (8). Outras cardiopatias que acometem frequentemente essa população são: CIV (cerca de 35%), CIA *ostium secundum* (até 15%), Persistência do canal arterial (7%), tetralogia de Fallot (5%), podendo ainda haver associação entre elas em 23% (1,8,38).

### 2.3 VASCULATURA PULMONAR E DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR

O DSAV é uma cardiopatia que leva aumento do fluxo sanguíneo pulmonar devido a *shunt* da circulação esquerda para a direita. Esse hiperfluxo pulmonar leva a um remodelamento da vasculatura pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) (42). Clinicamente, conforme o tempo de exposição, esse aumento de fluxo pulmonar pode levar ao desenvolvimento de doença vascular obstrutiva pulmonar e à inversão da direção do fluxo do shunt, conhecida como síndrome de Eisenmenger (43,44). A vasoconstrição sustentada, remodelamento vascular pulmonar e trombose in situ são os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa evolução (45,46). Histologicamente, os graus de lesões progridem conforme a seguinte classificação: hipertrofia muscular (grau I), proliferação intimal (grau II), fibrose intimal laminar concêntrica (grau III), dilatação e lesões angiomatóides (grau IV), lesões plexiformes (grau V), vasculite necrotizante (grau VI) (46,47), porém diferentes graduações podem estar presentes em diferentes regiões do tecido pulmonar. É descrito que a presença de lesões grau IV, ou grau III em grande parte do tecido analisado, já seriam lesões irreversíveis, e que as lesões plexiformes podem progredir mesmo com correção cirúrgica (48), além de estar associada com maior mortalidade (49). Yamaki *et al.* (50) definiram também um índice de doença vascular pulmonar (IDVP) baseado em um score que pontua de 1 a 4 cada seção arterial analisada, fazendo uma média ponderada das seções avaliadas. Um índice maior que 2,2 indicaria doença vascular obstrutiva pulmonar e inoperabilidade em crianças com cardiopatia congênita (51). Porém há literatura que não conseguiu demonstrar relação com desse ponto de corte com insucesso da correção cirúrgica, nem prever mortalidade cirúrgica em menores de um ano (52). Além disso, deve ser pesado o risco/benefício de tal procedimento para avaliar a viabilidade da correção cirúrgica já que a biópsia pulmonar aberta é um procedimento de alto risco, com mortalidade reportada de até 20% (53).

Há uma preocupação de que pacientes com T21 poderiam evoluir para irreversibilidade da hiperresistência vascular pulmonar mais precocemente em relação a pacientes não sindrômicos (54), reduzindo a qualidade e a expectativa de vida. Um estudo de Lindberg *et al.* (11) demonstrou incidência de hipertensão pulmonar grave em 2% dos pacientes estudados no pós-operatório de cirurgia cardíaca; no entanto, quando avaliados pacientes com T21, a incidência foi de 9,9%, e de 14%

quando considerados os que tinham DSAVT. Este estudo também demonstrou mortalidade de 17% em pacientes com hipertensão pulmonar e DSAVT, mas há outros que demonstraram índices de até 55% (12). No entanto, mais recentemente, Masaki *et al.* (55) avaliaram 282 pacientes, 94 deles com T21, e ao aplicar *propensity score-matching*, não evidenciou diferença entre parâmetros hemodinâmicos e nem da classificação histológica de tecido pulmonar entre pacientes com T21 em relação a controles não sindrômicos com DSAV, CIV e PCA.

O cateterismo cardíaco é um exame importante para avaliação da hemodinâmica da vasculatura pulmonar. Apesar de ser uma avaliação mais invasiva, ele traz informações mais precisas dos parâmetros hemodinâmicos em relação ao ecocardiograma, quantificando fluxo e resistência pulmonar e sistêmica, medidas manométricas de cavidades e vasos, além da possibilidade de demonstrar as variações desses parâmetros com o teste de vasorreatividade pulmonar (TVRP) (6). Por meio do estudo hemodinâmico que se define se o paciente tem o diagnóstico hipertensão arterial pulmonar – pressão arterial pulmonar (PAP) média > 20 mmHg, pressão capilar pulmonar  $\leq$  15 mmHg e resistência vascular pulmonar  $\geq$  3 uW.m<sup>2</sup> (56) – e os critérios de responsividade ao TVRP – redução maior que 20% da RVP e da RVP/RVS para um valor < 6 uW.m<sup>2</sup> e < 0,3 respectivamente (57,58).

Um estudo de Haworth (59) demonstrou a progressão da RVP e PAP média com a aumento da idade em 38 pacientes com DSAVT, de 2 meses a 9 anos de idade, 19 deles com T21. Seu trabalho também evidenciou piores achados histológicos de DVOP com o avançar da idade, como proliferação obstrução e fibrose intimal em avaliação de tecido proveniente de biópsia pulmonar. Porém a progressão conforme o avançar da idade da CAP e RC-time, conceitos mais recentes na literatura, em DSAVT ainda não foram descritos. Tais conceitos têm sido tem sido correlacionados a eventos adversos e ao desenvolvimento de HAP, maior gravidade da doença e menor sobrevida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar primária (14,16–19).

Alguns estudos também têm buscado parâmetros hemodinâmicos pré-operatórios que poderiam prever melhor ou pior evolução da doença vascular obstrutiva pulmonar (DVOP) e prognóstico pós-operatório. Xi *et al.* (60) avaliaram uma coorte retrospectiva de 59 pacientes (2 a 18 anos) com hipertensão pulmonar decorrente a cardiopatias congênitas de shunt. Os pacientes que tiveram desfecho pós-operatório favorável foram os que ao TVRP com inalação com iloprost atingiram

uma RVP < 6.65 uW.m<sup>2</sup> ou RVP/RVS < 0.39. Muneuchi *et al.* (17) demonstraram em 2016 que a CAP seria um preditor independente de maior pressão sistólica de artéria pulmonar pós-operatória em pacientes com CIV, e, em 2019 (19), que uma CAP < 1.22mL/mmHg.m<sup>2</sup> poderia predizer DVOP grau ≥ 3 na classificação de Heath-Edwards ou IDVP ≥ 1,1 em pacientes com cardiopatia congênita, com sensibilidade 93% e especificidade 64. Mas nenhum deles avaliou exclusivamente o DSAVT.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizada uma coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de defeito do septo atrioventricular total (DSAVT), com ou sem T21, encaminhados para cateterismo cardíaco no Hospital Infantil Pequeno Príncipe (Curitiba, Paraná), no período de 2000 a 2020. Foram também avaliados dados de prontuários físicos e eletrônicos desses pacientes.

#### **3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes submetidos a cateterismo cardíaco com diagnóstico de DSAVT sem outras cardiopatias associadas, exceto a PCA, com ou sem T21..

#### **3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Outras morfologias do defeito do septo atrioventricular, assim como relato de comunicação interventricular restritiva (mesmo como achado intraoperatório), desbalanceio ou hipoplasia ventricular, outras cardiopatias associadas, como obstrução de via de saída ventricular (estenoses subvalvares ou valvares aórtica ou pulmonar), hipoplasia do arco aórtico, coarctação de aorta, drenagem anômala de veias pulmonares, dupla via de saída de ventrículo direito (VD), ou qualquer outra cardiopatia congênita que poderia interferir na hemodinâmica do paciente.

### 3.3 VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO

Idade em dias ao cateterismo cardíaco. Foi utilizada tanto como variável contínua, quanto como categórica dividida em tercís de idade.

### 3.4 VARIÁVEIS DE DESFECHO

Foram coletados dos laudos dos estudos hemodinâmicos dados de pressão e saturação de oxigênio de todas as câmaras cardíacas, resistência vascular pulmonar (RVP), resistência vascular sistêmica (RVS), débito do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo, antes e durante o teste de vasorreatividade pulmonar (TVRP).

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) foi classificada como a presença de pressão média da artéria pulmonar  $> 20\text{mmHg}$ ,  $RVP \geq 3 \text{ uW.m}^2$  e P. capilar pulmonar  $\leq 15 \text{ mmHg}$  (58).

A complacência arterial pulmonar ( $CAP - \text{mL/mmHg/m}^2$ ) foi estimada pela razão entre o volume de ejeção pulmonar (débito do ventrículo direito dividido pela frequência cardíaca, multiplicada por 1.000 para resultado em mililitros) e pressão de pulso pulmonar (diferença entre pressão pulmonar sistólica e diastólica).

A RVP foi convertida de unidades Wood ( $\text{uW.m}^2 = \text{mmHg.min/L.m}^2$ ) para  $\text{mmHg.sec/mL.m}^2$ . Com isso, o tempo resistência-complacência (RC-time, em segundos) foi obtido pelo produto da CAP pela RVP, como descrito previamente (16). Todos os cateterismos cardíacos foram realizados por meio de acesso femoral pela técnica de Seldinger, realizados sob anestesia geral (fentanil, cetamina, cisatracúrio e sevoflurano) e ventilação mecânica, de acordo com os devidos protocolos (61–63). Todos os pacientes foram submetidos ao TVRP, e nenhum deles apresentou intercorrências significativas durante o exame.

O TVRP foi realizado por meio de coleta de dados hemodinâmicos e gasométricos ao final de 10 minutos de exposição a  $\text{FiO}_2$  a 100%. Como critério de responsividade ao teste, foram utilizados os critérios de Barst modificado (m-Barst) determinados pela *European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network* (57,58), que consiste na queda de 20% da RVP e da  $RVP/RVS$  valores  $< 6 \text{ uW.m}^2$  e  $< 0,3$  respectivamente. Para avaliação dos casos com elegibilidade para correção cirúrgica anatômica, foram considerados os valores de RVP menor que  $6 \text{ uW.m}^2$  e  $RVP/RVS$  menor que 0,3 ao TVRP, independentemente de ter alcançado o critério de m-Barst.

Quanto ao resultado pós-operatório, avaliaram-se os dados de prontuários quanto a presença de crise de hipertensão pulmonar, disfunção ou distensão de VD ou óbito. Crise de hipertensão pulmonar foi definida como a presença de queda da saturação associada hipotensão sistêmica e aumento da pressão pulmonar acima da sistêmica. A disfunção ou distensão do VD foi determinada por análise subjetiva do ecocardiografista (*eye-ball*) que avaliou o paciente dentro dos primeiros cinco dias do pós-operatório.

### 3.5 CLASSIFICAÇÃO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL (PCA)

A presença de PCA foi dividida em dois grupos: aqueles com ausência de PCA ou PCA pequeno foram classificados como “PCA ausente”; aqueles com PCA moderado ou amplo, foram classificados como “com PCA”. O tamanho do PCA foi definido pelo próprio hemodinamicista durante o exame, baseado na sua impressão visual do fluxo através dele e sua dimensão na incidência lateral.

### 3.6 OUTRAS VARIÁVEIS

Foram coletados dados pré e pós-operatórios de prontuários físicos e eletrônicos (estes a partir de 2012), como presença ou ausência de trissomia do 21, sexo, peso e Z-score do peso para idade ao estudo hemodinâmico e à cirurgia.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram organizados em planilha do Excel® (Microsoft® 365), classificados em variáveis categóricas, representadas em percentuais. As variáveis contínuas foram avaliadas pela distribuição Gaussiana dos dados, e foram representadas como média  $\pm$  desvio padrão se normal ou por mediana (com percentis 25° e 75°) se distribuição não-normal.

Os pacientes foram divididos em tercis conforme idade. Parâmetros clínicos e hemodinâmicos foram avaliados pelo teste de qui-quadrado para tendências para as variáveis discretas e teste de ANOVA ou Kruskal-Wallis para variáveis contínuas de acordo com sua distribuição, assumindo os tercis da idade como ordinais.

Por meio de regressão logística, foi avaliada a associação entre idade e elegibilidade cirúrgica, permitindo associações não lineares com a idade. Associação curvilínea utilizando modelos de *spline* cúbico restrito ajustado com o menor critério de informação de Akaike.

Foram realizadas regressão logística e linear ajustados para idade e sexo estimar cada parâmetro predito nos grupos PCA ausente e com PCA. Para avaliar as variáveis quanto à presença ou ausência do desfecho composto pós-operatório, foi utilizado o teste T para análise univariada, e regressão logística para análise multivariada. O nível de significância foi considerado se  $p < 0.05$ . Todas as análises foram realizadas pelo programa Stata versão 15.1 (*Stata Corp., College Station, TX, EUA*).

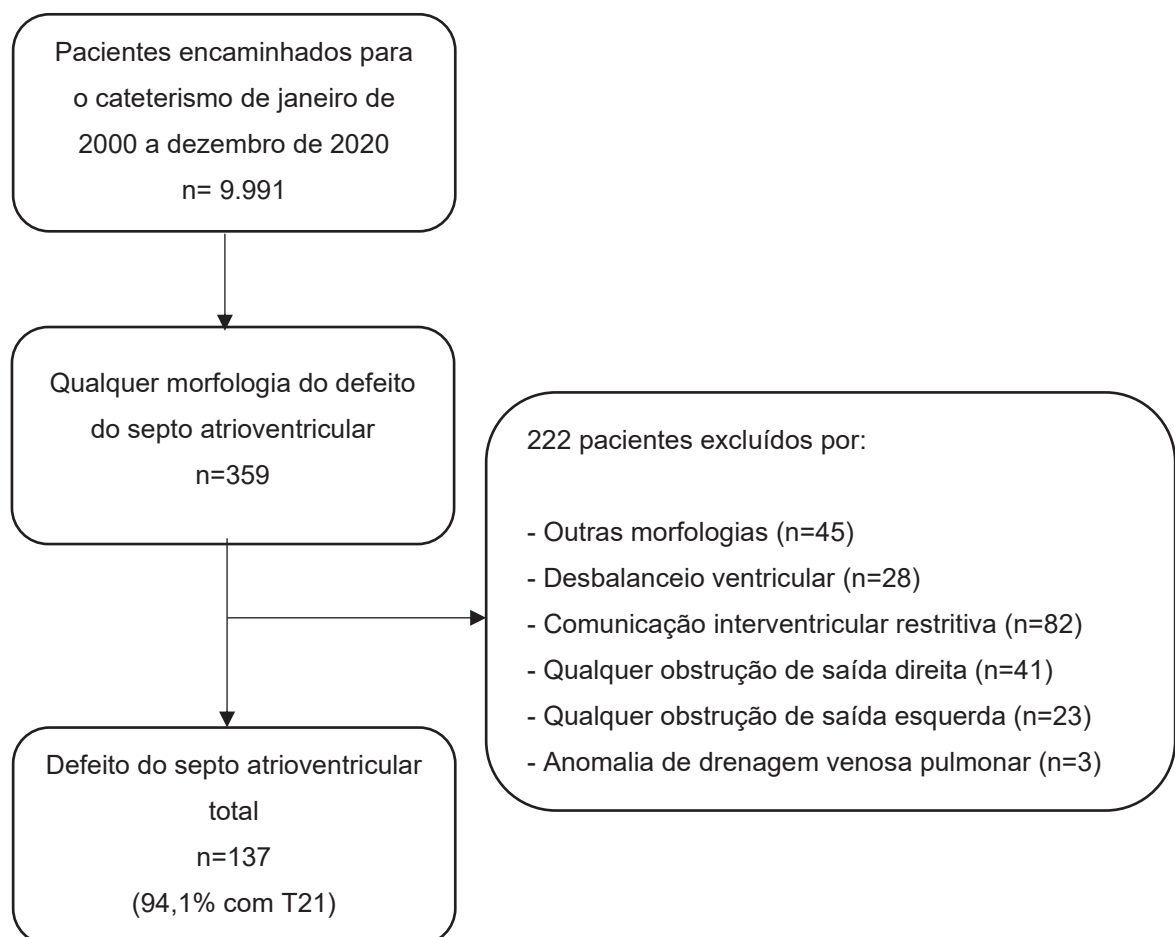
### 3.8 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

O trabalho foi aprovado pelo parecer do comitê de ética e pesquisa do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, sob número 5.061.741, de 26 de outubro de 2021, CAAE: 51764221.3.0000.0097.

#### 4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020, foram realizados 9.991 estudos hemodinâmicos no Hospital Infantil Pequeno Príncipe, dos quais 359 referiam em laudo defeito do septo atrioventricular em qualquer uma de suas formas. Após aplicação dos critérios de exclusão, 137 pacientes tinham a DSAVT, com ou sem PCA, todos com diagnóstico de HAP. Desses, 129 (94,1%) eram portadores da T21 (FIGURA 1), e 80 (58,4%) eram do sexo feminino. Não houve diferença estatística nos parâmetros hemodinâmicos entre os pacientes com e sem T21 (dados não demonstrados, grupo não-sindrômico muito pequeno).

FIGURA 1 - DIAGRAMA REPRESENTANDO A SELEÇÃO DOS CASOS



FONTE: O Autor (2023)

TABELA 1 - VALORES DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS ENTRE OS TERCIS DE IDADE

n = 137	Tercil 1 (25-162 dias; n=50)	Tercil 2 (163-229 dias; n=43)	Tercil 3 (241-2963 dias; n=44)	p
Feminino	31 (62%)	25 (58,1%)	24 (54,5%)	0,47
Trissomia do 21	48 (96%)	41 (95,3%)	40 (90,9%)	0,30
Peso (Kg)	4,43 ± 1,02	5,10 ± 0,85	8,21 ± 5,12	<0,001
Z-score do Peso	-1,71 ± 0,90	-1,89 ± 1,36	-1,86 ± 1,81	0,59
<b>Antes do teste de vasorreatividade pulmonar</b>				
PAP sistólica (mmHg)	55,8 ± 10,5	58,6 ± 6,1	63,9 ± 11,3	<0,001
PAP média (mmHg)	34,2 ± 9,1	37,1 ± 5,8	42,0 ± 10,6	<0,001
PAP diastólica (mmHg)	19,4 ± 5,3	21,6 ± 5,0	26,0 ± 9,5	<0,001
Pressão sistólica do VD (mmHg)	58,9 ± 9,1	61,0 ± 5,5	65,6 ± 10,3	<0,001
Pressão diastólica do VD (mmHg)	4,7 ± 2,1	4,5 ± 0,6	4,8 ± 1,0	0,67
PAP sistólica/PAS sistólica	0,90 ± 0,11	0,90 ± 0,09	0,94 ± 0,10	0,06
RVP (uW.m <sup>2</sup> )	3,27 ± 1,69	3,47 ± 1,19	4,49 ± 3,91	0,023
RVP/RVS	0,25 [0,19; 0,30]	0,24 [0,18; 0,30]	0,28 [0,21; 0,45]	0,029
CAP (mL/mmHg/m <sup>2</sup> )*	2,04 ± 1,04	1,96 ± 0,79	2,15 ± 0,94	0,62
RC-time (s.)*	0,33 ± 0,09	0,37 ± 0,10	0,42 ± 0,15	<0,001
Qp/Qs	2,71 ± 0,70	2,77 ± 0,77	2,44 ± 0,99	0,13
Saturação arterial de oxigênio (%)	92,8 [92,1; 94,1]	92,6 [91,3; 94,0]	92,2 [90,1; 93,8]	0,026
<b>Ao teste de vasorreatividade pulmonar</b>				
PAP sistólica (mmHg)	49,9 ± 10,5	52,4 ± 7,1	58,2 ± 12,0	<0,001
PAP média (mmHg)	28,8 ± 8,2	32,1 ± 6,2	37,1 ± 10,5	<0,001
PAP diastólica (mmHg)	14,2 ± 5,1	16,9 ± 4,8	21,5 ± 9,7	<0,001
PAP sistólica/ PAS sistólica	0,83 ± 0,13	0,83 ± 0,11	0,89 ± 0,12	0,019
RVP (uW.m <sup>2</sup> )	2,42 ± 1,34	2,58 ± 1,13	3,72 ± 3,52	0,007
RVP/RVS	0,18 [0,15; 0,25]	0,18 [0,14; 0,25]	0,24 [0,16; 0,39]	0,012
CAP (mL/mmHg/m <sup>2</sup> )*	2,09 ± 1,19	1,99 ± 0,57	2,23 ± 0,97	0,53
RC-time (s.)*	0,25 ± 0,08	0,28 ± 0,06	0,35 ± 0,14	<0,001
m-Barst	16 (36,4%)	23 (46,0%)	23 (53,5%)	0,38

FONTE: O autor (2023).

NOTA: teste de qui-quadrado para tendências para as variáveis discretas e teste de ANOVA ou Kruskal-Wallis para variáveis contínuas de acordo com sua distribuição. \*Perda de 15 pacientes por falta de informação em prontuário.

LEGENDA: PAP: pressão arterial pulmonar, VD: ventrículo direito, PAS: pressão arterial sistêmica, RVP: resistência vascular pulmonar, RVS: resistência vascular sistêmica, CAP: complacência arterial pulmonar, RC-time: tempo resistência-complacência da artéria pulmonar, Qp: fluxo pulmonar, Qs: fluxo sistêmico, m-Barst: número de pacientes que contemplaram os critérios de m-Barst.

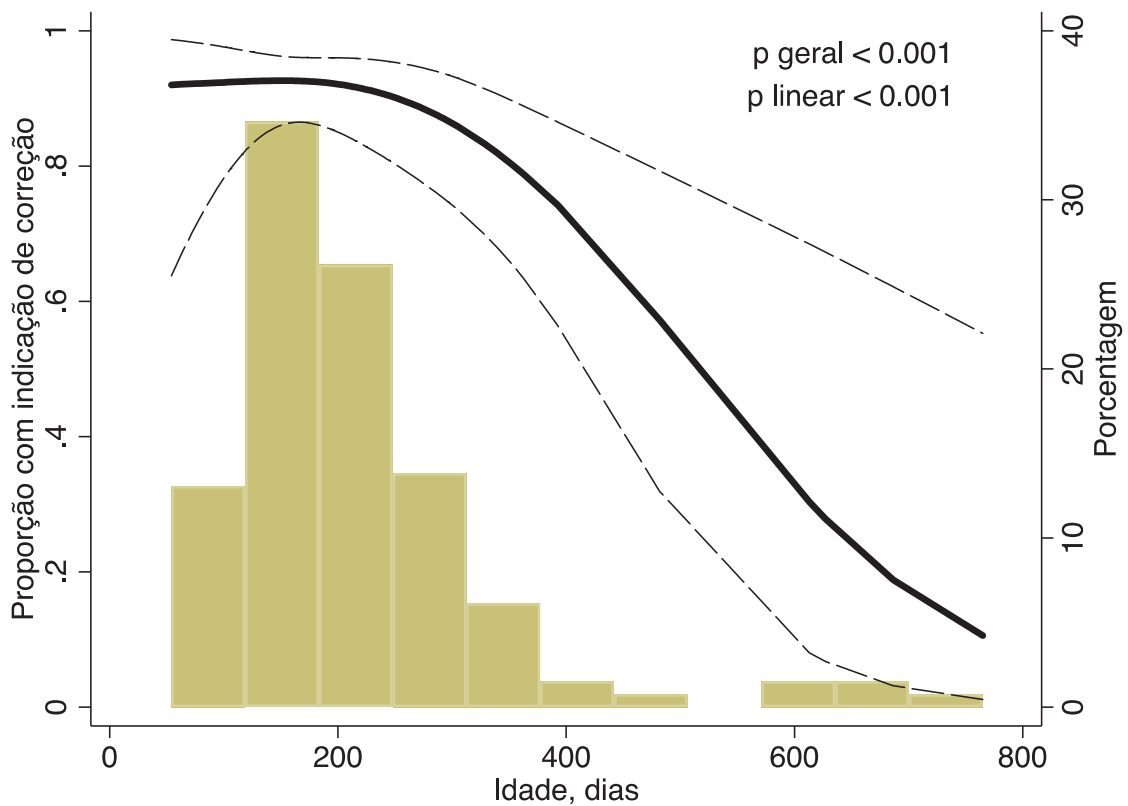
A TABELA 1 demonstra a evolução dos parâmetros hemodinâmicos entre os tercis de idade, antes e ao TVRP. PAC e RC-time estão destacados na tabela porque a ficha anestésica para coleta da frequência cardíaca estava disponível em apenas 122 pacientes, dado necessário para cálculo do volume de ejeção pulmonar e PAC. Apesar de haver uma progressão do peso entre os tercis, não houve diferença para o Z-score do peso para a idade. Houve aumento significativo das pressões de artéria pulmonar (PAP) sistólica, média e diastólica, RVP, RVP/RVS, RC-time, tanto pré quanto pós-TVRP. A relação entre PAP e pressão arterial sistêmica pós-TVRP teve evidência de progressão entre os tercis, enquanto a saturação de oxigênio na aorta

reduziu conforme o avançar da idade. Não houve redução significativa dos pacientes que atingiram o critério de m-Barst, bem como não houve evidência de modificação da CAP pré e pós- TVRP entre os grupos.

A FIGURA 2 demonstra a proporção por idade, com intervalo de confiança de 95%, de pacientes que apresentaram o critério de elegibilidade para correção cirúrgica anatômica (RVP menor do que 6 uW.m<sup>2</sup> e RVP/RVS menor do que 0,3 ao TVRP). Mais de 90% das crianças foram elegíveis até cerca de 300 dias de vida (aproximadamente 10 meses), com menor amplitude do intervalo de confiança próximo aos 200 dias de vida (aproximadamente 6 meses). Após 1 ano de idade, há uma queda íngreme abaixo de 80%.

Dos 137 pacientes, 91 (66,4%) não tinham PCA associado, 31 (22,6%) tinham PCA de tamanho pequeno, 11 (8,0%) moderado, 4 (3%) amplo. Foram divididos em dois grupos PCA ausente (PCA ausente ou pequeno) e com PCA (PCA moderado ou amplo). Três pacientes com PCA e 59 dos sem PCA atingiram o critério de m-Barst, não sendo encontrado ao teste de Fischer associação significativa entre a associação com PCA e ausência de resposta aos critérios de m- Barst ( $p=0,053$ , TABELA 2). No entanto, ajustando para idade e sexo, a regressão logística demonstrou que a presença de PCA foi associado a ausência de resposta aos critérios de m-Barst (OR 0,22, com IC 95% 0,06 a 0,89,  $p=0,034$ ).

FIGURA 2 - PROPORÇÃO DE PACIENTES COM INDICAÇÃO DE CORREÇÃO CIRÚRGICA CONFORME IDADE



FONTE: O autor (2023).

LEGENDA: Linha cheia: proporção de pacientes com indicação de correção cirúrgica por idade (dias), Linhas tracejadas: IC de 95%

TABELA 2 - PACIENTES COM PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL E RESPOSTA AOS CRITÉRIOS DE m-BARST

	PCA ausente (n=122)	Com PCA (n=15)
Sem resposta m-Barst (n=105)	63	12
Com resposta m-Barst (n=32)	59	3

FONTE: O autor (2023).

NOTA: Teste exato de Fischer  $p=0,053$ .

LEGENDA: m-Barst: critérios de Barst modificado pela Rede Europeia de Doença Vascular Pulmonar Pediátrica(58).

A comparação entre os parâmetros hemodinâmicos dos grupos PCA ausente e com PCA dos 137 pacientes, por meio de regressão linear ajustada para sexo e idade, é representada na TABELA 3. Os pacientes com PCA apresentaram maiores PAP sistólica, média e diastólica, bem como RC-time, tanto pré quanto pós-TVRP, em relação ao grupo PCA ausente, assim como maior PAP sistólica ao TVRP. Não houve diferença quanto à resistência vascular pulmonar e nem quanto aos outros parâmetros hemodinâmicos.

TABELA 3 - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS CONFORME PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO COM A PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL, AJUSTADOS PARA SEXO E IDADE.

N=137	PCA ausente (n=122), [IC 95%]	Com PCA (n=15), [IC 95%]	p
Peso (Kg)	5,80 [5,54; 6,06]	6,63 [5,51; 7,05]	0,247
Z-score do Peso	-1,88 [-2,12; -1,64]	-1,28 [-1,98; -0,57]	0,116
<b>Antes do teste de vasorreatividade pulmonar</b>			
PAP sistólica (mmHg)	58,9 [57,4; 60,4]	62,1 [57,7; 66,5]	0,185
PAP média (mmHg)	37,2 [35,9; 38,5]	41,6 [37,7; 45,5]	0,041
PAP diastólica (mmHg)	21,7 [20,7; 22,6]	26,8 [24,1; 29,5]	0,001
PAP sistólica/PAS sistólica	0,91 [0,89; 0,93]	0,92 [0,87; 0,98]	0,576
RVP (uW.m <sup>2</sup> )	3,65 [3,23; 4,07]	4,29 [3,04; 5,53]	0,345
RVP/RVS	0,33 [0,23; 0,45]	0,32 [0,01; 0,64]	0,939
CAP (mL/mmHg/m <sup>2</sup> )*	2,06 [1,88; 2,23]	1,96 [1,43; 2,49]	0,735
RC-time (s.)*	0,36 [0,34; 0,38]	0,43 [0,37; 0,49]	0,027
Qp/Qs	2,60 [2,46; 2,75]	2,95 [2,54; 3,36]	0,121
Saturação arterial de oxigênio (%)	92,1 [91,1; 92,9]	90,8 [88,4; 92,9]	0,293
<b>Ao teste de vasorreatividade pulmonar</b>			
PAP sistólica (mmHg)	52,8 [51,2; 54,3]	58,0 [53,5; 62,6]	0,034
PAP média (mmHg)	31,8 [30,6; 33,1]	37,7 [34,0; 41,3]	0,003
PAP diastólica (mmHg)	17,0 [16,1; 17,9]	23,0 [20,3; 25,6]	<0,001
PAP sistólica/PAS sistólica	0,84 [0,82; 0,86]	0,89 [0,82; 0,95]	0,151
RVP (uW.m <sup>2</sup> )	2,80 [2,42; 3,17]	3,60 [2,50; 4,69]	0,179
RVP/RVS	0,28 [0,17; 0,39]	0,30 [0,00; 0,63]	0,923
CAP (mL/mmHg/m <sup>2</sup> )*	2,11 [1,93; 2,29]	2,02 [1,47; 2,56]	0,747
RC-time (s)*	0,27 [0,26; 0,29]	0,36 [0,32; 0,41]	<0,001

FONTE: O autor (2023).

NOTA: Regressão linear. \*Perda de 15 pacientes por falta de informação em prontuário.

LEGENDA: PAP: pressão arterial pulmonar, PAS: pressão arterial sistêmica, RVP: resistência vascular pulmonar, RVS: resistência vascular sistêmica, CAP: complacência arterial pulmonar, RC-time: tempo resistência-complacência da artéria pulmonar, Qp: fluxo pulmonar, Qs: fluxo sistêmico.

Da amostra de 137 pacientes, 8 (5,8%) não operaram, 3 por óbito em quadro de pneumonia, 4 considerados inoperáveis em reunião clínica e 1 por opção da família. Catorze (10,2%) pacientes foram submetidos a bandagem da artéria pulmonar, dois deles foram a óbito no pós-operatório. De 19 (13,8%) não havia informações sobre o desfecho.

Os 96 casos (70,0%) restantes foram submetidos a correção anatômica da cardiopatia de acordo com histórico de dados das equipes cirúrgicas, porém foi possível revisar apenas 89 prontuários (93,7%) devido a perda de prontuário físico. No pós-operatório, 5 (5,6%) pacientes apresentaram crise de hipertensão pulmonar (assim como disfunção de ventrículo direito), todos com recuperação do quadro. Cinco (5,6%) foram a óbito, 3 deles no pós-operatório imediato após admissão na UTI, um no centro cirúrgico por disfunção biventricular após saída de circulação extracorpórea e um aos 12 dias de pós-operatório por endocardite, trombose mesentérica e síndrome de Steven-Johnson. Outros 12 (13,5%) casos apresentaram disfunção de VD e 1 apresentou distensão VD em avaliação ecocardiográfica realizada até o terceiro dia de pós-operatório. Agrupados, totalizaram 23 pacientes, que foram avaliados como desfecho composto (disfunção ou distensão de VD ou óbito) e comparado com os parâmetros do estudo hemodinâmico pré-operatório por meio de teste de qui quadrado de Mentel-Haenzel em análise univariada (TABELA 4). Os casos que demonstraram o desfecho composto apresentaram maiores PAP média pré-TVRP e PAP média e diastólica, RC-time e RVP/RVS ao TVRP. Os parâmetros cujos valores de "p" foram  $<0,1$  foram submetidos a análise multivariada com regressão logística (TABELA 5). Os pacientes apresentaram a PAP diastólica pós-TVRP como preditor independente para o desfecho composto, com razão de chances de 1.15, com IC 95% de 1.036 a 1.278, para cada aumento em 1 mmHg da PAP diastólica ( $p<0,009$ ).

TABELA 4 - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E DESFECHO COMPOSTO (DISFUNÇÃO OU DISTENSÃO DE VENTRÍCULO DIREITO OU ÓBITO)

	<b>Ausência do desfecho (n=64)</b>	<b>Presença do desfecho (n=25)</b>	<b>p</b>
Idade da cirurgia (dias)	260,47±104,77	266,36 ± 121,34	0,82
Feminino	37 (57,8%)	17 (68,0%)	0,38
Peso na cirurgia (Kg)	5,57 ± 1,03	5,57 ± 1,15	1,00
Z-score Peso na cirurgia	-2,13 ± 1,36	-2,15 ± 1,31	0,95
Trissomia do 21	60 (93,8%)	24 (96%)	0,68
<b>Antes do teste de vasorreatividade pulmonar</b>			
PAP sistólica (mmHg)	57,0 ± 8,8	60,4 ± 6,8	0,09
PAP média (mmHg)	35,3 ± 7,6	39,1 ± 7,1	0,035
PAP diastólica (mmHg)	20,2 ± 4,8	22,0 ± 5,9	0,12
PAP sistólica/PAS sistólica	0,90 ± 0,09	0,92 ± 0,08	0,31
RVP (uW.m <sup>2</sup> )	3,20 ± 1,45	3,31 ± 0,97	0,73
RVP/RVS	0,23 ± 0,07	0,25 ± 0,08	0,40
CAP (mL/mmHg/m <sup>2</sup> ) *	2,17 ± 1,09	1,97 ± 0,60	0,42
RC-time (s.) *	0,36 ± 0,10	0,36 ± 0,08	0,96
Qp/Qs	2,89 ± 0,74	2,83 ± 0,67	0,72
Saturação arterial de oxigênio (%)	93,24 ± 1,63	91,44 ± 2,08	0,06
<b>Ao teste de vasorreatividade pulmonar</b>			
PAP sistólica (mmHg)	50,5 ± 9,1	53,7 ± 7,5	0,12
PAP média (mmHg)	29,5 ± 6,7	33,8 ± 7,3	0,009
PAP diastólica (mmHg)	14,7 ± 4,5	17,8 ± 5,6	0,008
PAP sistólica/Pressão PAS	0,82 ± 0,11	0,86 ± 0,09	0,08
RVP (uW.m <sup>2</sup> )	2,29 ± 1,09	1,97 ± 0,60	0,38
RVP/RVS	0,17 ± 0,06	0,20 ± 0,08	0,048
CAP*	2,18 ± 1,14	2,13 ± 0,61	0,85
RC-time (s.) *	0,25 ± 0,07	0,29 ± 0,08	0,027
m-Barst	37 (57,8%)	9 (36,0%)	0,06

FONTE: O autor (2023).

NOTA: Teste t. \*Perda de 5 pacientes por falta de informação em prontuário.

LEGENDA: PAP: pressão arterial pulmonar, PAS: pressão arterial sistêmica, RVP: resistência vascular pulmonar, RVS: resistência vascular sistêmica, CAP: complacência arterial pulmonar, RC-time: tempo resistência-complacência da artéria pulmonar, Qp: fluxo pulmonar, Qs: fluxo sistêmico, m-Barst: número (e percentual) de casos que contemplaram os critérios de m-Barst.

TABELA 5 - REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS DOS PREDITORES PARA DESFECHO COMPOSTO (DISFUNÇÃO OU DISTENSÃO DE VENTRÍCULO DIREITO OU ÓBITO)

<b>Desfecho composto</b>	<b>Razão de Chances (OR)</b>	<b>[IC 95%]</b>	<b>p</b>
Idade ao cateterismo (dias)	1,02	0,99; 1,007	0,467
PAP diastólica pós-TVRP	1,15	1,036; 1,278	0,009

FONTE: O autor (2023).

NOTA: Regressão logística multivariada. Parâmetros ajustados cujo valores de p foram < 0,1: PAP sistólica e média e RVP/RVS pré TVRP; PAP média e diastólica, PAP sistólica/Pressão PAS, RC-time, Saturação arterial de oxigênio, (vide texto e TABELA 4). N=85.

LEGENDA: PAP: pressão arterial pulmonar, TVRP: teste de vasorreatividade pulmonar, RVP: resistência vascular pulmonar, RVS: resistência vascular sistêmica, RC-time: tempo resistência-complacência da artéria pulmonar.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados do nosso estudo foram:

- a) O avanço da idade é relacionado à piora da hemodinâmica vascular pulmonar em DSAVT, com aumento progressivo das pressões pulmonares, RVP, RVP/RVS e RC-time, antes e ao TVRP, indicando piora progressiva da microvasculatura pulmonar, mas sem evidenciar piora progressiva da CAP;
- b) A presença de PCA hemodinamicamente significativo foi associado a piora da hemodinâmica pulmonar, refletido por maiores PAP média e diastólica antes e ao TVRP, RC-time e ausência de resposta aos critérios de m-Barst;
- c) O aumento da pressão diastólica pulmonar ao TVRP foi preditor independente para o desfecho composto de disfunção ou distensão de VD ou óbito em análise multivariada.

O fluxo pulmonar aumentado, presente nas cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar como o DSAVT, leva a um remodelamento da vasculatura pulmonar, com vasoconstrição sustentada, trombose *in situ* e aumento da RVP, levando ao desenvolvimento da DPOV (42,45,46). Alguns estudos demonstraram uma progressão mais rápida para DVOP em pacientes com T21 (54,64,65), mas estudos mais recentes demonstraram não haver diferença nos parâmetros hemodinâmicos e em material histopatológico quando comparados com casos não síndrômicos (18,55). Considerando esses dados mais recentes e que em nossos casos apenas 8 (5,9%) eram não-sindrômicos, sem diferença estatística dos parâmetros hemodinâmicos em relação aos T21, optamos em os agrupar para a análise dos dados.

Haworth (59) em 1986 demonstrou em seu trabalho o aumento progressivo da PAP média e RVP em pacientes com DSAVT conforme aumento da idade, e correlacionou esses parâmetros com achados histopatológicos de 38 pacientes com idade de 2 meses a 9 anos (19 deles com T21), demonstrando também piora dos achados histológicos de DVOP. Contemporaneamente, Frescura *et al.* (64) também demonstram maior RVP e maior grau de DVOP conforme o avançar da idade em 49 pacientes com DSAVT (pacientes de 10 dias a 14 anos, 37 com T21). Seu trabalho envolveu análise de autópsias e biópsias, demonstrando maior grau de DVOP após

os 7 meses de idade e correlação com grau 4 de DVOP se a RVP era maior que 7 unidades Woods, e sugere que a correção cirúrgica seja feita antes dos 6 meses de idade. Nosso estudo acrescenta pela demonstração da progressão dos parâmetros hemodinâmicos pulmonares com a idade em uma amostra maior de pacientes, majoritariamente T21, além sugerir que a hemodinâmica pulmonar para correção cirúrgica pode ser favorável por um maior tempo do que indicado em literatura. Além disso, avaliamos CAP e RC-time, os quais são conceitos mais recentes na literatura que têm sido correlacionados com eventos adversos, desenvolvimento de HAP, maior gravidade de doença pulmonar e menor sobrevida (14,16–19).

A progressão da DVOP tem sido correlacionada com valores reduzidos da CAP (17–19,66), a qual representa a elasticidade e extensibilidade dos vasos pulmonares. Em pacientes com T21, a CAP foi reportada como tendo valores menores do que para a população não sindrômica por Doi *et al.* (67). Nesse estudo com 42 pacientes com DSAVT (64,3% com T21), foi demonstrado valores pré-operatórios de CAP de 2,78 (1,86-4,10) mL/mmHg/m<sup>2</sup> em pacientes de 47 a 114 dias, idade semelhante para o nosso grupo do primeiro tercil, para o qual encontramos uma CAP de 2,04 ± 1,04 mL/mmHg/m<sup>2</sup>. Não há publicação de valor normal da CAP para a população pediátrica. Ainda assim, os valores encontrados neste estudo são menores que o valor normal para a população adulta (3,2 ± 0,9 ml/mmHg/m<sup>2</sup>) (68), sugerindo algum comprometimento da vasculatura pulmonar já que são valores indexados à superfície corpórea. De qualquer forma, não foi possível evidenciar uma redução progressiva da CAP com o avançar da idade conforme o esperado, já que o aumento da PAP média reduz a CAP (16), mas houve uma progressão significativa com o avanço da idade no RC-time (CAP x RVP) antes e ao TVRP. Esse parâmetro representa o tempo em segundos do decaimento diastólico da pressão pulmonar (16) e seu valor de normalidade para a população adulta é de 0,47±0,13 s (69). Nossos achados para o primeiro tercil (0,33 ± 0,09 s) foi semelhante ao encontrado no estudo de Doi *et al.* (0,39, 0,4-0,46 s) (67). Como não foi encontrado evidência alteração na CAP, mas há um incremento da RVP com o tempo de exposição à cardiopatia, podemos presumir que a RVP é a responsável pelo aumento do RC-time e pode ser um parâmetro mais relevante em relação a CAP para indicar piora da vasculatura pulmonar em pacientes com DSAVT.

O desenvolvimento da DVOP é induzido pelo fluxo pulmonar, o qual leva ao remodelamento vascular pulmonar, vasoconstrição *in situ* e aumento da RVP

(42,45,46). Estudos anteriores sugeriam que a progressão da DVOP relacionada ao DSAVT seria mais precoce em pacientes com T21 (54,64,70). No entanto, dados recentes demonstraram que as alterações hemodinâmicas e histopatológicas seriam semelhantes entre pacientes sindrômicos e não-sindrômicos (55). Em nosso trabalho, quase todos os pacientes tinham T21 e os nossos achados sugerem que a progressão da DVOP pode ser mais lenta do que previamente descrito já que pacientes foram elegíveis para a cirurgia mais tardiamente do que a janela dos seis meses de idade, cuja recomendação é proveniente de estudos baseados em achados histopatológicos e de desfechos cirúrgicos demonstrando menor RVP pós-operatória quando o paciente é operado com essa precocidade (15,59,64). Técnicas operatórias têm melhorado ao longo do tempo e resultados cirúrgicos excelentes são alcançados com cirurgia precoce, com baixa mortalidade (2-3%) (27,71,72). Embora a indicação para a correção precoce seja evidente, ter uma maior margem de tempo, como nossos dados sugerem, pode ser crucial para países menos desenvolvidos, nos quais o encaminhamento para centros de referência em cardiopatia congênita, com serviço de hemodinâmica e cirurgia, não é tão prontamente disponível.

A responsividade ao teste de TVRP é utilizada para guiar a terapêutica da hipertensão pulmonar (56,58), para indicar elegibilidade cirúrgica (57,58,73) e sugerir pacientes que poderiam ter melhor prognóstico após procedimento cirúrgico (74), embora este seja controverso (75). A proporção de pacientes que atingiram critério de operabilidade de  $RVP < 6 \text{ uW.m}^2$  e  $RVP/RVS < 0,3$  ao TVRP (58) reduz significativamente com o avançar da idade. Esse critério é atingido em cerca de 90% dos pacientes com DSAVT com até 10 meses de idade; após, há um declínio importante na curva dos pacientes elegíveis. Isso corrobora com o estudo de Rabinovitch *et al.* (76), o qual demonstraram normalização da PAP média e RVP em 67 pacientes com HAP e cardiopatia congênita (14 com DSAVT) após 1 ano de correção cirúrgica, independentemente das alterações vasculares pulmonares encontradas, quando operados antes dos 9 meses de idade. Nesse estudo, todos os pacientes operados após os 2 anos de idade mantiveram PAP média e RVP elevadas. E Newfeld *et al.* (77), encontraram DPOV com lesão grau 4 em análise histopatológica da vasculatura pulmonar de pacientes com T21 e DSAVT com idade maior de 10,5 meses, lesão considerada irreversível.

O PCA é descrito como cardiopatia congênita mais comumente associada ao DSAVT ocorrendo em até 28% dos casos (1,20). Em nosso trabalho, essa associação

este presente em 33,4% dos casos. Não foi encontrado estudo demonstrando como essa associação poderia interferir na hemodinâmica pulmonar em pacientes com DSAVT. Este trabalho demonstrou que o PCA moderado ou amplo é relacionado a maior PAP média e diastólica e maior RC-time antes e ao TVRP, e maior PAP sistólica pós-TVRP. Essa associação dessas cardiopatias também se relacionou com a ausência de resposta aos critérios de m-Barst. Esses achados poderiam estar relacionados a uma piora mais precoce da DVOP quando o PCA com tamanho significativo esteja associado ao DSAVT, o que poderia ser indicação de uma intervenção ainda mais precoce.

Quanto à correlação dos achados do estudo hemodinâmico com os achados pós-operatórios, o aumento em 1 mmHg da PAP diastólica ao TVRP demonstrou ser preditor independente para o desfecho composto de disfunção ou distensão de VD ou óbito em análise multivariada por regressão logística, com OR 1,15 (IC 95% 1,036 a 1,278,  $p < 0,009$ ). Esse parâmetro poderia, assim, estar relacionado a um maior grau DVOP nesses pacientes. Outros estudos tentaram correlacionar preditores hemodinâmicos com desfecho em pacientes com HP. Apitz *et al.* (78) avaliaram a redução percentual dos valores pré e pós-TVRP da PAP diastólica em pacientes com HP idiopática e HAP hereditária; os pacientes cujos valores foram menores que a mediana evoluíram mais precocemente para o desfecho composto de transplante ou óbito. Muneuchi *et al.* demonstraram em 2016 (17) que a CAP seria um preditor independente de maior pressão de artéria pulmonar pós-operatória em pacientes com CIV, e, em 2019 (19), que uma  $CAP < 1.22 \text{ mL/mmHg.m}^2$  poderia predizer DVOP grau  $\geq 3$  na classificação de Heath–Edwards ou  $IDVP \geq 1,1$  em pacientes com cardiopatia congênita, com sensibilidade 93% e especificidade 64%. Nesses dois últimos estudos, no entanto, foram avaliadas cardiopatias diferentes da do nosso trabalho, e não envolveu, ao menos não descrito, a relação da pressão diastólica dos casos estudados, nem a avaliação de função do VD no pós-operatório.

## 5.1 LIMITAÇÕES

- a) Estudo retrospectivo, de um único centro, com base dados de prontuários, maior parte deles prontuários físicos, em que não pode ser excluída a possibilidade de ausência de informação quanto a prematuridade, displasia broncopulmonar, infecções pulmonares, malformações ou obstrução de vias aéreas, ou outras condições que poderiam interferir nas condições da vasculatura pulmonar;
- b) Nosso estudo está sujeito a viés de seleção, já que nem todos os pacientes com DSAVT são encaminhados para cateterismo podendo não representar todas as crianças com essa cardiopatia, já que aqueles com anatomia e condições clínicas favoráveis podem ser encaminhado para correção cirúrgica sem cateterismo prévio. Devido a isso, a deterioração hemodinâmica pulmonar do nosso estudo pode estar superestimada.
- c) A avaliação pós-operatória em relação a presença de disfunção foi avaliada conforme avaliação subjetiva dos cardiologistas assistentes, o que, apesar da experiência desses, pode trazer vieses quanto a presença e a gravidade da disfunção ventricular.

## 5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- a) Estudos prospectivos para melhor avaliação e controle dos dados analisados, correlacionando dados da hemodinâmica vascular pulmonar com biópsia pulmonar e grau de DPOV, bem como correlação desses achados com desfechos pós-operatórios precoces e de longo prazo;
- b) Estudo com biópsia de tecido pulmonar em pacientes com DSAVT associado ou não ao PCA para avaliação se há pior DVOP na presença dessa associação;
- c) Avaliação quantitativa da função cardíaca, inclusive com modalidades mais atuais de *strain* miocárdico e 3D podem trazer resultados mais fidedignos quanto a presença e grau de disfunção desses pacientes, tanto no pós-operatório imediato, quanto no seguimento de longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1 ŠAMÁNEK, M.; GOETZOVÁ, J.; BENEŠOVÁ, D. Distribution of congenital heart malformations in an autopsied child population. **International Journal of Cardiology**, v. 8, n. 3, p. 235–248, 1985.

2 FERENCZ, C. et al. CONGENITAL HEART DISEASE: PREVALENCE AT LIVEBIRTH: THE BALTIMORE-WASHINGTON INFANT STUDY. **American Journal of Epidemiology**, v. 121, n. 1, p. 31–36, 1 jan. 1985.

3 PERRY, L. W. et al. Infants with congenital heart disease: the cases. **Futura Publishing Company, Inc**, v. 62, p. 433–462, 1993.

4 CALABRÒ, R.; LIMONGELLI, G. Complete atrioventricular canal. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 1, p. 8, 2006.

5 CRAIG, B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 92, n. 12, p. 1879–1885, 2006.

6 CROTI, U. A. et al. **Cardiologia e Chirurgia Cardiovascolare Pediatrica**. [s.l.] ROCA, 2008.

7 DIMOPOULOS, K. et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. **Circulation**, v. 147, n. 5, p. 425–441, 2023.

8 IRVING, C. A; CHAUDHARI, M. P. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. **Archives of disease in childhood**, v. 97, n. 4, p. 326–30, 2012.

9 MARINO, B. et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down syndrome. **American journal of diseases of children (1960)**, v. 144, n. 10, p. 1120–1122, out. 1990.

10 CALKOEN, E. E. et al. Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up. **International Journal of Cardiology**, v. 202, p. 784–795, 2016.

11 LINDBERG, L. et al. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 123, n. 6, p. 1155–1163, 2002.

12 BANDO, K. et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: Analysis of risk factors and management. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 112, n. 6, p. 1600–1609, 1996.

13 YAMAKI, S.; HORIUCHI, T.; SEKINO, Y. Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with the down syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 51, n. 9, p. 1502–1506, 1983.

14 YAMAKI, S. et al. Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal defect in early infancy. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 106, n. 3, p. 398–405, 1993.

15 YASUI, H. et al. Primary repair for complete atrioventricular canal: recommendation for early primary repair. **The Journal of cardiovascular surgery**, v. 31, n. 4, p. 498–504, 1990.

16 CHEMLA, D. et al. Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 4, p. 1178–1189, 2015.

17 MUNEUCHI, J. et al. Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance among patients with pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 152, n. 2, p. 507–513, 2016.

18 IWAYA, Y. et al. Relationship Between Pulmonary Arterial Resistance and Compliance in Patients with Down Syndrome. **Pediatric Cardiology**, v. 40, n. 4, p. 841–847, 2019.

19 MUNEUCHI, J. et al. Pulmonary arterial compliance is a useful predictor of pulmonary vascular disease in congenital heart disease. **Heart and Vessels**, v. 34, n. 3, p. 470–476, 2019.

20 CLAPP, S. et al. Down's syndrome, complete atrioventricular canal, and pulmonary vascular obstructive disease. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 100, n. 1, p. 115–121, 1990.

21 VAN PRAAGH, R. Common Atrioventricular Canal. In: VAN PRAAGH, R. B. T.-C. H. D. (Ed.). **Congenital Heart Disease - A Clinical, Pathological, Embryological, and Segmental Analysis**. Philadelphia: Elsevier, 2022. p. 352–415.

22 GRIFFITH, T. W. Example of a Large Opening between the two Auricles of the Heart, unconnected with the Fossa Ovalis. **Journal of anatomy and physiology**, v. 33, n. Pt 2, p. 261–262, jan. 1899.

[23] ABBOTT, M. E. Defects of the interauricular septum and patent foramen ovale. In: **Atlas of Congenital Cardiac Disease**. New York:, USA: American Heart Association, 1936. v. 34p. 194–195.

24 EDWARDS, J. E.; WAKAI, C. S. Developmental and pathologic considerations in persistent common atrioventricular canal. **Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic**, v. 31, n. 18, p. 487–500, set. 1956.

25 WAKAI, C. S.; EDWARDS, J. E. Pathologic study of persistent common atrioventricular canal. **American Heart Journal**, v. 56, n. 5, p. 779–794, 1958.

26 SMALLHORN, J. F. et al. Assessment of atrioventricular septal defects by two dimensional echocardiography. **British heart journal**, v. 47, n. 2, p. 109–121, fev. 1982.

27 JACOBS, J. P. et al. Atrioventricular Septal Defects: Lessons Learned About Patterns of Practice and Outcomes From the Congenital Heart Surgery Database of the Society of Thoracic Surgeons. **World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery**, v. 1, n. 1, p. 68–77, 1 abr. 2010.

28 SYAMASUNDAR RAO, P. Management of congenital heart disease: State of the art; part i—acyanotic heart defects. **Children**, v. 6, n. 3, 2019.

29 EBELS, T. et al. Atrioventricular Septal Defects. In: WERNOVSKY, G. et al. (Eds.). **Anderson's Pediatric Cardiology**. 4th Editio ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2019. p. on-line version.

30 BHARATI, S.; LEV, M. The spectrum of common atrioventricular orifice (canal). **American heart journal**, v. 86, n. 4, p. 553–561, out. 1973.

31 BHARATI, S. et al. Surgical anatomy of the atrioventricular valve in the intermediate type of common atrioventricular orifice. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 79, n. 6, p. 884–889, jun. 1980.

32 RASTELLI, G.; KIRKLIN, J. W.; TITUS, J. L. Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. **Mayo Clinic proceedings**, v. 41, n. 5, p. 296–308, maio 1966.

33 DE GRAAF, G.; BUCKLEY, F.; SKOTKO, B. G. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 167A, n. 4, p. 756–767, abr. 2015.

[34] DATASUS. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/Anomalias/anomabr.def>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

35 PAPAVASSILIOU, P. et al. Mosaicism for trisomy 21: a review. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 167A, n. 1, p. 26–39, jan. 2015.

36 PELLERI, M. C. et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. **Human molecular genetics**, v. 25, n. 12, p. 2525–2538, jun. 2016.

37 PLAIASU, V. Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. **Maedica**, v. 12, n. 3, p. 208–213, set. 2017.

38 BULL, M. J. Down Syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 24, p. 2344–2352, jun. 2020.

39 ROIZEN, N. J.; PATTERSON, D. Down's syndrome. **Lancet (London, England)**, v. 361, n. 9365, p. 1281–1289, abr. 2003.

40 ANTONARAKIS, S. E. et al. Down syndrome. **Nature reviews. Disease primers**, v. 6, n. 1, p. 9, fev. 2020.

41 SAJI, T. **Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome** *Pediatrics International*, 2014.

42 JOHNSON, B. N.; FIERRO, J. L.; PANITCH, H. B. Pulmonary Manifestations of Congenital Heart Disease in Children. **Pediatric Clinics of NA**, v. 68, n. 1, p. 25–40, 2021.

43 EISENMENGER, V. **Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens**. 1st. ed. Berlin: Zeitschrift für klinische Medizin, 1897.

44 WOOD, P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. I. **British medical journal**, v. 2, n. 5098, p. 701–709, set. 1958.

45 FARBER, H. W.; LOSCALZO, J. Pulmonary arterial hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 351, n. 16, p. 1655–1665, out. 2004.

46 SYSOL, J. R.; MACHADO, R. F. Classification and pathophysiology of pulmonary hypertension. **Continuing Cardiology Education**, v. 4, n. 1, p. 2–12, 1 jun. 2018.

47 HEATH, D.; EDWARDS, J. E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. **Circulation**, v. 18, n. 4 Part 1, p. 533–547, out. 1958.

48 WAGENVOORT, C. A.; WAGENVOORT, N.; DRAULANS-NOË, Y. Reversibility of plexogenic pulmonary arteriopathy following banding of the pulmonary artery. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 87, n. 6, p. 876–886, jun. 1984.

49 BRAUNLIN, E. A. et al. Predictive value of lung biopsy in ventricular septal defect: long-term follow-up. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 8, n. 5, p. 1113–1118, nov. 1986.

50 YAMAKI, S.; TEZUKA, F. Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries. **Circulation**, v. 54, n. 5, p. 805–809, nov. 1976.

51 YAMAKI, S. et al. Inoperable pulmonary vascular disease in infants with congenital heart disease. **The Annals of thoracic surgery**, v. 66, n. 5, p. 1565–1570, nov. 1998.

52 GORENFLO, M. et al. The index of pulmonary vascular disease in children with congenital heart disease: Relationship to clinical and haemodynamic findings. **Virchows Archiv**, v. 441, n. 3, p. 264–270, 2002.

53 WILSON, N. J. et al. The clinical value and risks of lung biopsy in children with congenital heart disease. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 99, n. 3, p. 460–468, mar. 1990.

54 CHI, T.; KROVETZ, J. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. **The Journal of pediatrics**, v. 86, n. 4, p. 533–538, 1975.

55 MASAKI, N. et al. Is trisomy 21 a risk factor for rapid progression of pulmonary arteriopathy? — Revisiting histopathological characteristics using 282 lung

biopsy specimens. **Circulation Journal**, v. 82, n. 6, p. 1682–1687, 2018.

56 HUMBERT, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). **European Heart Journal**, v. 00, p. 1–114, 2022.

57 APITZ, C.; HANSMANN, G.; SCHRANZ, D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. *The European Paediatric Pulmon.* **Heart**, v. 102, p. 23–29, 2016.

58 HANSMANN, G. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 38, n. 9, p. 879–901, 2019.

59 HAWORTH, S. G. Pulmonary vascular bed in children with complete atrioventricular septal defect: Relation between structural and hemodynamic abnormalities. **The American Journal of Cardiology**, v. 57, n. 10, p. 833–839, 1986.

60 XI, S. B. et al. Predictors of operability in children with severe pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 7, p. 811–818, 2019.

61 PEPINE, C. J. et al. ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories: American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc task force on cardiac catheterization. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 18, n. 5, p. 1149–1182, 1991.

62 ALLEN, H. D. et al. Pediatric Therapeutic Cardiac Catheterization. **Circulation**, v. 97, n. 6, p. 609–625, 17 fev. 1998.

63 LEROY, S. et al. Recommendations for Preparing Children and Adolescents for Invasive Cardiac Procedures. **Circulation**, v. 108, n. 20, p. 2550–2564, 18 nov. 2003.

64 FRESCURA, C. et al. Pulmonary vascular disease in infants with complete atrioventricular septal defect. **International Journal of Cardiology**, v. 15, n. 1, p. 91–100, 1987.

65 HALS, J. et al. Pulmonary vascular resistance in complete atrioventricular septal defect. A comparison between children with and without Down's syndrome. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 82, n. 6–7, p. 595–598, 1993.

66 CHENG, X. L. et al. Prognostic value of pulmonary artery compliance in patients with pulmonary arterial hypertension associated with adult congenital heart disease. **International Heart Journal**, v. 58, n. 5, p. 731–738, 2017.

67 DOI, H. et al. Characteristics of the pulmonary circulation in infants with complete atrioventricular septal defect. **Cardiology in the Young**, v. 31, n. 4, p. 556–

561, 2021.

68 WRIGHT, S. P. et al. The relationship of pulmonary vascular resistance and compliance to pulmonary artery wedge pressure during submaximal exercise in healthy older adults. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 12, p. 3307–3315, jun. 2016.

69 HADINNAPOLA, C. et al. The resistance-compliance product of the pulmonary circulation varies in health and pulmonary vascular disease. **Physiological reports**, v. 3, n. 4, abr. 2015.

70 HALS, J. Pulmonary vascular resistance in complete atrioventricular septal defect. p. 595–598, 1993.

71 GINDE, S. et al. Long-term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 150, n. 2, p. 369–374, 2015.

72 VIDA, V. L. et al. Early Correction of Common Atrioventricular Septal Defects: A Single-Center 20-Year Experience. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 102, n. 6, p. 2044–2051, 2016.

73 ABMAN, S. H. et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. **Circulation**, v. 132, n. 21, p. 2037–2099, nov. 2015.

74 BARST, R. J. et al. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension. **Pediatric cardiology**, v. 31, n. 5, p. 598–606, jul. 2010.

75 ROSENZWEIG, E. B. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 1, 2019.

76 RABINOVITCH, M. et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. **Circulation**, v. 69, n. 4, p. 655–667, 1 abr. 1984.

77 NEWFELD, E. A. et al. Pulmonary vascular disease in complete atrioventricular canal defect. **The American Journal of Cardiology**, v. 39, n. 5, p. 721–726, 1977.

78 APITZ, C. et al. Hemodynamic and prognostic impact of the diastolic pulmonary arterial pressure in children with pulmonary arterial hypertension—a registry-based analysis. **Cardiovascular diagnosis and therapy**, v. 11, n. 4, p. 1037–1047, ago. 2021.