

ELOISA SASSÁ CARVALHO

**Hemodinâmica pulmonar em pacientes pediátricos com defeitos septais
cardíacos congênitos e hipertensão pulmonar: o papel da síndrome de
Down e da resposta inflamatória sistêmica**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Barbosa Lopes

São Paulo

2023

ELOISA SASSÁ CARVALHO

**Hemodinâmica pulmonar em pacientes pediátricos com defeitos septais
cardíacos congênitos e hipertensão pulmonar: o papel da síndrome de
Down e da resposta inflamatória sistêmica**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Barbosa Lopes

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Eloisa Sassá

Hemodinâmica pulmonar em pacientes pediátricos com defeitos septais cardíacos congênitos e hipertensão pulmonar : o papel da síndrome de Down e da resposta inflamatória sistêmica / Eloisa Sassá Carvalho. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Antonio Augusto Barbosa Lopes.

Descritores: 1.Cardiopatias congênitas
2.Circulação pulmonar 3.Hipertensão pulmonar
4.Hemodinâmica pulmonar 5.Inflamação 6.Citocinas
7.Quimioquinas 8.Prognóstico 9.Síndrome de Down

USP/FM/DBD-200/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normatização adotada

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação dissertações e teses da USP. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Maria Cláudia Pestana, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

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

Referências: Para elaboração das referências foi usada a ferramenta *Mendeley Reference Manager* no estilo *Vancouver*.

Dedicatória

Aos meus pais, Inez e Josias, pelo amor incondicional, apoio e incentivo em cada passo da minha vida e da minha jornada acadêmica. A crença que tiveram em meu potencial foi a fonte da minha motivação para superar todos os obstáculos e alcançar meus objetivos. Obrigada pela dedicação à minha educação e por me ensinarem o valor do trabalho duro e da perseverança. Espero que esta tese possa ser um tributo modesto a tudo o que vocês me ensinaram e um reflexo do orgulho que sinto em ser filha de vocês. Obrigada por tudo, amo vocês.

Ao meu irmão, Eduardo, cujo amor, apoio e incentivo me ajudaram a superar os desafios e a alcançar esta conquista acadêmica. Desde a nossa infância, você tem sido meu melhor amigo, meu companheiro de aventuras e minha fonte de inspiração. Sua confiança em mim me deu a coragem de perseguir meus sonhos e nunca desistir. Espero que este trabalho possa retribuir de alguma forma, todo o amor e apoio que você me deu. Agradeço também à minha cunhada Patricia e meu amado sobrinho Vicente, que trouxeram ainda mais alegria e paz à minha vida. Obrigada por serem uma parte tão importante da minha caminhada.

Ao meu futuro marido e companheiro, Bruno, cujo amor, apoio e paciência me ajudaram a superar os desafios e a alcançar mais esta conquista acadêmica. Seu encorajamento constante e incentivo foram essenciais para me manter motivada em minha jornada de pesquisa. Agradeço por me apoiar em cada etapa deste caminho, mesmo quando isso significava sacrificar o nosso tempo juntos. Espero que esta tese possa ser uma homenagem ao nosso amor, compromisso e parceria duradouros. Obrigada por ser a minha rocha, meu melhor amigo e meu amor.

Ao meu parceirinho e amigo fiel, Bono. Sua presença amorosa, sua doçura e lealdade são um conforto constante e uma fonte de alegria em minha vida. Muito obrigada por me ensinar tanto.

À minha amada família, aos meus padrinhos, tios, primos e primas, e, em especial, à nossa querida “Estrelinha”, cuja energia, entusiasmo e criatividade sempre me inspiraram a ser uma pessoa melhor e a atingir meus objetivos.

Agradecimientos

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, por me permitir iniciar e concluir esta jornada acadêmica. Foi a Sua força e orientação divina que me sustentou e me permitiu superar todos os desafios que enfrentei ao longo do caminho. A minha fé em Deus foi fundamental para me manter motivada e perseverante durante todo o processo.

Ao meu orientador Professor Antônio Augusto, esta tese é dedicada a você, com muita gratidão. Você foi muito mais do que um guia acadêmico para mim; você foi um mentor, um amigo e um exemplo de excelência em pesquisa. Seu compromisso com meu sucesso acadêmico foi incansável, e eu nunca esquecerei sua paciência, incentivo e orientação em cada passo do caminho. Sua experiência, conhecimento e sabedoria foram fundamentais para o sucesso desta tese, e eu sou imensamente grata por tê-lo como meu orientador. Espero que esta tese possa ser uma homenagem ao seu compromisso e dedicação com a educação e a pesquisa. Obrigada por tudo e que nossa amizade e colaboração continuem por muitos anos

À minha amiga Maria Francilene, que me convidou a fazer parte do grupo de estudos e acompanhou toda a minha trajetória desde o primeiro dia. A sua amizade e apoio foram essenciais para enfrentar os desafios deste caminho acadêmico, especialmente nas horas sem dormir e no trabalho árduo. A sua presença nos momentos de grande aprendizado foi um presente que me fortaleceu e me motivou a continuar avançando. Agradeço por ter você como amiga e companheira nesta jornada, e espero que esta tese possa ser uma homenagem ao nosso comprometimento e dedicação mútuos.

À Dra Ana Maria Thomaz sua valiosa contribuição foi essencial para o sucesso desta pesquisa, e jamais teríamos conseguido realizá-la sem sua ajuda e orientação. A sua expertise e dedicação foram fundamentais para a coleta de dados precisos e confiáveis, e para o avanço do conhecimento na área de cardiologia pediátrica.

À Dra. Nair Maeda, sua dedicação, entusiasmo e competência sempre me inspiraram e motivaram a buscar o melhor em todas as etapas deste trabalho. Admiro muito sua trajetória de sucesso e sua postura ética e humanizada em relação aos pacientes e à ciência.

À Dra. Claudia Castro, cuja expertise em ecocardiografia foi essencial para a realização deste estudo. Sua dedicação e comprometimento em medir e avaliar as variáveis necessárias. Obrigada por sua contribuição valiosa e por tornar possível a realização deste estudo.

À fisioterapeuta Kelly Abbud, sua colaboração foi fundamental para a realização deste estudo, e sua contribuição foi de grande importância para o resultado deste estudo. Agradeço por sua dedicação, interesse e por estar sempre disposta a contribuir.

À Sra. Roseli Polo, a nossa guardiã de todos os detalhes, que cuidou com zelo e dedicação dos aspectos regulatórios e burocráticos que cercam uma pesquisa. Sua ajuda foi fundamental para que pudéssemos conduzir este trabalho com tranquilidade e segurança. Agradeço pelo seu empenho e paciência, que foram essenciais em todos os momentos dessa jornada

À Dra. Jurema da Silva Herbas Palomo, Diretora da Divisão de Enfermagem do InCor, ao Diretor de Serviço Adriano. Obrigada serem grandes apoiadores e incentivadores, tornando este processo mais leve e enriquecedor. À minha chefe Cecília e encarregadas Marila e Pâmela, muito obrigada pelos tantos ajustes nos meus horários de trabalho, todo suporte, estímulo e ombro amigo durante estes anos que permitiram a concretização desta tese.

Aos profissionais excepcionais da UTI Cirúrgica I, gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos os profissionais excepcionais com quem tive o privilégio de trabalhar. Cada membro da equipe de enfermagem, médico, fisioterapeuta foi fundamental para o sucesso deste estudo, graças à sua

competência, dedicação e cuidado com os pacientes. Além disso, quero agradecer a todos vocês por serem meus companheiros de jornada.

Aos membros da equipe da Unidade de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica, em especial, quero agradecer ao Dr. Juliano Penha pelo seu excepcional trabalho cirúrgico, que foi fundamental para o sucesso desta pesquisa.

Às mães e crianças que participaram deste estudo. Obrigada por compartilharem suas histórias e permitirem que pudéssemos aprender e contribuir para o avanço da ciência. Sem a participação de vocês, este trabalho não teria sentido.

Por fim, quero expressar minha gratidão a todas as pessoas que de alguma forma cruzaram meu caminho e colaboraram para que eu chegasse até este momento.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS E MEDIDAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	REVISÃO DA LITERATURA	07
2.1	Hipertensão pulmonar em cardiopatias congênitas.....	08
2.2	Aspectos estruturais e funcionais da circulação pulmonar.....	12
2.3	Fatores de risco: a síndrome de Down.....	15
2.4	Outros fatores de risco.....	21
2.5	Fatores desencadeantes: a reação inflamatória após a circulação extracorpórea.....	23
3	OBJETIVOS.....	27
3.1	Objetivo principal.....	28
3.1.1	Hipótese.....	28
3.1.2	Desfecho.....	28
3.1.3	Medidas de desfecho.....	28
3.2	Objetivos secundários.....	29
3.3	Cálculo amostral.....	29
4	MÉTODOS.....	30
4.1	Tipo de estudo.....	31
4.2	Casuística.....	31
4.3	Crítérios de inclusão.....	32

4.4	Critérios de não inclusão.....	33
4.5	Critérios de exclusão.....	33
4.6	Dados demográficos e diagnósticos.....	34
4.7	Dados ecocardiográficos.....	34
4.8	Registros e procedimentos intraoperatórios.....	35
4.9	Registros e procedimentos pós-operatórios.....	37
4.10	Análise de desfechos.....	39
4.10.1	Desfecho principal: curvas de pressão na unidade de cuidados intensivos.....	39
4.10.2	Desfecho secundário: pressão arterial pulmonar seis meses após o tratamento cirúrgico.....	40
4.11	Dados laboratoriais.....	41
4.11.1	Coleta de material e estocagem.....	41
4.11.2	Mediadores de inflamação.....	41
4.11.3	Precauções de ordem técnica.....	42
4.12	Etapas cumpridas no estudo.....	44
5	RESULTADOS.....	47
5.1	Aspectos da seleção dos pacientes.....	48
5.2	Análise descritiva.....	49
5.2.1	Dados demográficos, antropométricos e diagnósticos.....	49
5.2.2	Comparação entre pacientes sindrômicos e não sindrômicos.....	51
5.2.3	Encaminhamento ao tratamento cirúrgico e procedimentos intraoperatórios.....	53
5.2.4	Registros pressóricos intraoperatórios.....	54
5.2.5	Período pós-operatório na unidade de tratamento intensivo.....	56
5.2.5.1	Monitoramento e dados laboratoriais.....	56
5.2.5.1	Dados clínicos.....	59
5.3	Análise inferencial.....	61

5.3.1	Hemodinâmica no início do período pós-operatório: a variável PAP/PAS _{POI}	61
5.3.2	A síndrome de Down e outros fatores com possível influência sobre a hemodinâmica pós-operatória.....	62
5.3.3	Curvas de pressão arterial e de saturação de oxigênio.....	67
5.3.4	Mediadores inflamatórios.....	69
5.3.5	A reação inflamatória após a cirurgia e sua relação com a síndrome de Down.....	74
5.3.6	A resposta inflamatória segundo a duração do procedimento cirúrgico.....	79
5.3.7	Eventos clínicos e hemodinâmicos relevantes na unidade de cuidados intensivos pós-operatórios.....	80
5.3.8	Comportamento hemodinâmico após a alta hospitalar.....	83
6	DISCUSSÃO.....	90
7	CONCLUSÕES.....	101
8	COMENTÁRIOS.....	104
9	ANEXOS.....	108
	Anexo A- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	109
	Anexo B- Aprovação CAPPesq.....	112
	Anexo C- Dados antropométricos, demográficos e diagnósticos.....	116
10	REFERÊNCIAS.....	118
11	APÊNDICE A.....	142

Listas

Tabelas

Tabela 1	Caraterísticas gerais dos 60 pacientes incluídos.....	50
Tabela 2	Análise comparativa entre portadores e não portadores da síndrome de Down na situação pré-operatória.....	52
Tabela 3	Dados laboratoriais e nível de fármacos inotrópicos e vasoativos no início dos cuidados intensivos pós-operatórios....	58
Tabela 4	Duração de períodos específicos e ocorrência de eventos.....	60
Tabela 5	Fatores com possível influência sobre o comportamento hemodinâmico pós-operatório.....	63
Tabela 6	Interação entre preditores do comportamento hemodinâmico pós-operatório.....	65
Tabela 7	Níveis séricos pré-operatórios de mediadores inflamatórios em pacientes e controles.....	70
Tabela 8	Níveis séricos pré e pós-operatórios de proteínas inflamatórias	73
Tabela 9	Níveis séricos pós-operatórios de proteínas inflamatórias.....	75
Tabela 10	Níveis séricos de marcadores inflamatórios após a circulação extracorpórea segundo grupos considerados.....	80
Tabela 11	Fatores possivelmente associados à ocorrência de eventos pós-operatórios relevantes: análise univariada.....	82
Tabela 12	Fatores com possível influência na pressão sistólica arterial pulmonar seis meses após a alta hospitalar.....	84

Figuras

Figura 1	Fotomicrografia mostrando arteriopatia pulmonar avançada em paciente pediátrico.....	13
Figura 2	Principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar em crianças com síndrome de Down.....	20
Figura 3	Visão geral da resposta inflamatória decorrente do uso da circulação extracorpórea.....	25
Figura 4	Exemplo representativo da análise de marcadores (proteínas) solúveis.....	44
Figura 5	Esquema representativo das etapas cumpridas no estudo.....	46
Figura 6	Etapas realizadas para a seleção de pacientes no período de novembro de 2016 a dezembro de 2021.....	48
Figura 7	Registros pressóricos intraoperatórios dos 60 pacientes incluídos.....	55
Figura 8	Efeito de fatores pré-operatórios não modificáveis sobre a condição hemodinâmica no início do período pós-operatório....	66
Figura 9	Comportamento da pressão média arterial pulmonar e sistêmica, e da saturação periférica de oxigênio nas primeiras 12 horas de cuidados intensivos pós-operatórios.....	68
Figura 10	Relação entre a concentração sérica das frações C5/C5a do complemento e saturação periférica de oxigênio na situação basal.....	71
Figura 11	Nível sérico de marcadores inflamatórios 4 horas após a CEC segundo a presença ou ausência da síndrome de Down.....	76
Figura 12	Nível sérico de marcadores inflamatórios 4 horas após a CEC segundo a Sat. O ₂ na avaliação pré-operatória.....	77
Figura 13	Nível sérico de marcadores inflamatórios 4 horas após a CEC segundo a Sat. O ₂ representada na situação basal, sendo apresentados apenas os pacientes com síndrome de Down.....	78

Figura 14	Relação entre as medidas hemodinâmicas realizadas após a cirurgia e após a alta hospitalar.....	85
Figura 15	Probabilidade de pressão sistólica arterial pulmonar > 30 mmHg seis meses após alta hospitalar.....	86
Figura 16	Razão entre sensibilidade e especificidade para os preditores razão entre PAP/PAS _{PÓS-CEC} e PAP/PAS _{POI} na predição de hemodinâmica pulmonar alterada seis meses após a cirurgia...	87

Quadros

Quadro 1	Parâmetros hemodinâmicos definidos para a população pediátrica.....	10
Quadro 2	Quadro indicativo das proteínas investigadas no presente estudo.....	42

Abreviaturas e siglas gerais

CEC	Circulação extracorpórea
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
DSAV	Defeito de septo atrioventricular
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
FAC	<i>Fractional area change</i>
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAP/PAS	Razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica
PAP/PAS _{POI}	Razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório
PAP/PAS _{PÓS-CEC}	Razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica após o uso da circulação extracorpórea
PAS	Pressão arterial sistêmica
PCR	Proteína C reativa
PMAP	Pressão média da artéria pulmonar
PMAS	Pressão média arterial sistêmica
PSVD	Pressão sistólica em ventrículo direito
Qp/Qs	Razão entre o fluxo sanguíneo pulmonar e sistêmico
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVS	Resistência vascular sistêmica
<i>Strain</i>	Variável relacionada à deformidade do miocárdio e contratilidade; função sistólica regional e global de ambos os ventrículos

TAPSE	Excursão sistólica do anel tricuspídeo
VIS	<i>Vasoactive Inotropic Score</i>
VPM	Volume plaquetário médio
VTI	Integral velocidade-tempo
VTIvp	Integral velocidade-tempo em veia pulmonar

Abreviaturas e siglas referentes aos mediadores inflamatórios

C5	<i>Complement component 5</i>
C5a	<i>Complement component C5a</i>
G-CSF	<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> GRO α <i>Growth-regulated oncogene alpha</i>
I-309	<i>Chemokine I-309</i>
IFN- γ	<i>Interferon-gamma</i>
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 2
IL-13	Interleucina 13
IL-16	Interleucina16
IL-17	Interleucinas 17
IL-17E	Interleucina 17E
IL-1ra	Antagonista do receptor de interleucina 1

IL-1 α	Interleucina 1 alfa
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-23	Interleucina 23
IL-27	Interleucina 27
IL-32 α	Interleucina 32 alfa
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IP-10	<i>Interferon gamma-induced protein 10</i>
I-TAC	<i>Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MIF	<i>Macrophage migration inhibitory factor</i>
MIP-1 α	<i>Macrophage inflammatory protein 1 alpha</i>
MIP-1 β	<i>Macrophage inflammatory protein 1 beta</i>
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
RANTES	<i>Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted</i>
sCD40L	<i>Soluble CD40 ligand</i>
SDF-1	<i>Stromal cell-derived factor 1</i>
Serpin E1	<i>Serine protease inhibitor E1</i>

sICAM-1	<i>Soluble intercellular adhesion molecule-1</i>
sTREM	<i>Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>

Símbolos e medidas

cm	Centímetro
cm/s	Centímetros por segundo
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual
Kg	Quilograma
k/μL	x 1000 por microlitro
mL/Kg	Mililitro por quilograma
mmHg	Milímetros de mercúrio
mL	Mililitro
ppm	Parte por milhão
U x m ²	Unidades Wood vezes metro quadrado
upi	unidades de intensidade de pixels

RESUMO

Carvalho ES. Hemodinâmica pulmonar em pacientes pediátricos com defeitos septais cardíacos congênitos e hipertensão pulmonar: o papel da síndrome de Down e da resposta inflamatória sistêmica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A síndrome de Down representa uma condição de risco para a instalação e progressão rápida de anormalidades vasculares pulmonares. A inflamação tem um papel primordial no remodelamento vascular pulmonar que acompanha esta condição. Assim sendo, torna-se crítico para a programação do manejo pós-operatório determinar se portadores de síndrome de Down são predispostos à instabilidade vascular pulmonar, o que implicaria na intensificação das medidas preventivas de circunstâncias predisponentes. Este estudo teve por objetivo analisar o comportamento hemodinâmico pós-operatório em portadores da síndrome de Down submetidos ao tratamento cirúrgico de defeitos septais cardíacos, comparativamente a indivíduos não sindrômicos. Além disso, identificar preditores de alterações hemodinâmicas e clínicas pós-operatórias, analisar o papel da resposta inflamatória sistêmica e identificar preditores de hemodinâmica pulmonar persistentemente alterada após a alta hospitalar. **MÉTODOS:** Estudo de coorte, prospectivo, longitudinal em curto prazo, envolvendo a comparação entre grupos. Aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (4780/18/131). A coleta de dados foi realizada de 2016 a 2021. Foram incluídos pacientes com idade de até 3 anos, considerados aptos para o tratamento cirúrgico eletivo de defeitos septais cardíacos não restritivos e fisiologia biventricular. Os dados ecocardiográficos foram obtidos como parte da avaliação inicial no período pré-operatório e seis meses após a alta hospitalar. A resposta inflamatória foi analisada através de alíquotas de soro 36 citocinas, quimiocinas e moléculas relacionadas na condição basal, quatro horas e 24 horas após o término da circulação extracorpórea. Como desfechos, no pós-operatório imediato, o comportamento hemodinâmico foi analisado através análise de curvas de pressão arterial; e, após a alta hospitalar aos seis meses a pressão pulmonar foi analisada através da ecocardiografia transtorácica. **RESULTADOS:** Foram incluídos 60 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, com alta prevalência de síndrome de Down (65%). Os valores da saturação periférica de oxigênio inicial inferior a 95% só foram encontrados em pacientes sindrômicos nesta casuística. O nível pré-operatório de saturação de oxigênio foi o melhor preditor do comportamento vascular pulmonar pós-operatório. Assim sendo, a situação representada pela presença da síndrome de Down e saturação basal de oxigênio abaixo de 95%, foi caracterizada como a condição de maior risco para a elevação da pressão pulmonar em relação à sistêmica após a cirurgia ($p=0,04$). Na situação pré-operatória, as frações C5/C5a do complemento, apresentaram maior concentração sérica nos indivíduos sindrômicos com saturação de oxigênio inicial inferior a 95% ($p=0,011$). Na condição pós-operatória, as proteínas IL-6, IP-10 e SDF-1 tiveram aumento mais expressivo entre os sindrômicos com menor saturação de oxigênio inicial. O risco de permanência de hemodinâmica pulmonar alterada seis meses após a alta para pacientes com pressão arterial pulmonar em relação à sistêmica no pós-operatório imediato,

acima de 0,40 foi 6,97 (razão de chances) com I.C. de 95% 1,97 a 24,62 ($p = 0,003$). **CONCLUSÕES:** A presença da síndrome de Down, desprovida de qualificadores, não constituiu um determinante da elevação da pressão arterial pulmonar após a cirurgia corretiva. A saturação periférica de basal oxigênio foi um forte preditor do comportamento hemodinâmico pós-operatório e identificou um subgrupo de maior risco para as alterações hemodinâmicas e diferenciais de resposta inflamatória após a circulação extracorpórea. O perfil hemodinâmico logo após a correção do defeito cardíaco foi um preditor de eventos clínicos na unidade de cuidados intensivos e de persistência da pressão arterial pulmonar elevada seis meses após a cirurgia, sendo a síndrome de Down um segundo elemento de risco nessa predição.

Palavras-chave: Cardiopatias congênitas. Circulação pulmonar. Hipertensão pulmonar. Hemodinâmica pulmonar. Inflamação. Citocinas. Quimiocinas. Prognóstico. Síndrome de Down.

ABSTRACT

Carvalho ES. Pulmonary hemodynamics in pediatric patients with congenital cardiac septal defects and pulmonary hypertension: the role of Down syndrome and systemic inflammatory response [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

INTRODUCTION: Down syndrome represents a risk condition for the onset and rapid progression of pulmonary vascular abnormalities. Inflammation plays a key role in the pulmonary vascular remodeling that accompanies this condition. Therefore, it is critical for postoperative management programming to determine whether individuals with Down syndrome are predisposed to pulmonary vascular instability, which would imply intensifying preventive measures of predisposing circumstances. This study aimed to analyze the postoperative hemodynamic behavior in individuals with Down syndrome undergoing surgical treatment of cardiac septal defects, compared to non-syndromic individuals. In addition, to identify predictors of postoperative hemodynamic and clinical changes, analyze the role of the systemic inflammatory response, and identify predictors of persistently altered pulmonary hemodynamics after hospital discharge.

METHODS: A short-term, prospective, longitudinal cohort study involving a comparison between groups was conducted. The study was approved by the Ethics Committee for Analysis of Research Projects - CAPPesq (4780/18/131). Data collection was performed from 2016 to 2021. Patients up to 3 years of age, considered suitable for elective surgical treatment of non-restrictive cardiac septal defects and biventricular physiology, were included. Echocardiographic data were obtained as part of the initial evaluation in the preoperative period and six months after hospital discharge. The inflammatory response was analyzed through serum aliquots of 36 cytokines, chemokines, and related molecules at baseline, four hours and 24 hours after the end of extracorporeal circulation. As outcomes, in the immediate postoperative period, hemodynamic behavior was analyzed through arterial pressure curve analysis; and, after hospital discharge at six months, pulmonary pressure was analyzed through transthoracic echocardiography. **RESULTS:** Sixty patients undergoing cardiac surgery were included, with a high prevalence of Down syndrome (65%). Initial peripheral oxygen saturation values below 95% were only found in syndromic patients in this case series. The preoperative level of oxygen saturation was the best predictor of postoperative pulmonary vascular behavior. Therefore, the situation represented by the presence of Down syndrome and basal oxygen saturation below 95% was characterized as the condition with the highest risk for pulmonary pressure elevation relative to systemic pressure after surgery ($p=0.04$). In the preoperative condition, the C5/C5a complement fractions had a higher serum concentration in syndromic individuals with initial oxygen saturation below 95% ($p=0.011$). In the postoperative condition, IL-6, IP-10, and SDF-1 proteins had a more significant increase among syndromic individuals with lower initial oxygen saturation. The risk of persistently altered pulmonary hemodynamics six months after discharge for patients with pulmonary arterial pressure relative to systemic pressure in the immediate postoperative period above 0.40 was 6.97 (odds ratio)

with 95% CI 1.97 to 24.62 ($p = 0.003$). **CONCLUSIONS:** The presence of Down syndrome, without qualifiers, did not constitute a determinant of pulmonary arterial pressure elevation after corrective surgery. Basal peripheral oxygen saturation was a strong predictor of postoperative hemodynamic behavior and identified a higher risk subgroup for hemodynamic and differential inflammatory response changes after extracorporeal circulation. The hemodynamic profile immediately after correction of the cardiac defect was a predictor of clinical events in the intensive care unit and persistence of elevated pulmonary arterial pressure six months after surgery, with Down syndrome being a second risk factor in this prediction.

Keywords: Heart defects, congenital. Pulmonary circulation. Hypertension, pulmonar. Pulmonary hemodynamic. Inflammation. Cytokines. Chemokines. Prognosis. Down syndrome.

1.Introdução

Cardiopatias congênitas com comunicações entre as circulações sistêmica e pulmonar (defeitos septais cardíacos ou *shunts* entre as grandes artérias) cursam com alterações hemodinâmicas nos pulmões (pressões, fluxo sanguíneo e resistência vascular) e alterações estruturais em vasos daquele território, que podem ser estacionárias, progressivas, tardias ou muito precoces (1–3). Tais alterações vasculares pulmonares estruturais e funcionais (hipertensão pulmonar) podem resultar em dificuldades na decisão quanto à oportunidade de tratamento da cardiopatia, no manejo após o mesmo (em geral a correção é cirúrgica), assim como no seguimento após a alta hospitalar (persistência da anormalidade hemodinâmica - hipertensão). Em centros terciários de referência como o Instituto do Coração – HCFMUSP, estima-se que pelo menos 20% a 25% de todos os pacientes pediátricos encaminhados para o reparo de comunicações cardíacas congênitas ditas não restritivas apresentam tais dificuldades em algum momento. Em um terço deste subgrupo, alterações clínicas pré-operatórias sugestivas de hipertensão pulmonar moderada a acentuada resultam na necessidade de cateterismo cardíaco para o estabelecimento da condição de operabilidade. Entre estes últimos, 10% serão contraindicados para o tratamento cirúrgico em virtude da gravidade da hipertensão pulmonar (4). Se considerarmos todas as crianças encaminhadas ao tratamento cirúrgico de comunicações cardíacas pós-tricuspidéas não restritivas e que apresentam sinais de hipertensão pulmonar na avaliação pré-operatória, 27,5% apresentam intercorrências pós-operatórias que implicam ventilação mecânica e permanência em unidade de tratamento intensivo prolongadas, incluindo as assim chamadas crises de hipertensão pulmonar associadas a altas taxas de mortalidade (5). Níveis considerados anormais de

pressão arterial pulmonar são observados em 48% delas seis meses após a alta hospitalar (6). Entre as crianças com hipertensão pulmonar pré-operatória mais acentuada, requerendo cateterismo cardíaco, a taxa de persistência de alterações hemodinâmicas pulmonares após a alta, aferida de forma invasiva, é 44% mesmo sob tratamento específico (4).

Uma série de fatores tem impacto sobre as alterações estruturais e funcionais que ocorrem nos vasos pulmonares em pacientes com cardiopatias congênitas. Com certeza, a duração das anormalidades hemodinâmicas (modificações de pressões, fluxo sanguíneo e resistência vascular que incidem desde o nascimento ou até mesmo antes) não é o único determinante de gravidade. O tipo da anomalia cardíaca, a presença de síndromes extra-cardíacas, fatores genéticos e outros que ainda requerem caracterização atuam no sentido de tornar as alterações vasculares pulmonares mais graves ou menos, mais tardias ou muito precoces. Há tempos, se admite que a síndrome de Down (trissomia 21) exerce influência marcante na determinação da precocidade de instalação e gravidade da vasculopatia pulmonar em portadores de cardiopatias congênitas. Esta associação, entretanto (cardiopatia congênita, síndrome de Down e hipertensão pulmonar), precisa ser revista à luz de várias verificações mais recentes.

Portadores da síndrome de Down podem apresentar diversas anormalidades do trato respiratório alto e baixo que implicam a ocorrência de hipoventilação crônica. Entre elas, citam-se a macroglossia, estenose subglótica, traqueomalácia, asma, displasia broncopulmonar, hipoplasia pulmonar e apneia do sono (7–12). Anormalidades no proteoma circulante têm sido descritas que são compatíveis com condição de auto-inflamação crônica (13). Além disso, tem

sido evidenciada expressão aumentada de fatores anti-angiogênicos ligados ao cromossomo 21(14,15). Em conjunto, e em associação aos distúrbios hemodinâmicos gerados por cardiopatias congênitas que incidem em mais de 30% de pacientes com síndrome de Down, estas alterações contribuiriam para a ocorrência de hipoventilação crônica e vasoconstrição pulmonar, propiciando a instalação precoce da vasculopatia e sua evolução rápida para formas mais graves (16). Tem sido de amplo consenso entre cardiologistas e pediatras que crianças portadoras da síndrome de Down em geral apresentam elementos clínicos que tornam difícil seu encaminhamento ao reparo cirúrgico de cardiopatias congênitas, tem curso pós-operatório mais conturbado e maior risco de persistência de alterações hemodinâmicas pulmonares tardiamente. Entretanto, a prática clínica, inclusive em nossa Instituição, mostra que um número expressivo de portadores da síndrome de Down apresenta-se ao tratamento cirúrgico cardíaco com elementos clínicos compatíveis com condição hiperdinâmica na circulação pulmonar (isto é, ausência de sinais sugestivos de resistência vascular elevada naquele território), tem curso pós-operatório absolutamente livre de eventos e evolui com normalização funcional após a alta hospitalar (4,5,17). Assim sendo, o propósito central do presente estudo é o exame de parâmetros que possam identificar quais pacientes evoluirão de uma forma ou de outra, uma vez que isto implica cuidados pós-operatórios específicos, previsão de complicações e custos de internação, e organização de estratégias de acompanhamento em longo prazo.

Habitualmente, a predição do curso pós-operatório, de dificuldades e eventos envolvidos, em crianças com defeitos septais cardíacos associados à hipertensão pulmonar, é feita com base na avaliação diagnóstica pré-operatória.

Nesta avaliação, procura-se obter informações sobre dois determinantes considerados principais: a) o nível da resistência vascular pulmonar; b) a possibilidade de se modificar este parâmetro por meio de intervenções farmacológicas. A obtenção de parâmetros hemodinâmicos através do cateterismo cardíaco tem sido considerada como o caminho “padrão-ouro” para se prever o curso perioperatório e o comportamento da circulação pulmonar após a alta hospitalar (4,18,19). Entretanto, cálculos hemodinâmicos na presença de *shunts* cardíacos envolvem uma série de dificuldades e diversas fontes de erros (20,21). Além disso, a avaliação invasiva através do cateterismo cardíaco se restringe a 25% a 30% dos pacientes com defeitos septais não restritivos, isto é, aqueles que apresentam sinais sugestivos de resistência pulmonar elevada (ausência de congestão pulmonar e redução na saturação periférica de oxigênio). Por estas razões, tem se recorrido à avaliação não invasiva, através da ecocardiografia transtorácica, com o intuito de obter informações acerca do comportamento da circulação pulmonar. Muitos progressos têm sido conseguidos nesta tentativa de aproximar a avaliação não invasiva da invasiva (22–25). Parâmetros ecocardiográficos capazes de estimar a magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar e sua relação com o fluxo sistêmico são mais úteis no momento pré-operatório do que medidas de pressão (26–28).

Todos estes esforços no sentido prognóstico, a partir de medidas pré-operatórias, sejam elas invasivas ou não, esbarram numa dificuldade. Dados de observação clínica sugerem que a circulação pulmonar se rearranja, em termos de pressões e resistência vascular, após a eliminação do *shunt* cardíaco (da condição de aumento de fluxo sanguíneo e, portanto, do contato com a circulação sistêmica). Torna-se praticamente impossível ter uma leitura acurada

da gravidade e extensão das alterações vasculares pulmonares na presença de grandes comunicações entre a circulação sistêmica e a pulmonar. Nos últimos anos, passamos a trabalhar com a hipótese de que medidas hemodinâmicas simples como a pressão arterial pulmonar e sua relação com a sistêmica, desde que obtidas após a eliminação cirúrgica da comunicação cardíaca, tem valor preditivo relevante na estimativa do curso pós-operatório. Dados de nosso grupo, recém-publicados, parecem sustentar esta hipótese (5). Nesta linha de raciocínio, o presente estudo, destinado a examinar o curso pós-operatório em indivíduos portadores da síndrome de Down, foi planejado no sentido de se considerar preditores clássicos de gravidade em relação à hipertensão pulmonar, mas também e sobretudo o comportamento pressórico logo após a correção do *shunt* cardíaco, isto é, logo após o término da circulação extracorpórea e nas primeiras horas de cuidados intensivos pós-operatórios. Neste estudo, pacientes sindrômicos foram analisados comparativamente aos não sindrômicos dentro desta perspectiva de comportamento hemodinâmico.

2.Revisão da literatura

A cardiopatia congênita é frequentemente definida como anormalidade estrutural ou funcional do coração ou dos grandes vasos ao nascimento (29). Os defeitos de septação cardíaca, criam comunicações entre átrios e ventrículos, assim como os *shunts* entre as grandes artérias estão entre as cardiopatias congênitas mais prevalentes (30). Dados estatísticos sobre a prevalência variam na dependência de fatores conceituais, diagnósticos e geográficos. Porém, a estimativa mais aceita é de que 8 a 12 em cada 1000 nascidos vivos sejam portadores de algum tipo de anomalia cardíaca congênita (31–35). Uma meta-análise de 1,3 milhão de nascidos vivos mostrou que a prevalência média global de cardiopatia no nascimento foi de 8,2 por 1000 nascimentos durante 1970–2017 (36).

As anomalias congênitas são a principal causa de óbito na primeira infância, sendo a cardiopatia congênita a mais frequente e de maior morbidade, representando 40% das malformações (37). Dados do DATASUS revelam que, no Brasil, no ano de 2016 houve 2735 óbitos infantis por malformações congênitas do coração, destes 379 foram por malformação congênita dos septos cardíacos (38). Crianças que vivem com cardiopatia congênita estão associadas à maior incidência de pneumonias, anomalias genéticas ou cromossômicas e a doença pode ter efeitos negativos na saúde física e mental (39).

2.1. Hipertensão pulmonar em cardiopatias congênitas

Pacientes portadores de cardiopatias congênitas caracterizadas pela presença de comunicação entre a circulação sistêmica e a pulmonar (aumento de fluxo sanguíneo neste último território), na ausência de lesões obstrutivas

direitas, costumam cursar com alterações hemodinâmicas pulmonares, apresentar fenômenos vasorreativos e, conseqüentemente, acarretar a hipertensão arterial pulmonar (HAP) caso o defeito não seja corrigido em tempo apropriado (40–42). O desenvolvimento da HAP depende do tamanho e da localização do defeito (30). A incidência em portadores de comunicações interventriculares ou canal arterial de grandes dimensões (defeitos pós-tricuspidéus) é cerca de 50% a 70% (43–45). Quanto mais tempo um *shunt* de alta pressão e alto volume permanece sem tratamento, maior o dano na vasculatura pulmonar (46). Deste modo, o diagnóstico e indicação para o tratamento cirúrgico devem ser realizados de maneira cautelosa a depender do grau de evolução da doença (47).

Parâmetros hemodinâmicos têm sido definidos para a população adulta e pediátrica no que concerne à hipertensão pulmonar. Na população pediátrica, a hipertensão pulmonar é definida por aumento da pressão média na artéria pulmonar (PMAP), medida por cateterismo cardíaco direito, em valor > 20 mmHg, (anteriormente considerava-se $PMAP > 25$ mmHg) (48–50). É ainda caracterizada como pré-capilar através da pressão média de capilar pulmonar ≤ 15 mmHg e, em contraste, a hipertensão pulmonar pós-capilar é diagnosticada quando a pressão média de capilar pulmonar é > 15 mmHg (48,51,52). A HAP é um subtipo de hipertensão pulmonar na qual há doença das artérias e arteríolas pulmonares pré-capilares caracterizada por elevação da resistência vascular pulmonar (RVP). Considera-se normal a RVP até 3 unidades de Wood (UW) (48). Em crianças a RVP deve ser indexada pela superfície corporal, ou seja, em unidades Wood $\times m^2$ ($UW \times m^2$) (51).

As variáveis que controlam a pressão na circulação pulmonar são o débito cardíaco, a resistência vascular pulmonar e a pressão no átrio esquerdo (53). Em situação normal, a pressão média da circulação pulmonar é baixa, variando de 14-18 mmHg em repouso e 20-25 mmHg em exercício (54). As definições hemodinâmicas atualizadas da hipertensão pulmonar estão descritas no **Quadro 1** (48).

Quadro 1. Parâmetros hemodinâmicos definidos para a população pediátrica*

Hipertensão Pulmonar	Características
Pré capilar	PMAP >20mmhg Pressão média capilar pulmonar \leq 15 mmHg Resistência vascular pulmonar \geq 3UW x m ²
Pós capilar isolada	PMAP >20mmhg Pressão média capilar pulmonar >15 mmHg Resistência vascular pulmonar < 3UW x m ²
Combinada pré e pós capilar	PMAP >20mmhg Pressão média capilar pulmonar >15 mmHg Resistência vascular pulmonar \geq 3UW x m ²

PMAP, pressão média da artéria pulmonar; UW x m², unidades Wood por metro quadrado.

*Segundo a diretriz do divulgada no 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar (48).

As cardiopatias congênitas com defeitos de septação cardíaca acarretam alterações de pressões, fluxo e resistência vascular na pequena circulação (48,52). Na presença de comunicações sistêmico-pulmonares, não é possível definir o débito cardíaco (18). Ao contrário, os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico são avaliados e caracterizados individualmente (55). A hipertensão pulmonar que acompanha as

cardiopatas congênitas em geral é do tipo arterial (pré- capilar ou HAP), podendo haver situações particulares de hipertensão pulmonar mista pré e pós capilar (48,49).

Em pacientes de baixa idade, a resistência vascular pulmonar, em geral, apresenta um componente dinâmico, vasorreativo, que pode ser caracterizado durante a realização do cateterismo cardíaco. Assim por exemplo, dado paciente com resistência vascular pulmonar em torno de $6 \text{ UW} \times \text{m}^2$ pode exibir valores abaixo de 3 ou $4 \text{ UW} \times \text{m}^2$ mediante inalação de óxido nítrico durante o teste agudo de vasorreatividade pulmonar. Reduções superiores a 20% em relação ao valor basal são consideradas como representando vasodilatação significativa (18). Nesta situação, a pressão de encunhamento pode ultrapassar 15 mmHg transitoriamente (4,18).

Embora os dados obtidos através do cateterismo cardíaco sejam considerados padrão ouro na avaliação hemodinâmica de pacientes com cardiopatas congênitas e hipertensão pulmonar, há uma série de problemas em relação a estas medidas (4,49). Em primeiro lugar, os pacientes pediátricos são avaliados em situação não fisiológica, isto é, mediante anestesia geral, ventilação mecânica e uso de relaxantes musculares (56,57). Em segundo lugar, a obtenção de medidas hemodinâmicas envolve uma série de dificuldades técnicas e situações de imprecisão (4,58,59). Em terceiro, a circulação pulmonar apresenta características dinâmicas, sobretudo na presença de comunicações cardíacas, e, portanto, passíveis de modificação após a eliminação das mesmas (correção da cardiopatia) (55). Torna-se praticamente impossível a caracterização de parâmetros hemodinâmicos reais na presença de fluxo sanguíneo pulmonar alterado, em contato com a circulação sistêmica. No presente estudo, apresentaremos a ideia de que valores mais realísticos das

pressões pulmonar e sistêmica podem (e devem) ser obtidos após a eliminação do *shunt* sistêmico-pulmonar. Por último, o cateterismo cardíaco não é realizado de rotina em pacientes com complicações cardíacas, sendo indicado em apenas um terço dos portadores com comunicações pós-tricuspídeas não restritivas, por apresentarem sinais clínicos preocupantes em relação à elevação da resistência vascular (60).

Em pacientes não indicados para o cateterismo cardíaco, parâmetros ecocardiográficos podem ser obtidos não em substituição, mas no auxílio da avaliação pré-operatória (61). A avaliação de pressões pulmonares através da ecocardiografia é sujeita a imprecisões quando ainda estão presentes os defeitos septais (62). Neste sentido, recorre-se, em geral, a avaliação da magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar através da determinação da razão fluxo sanguíneo pulmonar/ fluxo sistêmico (Q_p/Q_s) e estimação do retorno venoso pulmonar pelo cálculo da integral velocidade tempo em veias que drenam para o átrio esquerdo (63). Valores de Q_p/Q_s superiores a 2,5 são indicativos de aumento significativo do fluxo sanguíneo pulmonar. Por outro lado, valores abaixo de 2,0, em particular aqueles inferiores a 1,5, a presença de comunicações não restritivas é sugestiva de aumento importante da resistência vascular pulmonar (63,64).

2.2. Aspectos estruturais e funcionais da circulação pulmonar

Os aspectos estruturais que servem como base para a vasoconstrição pulmonar são a hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas na parede

de pequenas artérias e arteríolas pré-acinares e intra-acinares (2). No primeiro ano de vida, muitos destes pequenos vasos não são muscularizados em condições de normalidade, sendo constituídos por uma camada interna de células endoteliais sobre membrana basal circundada por tecido conjuntivo contendo pericitos e células mesenquimais indiferenciadas (2). O processo patológico provavelmente se inicia pela muscularização precoce das arteríolas pulmonares, onde células contráteis diferenciadas se dispõem circunferencialmente (Figura 1) (65,66). Diversos fatores influenciam este processo, havendo participação de outras células, além da matriz extracelular, e vasto número de moléculas e receptores relacionados à reorganização do citoesqueleto e proliferação (2,65).

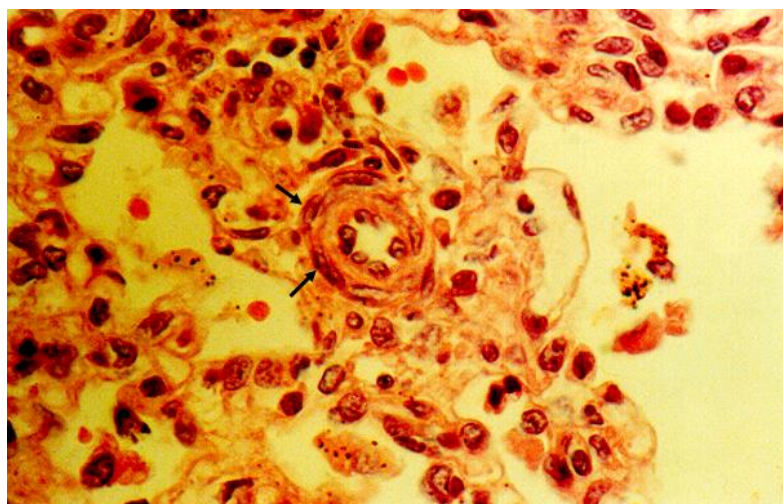


Figura 1. Fotomicrografia mostrando muscularização precoce de arteríola pulmonar em lactente portador de cardiopatia congênita, no primeiro ano de vida. Observa-se a presença de células musculares lisas em toda a circunferência do vaso (setas), em lugar de tecido conjuntivo frouxo. Internamente, núcleos globosos de células endoteliais. Hematoxilina-eosina. Aumento da objetiva, 400x. Cortesia, Profa. Dra. Vera D. Aiello, Instituto do Coração – HCFMUSP.

Em hipertensão pulmonar experimental, vários estímulos têm sido descritos como capazes de induzir vasoconstrição e remodelamento vascular

(67). Em situações agudas, a hipóxia tem sido o fator mais estudado, sobretudo quando associada à inibição do receptor para o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (68). Em situação crônica, o remodelamento vascular pulmonar pode ser induzido, por exemplo em ratos, em semanas, através da injeção intraperitoneal de monocrotalina (69). Níveis séricos elevados de múltiplas citocinas e quimiocinas inflamatórias também são observados em pacientes com hipertensão pulmonar (70). Diversos modelos experimentais têm observado que diferentes antígenos solúveis, podem induzir muscularização severa em artérias pulmonares desencadeando uma resposta CD4⁺ T helper 2 (Th2) (69,71–73). Essas observações sugerem que a reação imune mediada por Th2 está implicada na patogênese da vasculopatia pulmonar (74).

Em humanos, não se sabe quando o processo tem início. É provável que em algumas situações, a hipertrofia arteriolar, acompanhada de tendência à vasoconstrição, represente a persistência do padrão fetal de circulação pulmonar, com transição inapropriada para a vida extrauterina (75). Alterações vasculares pulmonares mais avançadas, incluindo as intimaes proliferativas e oclusivas, lesões plexiformes e arterite necrotizante, podem ser encontradas em alguns pacientes com cardiopatias congênitas, já nos primeiros meses de vida, fazendo supor a existência de elementos genéticos ou fatores patogênicos incidentes antes mesmo do nascimento (76).

Conhecer os fatores implicados na vasorreatividade pulmonar que incide no período pós-operatório imediato torna-se crítico no manejo dos pacientes. Fatores pré-operatórios podem ser citados como por exemplo, o nível de gravidade das alterações vasculares pulmonares pré-existentes. Fatores

intraoperatórios podem ser igualmente relevantes, como a própria duração do procedimento, presença de leões cardíacas residuais e a situação funcional do ventrículo direito ao término do mesmo (75). Nas primeiras horas e dias que se seguem ao ato cirúrgico, todas as condições que causam hipoxemia (incluindo sedação inapropriada, transtornos de ventilação e outras alterações da dinâmica torácica) são capazes de deflagrar eventos hipertensivos pulmonares. Cumpre identificar quais são os pacientes predispostos a instabilidades, ou a eventos de maior gravidade, uma vez que demandarão atenção diferenciada e estratégias complexas de suporte pós-operatório (77).

2.3. Fatores de risco: a síndrome de Down

Dados estatísticos sobre a prevalência da trissomia do cromossomo 21 na população variam na dependência de fatores geográficos (78). A estimativa é de que 66 a 150 em cada 100.000 nascidos vivos sejam portadores da síndrome de Down (78–80). Nestes pacientes, a cardiopatia congênita é o fenômeno clínico mais importante devido ao seu impacto significativo na mortalidade (81). Costuma-se especular que a síndrome de Down (com anomalia cardíaca presente em cerca de 40% a 60% dos casos) representa uma condição de risco para a instalação e progressão rápida de anormalidades vasculares pulmonares, o que constituiria, evolutivamente, um obstáculo ao sucesso no reparo das cardiopatias, ou ainda, antes disto, até mesmo um elemento de contraindicação para o tratamento cirúrgico (44,81–84). Neste sentido, seria de se prever que portadores de síndrome de Down

experimentassem período pós-operatório de difícil manejo, com instabilidade do tônus vascular pulmonar, resultando em crises hipertensivas de gravidade variável, mesmo em instituições tecnicamente preparadas para a assistência a essas intercorrências. (85–87). Há dúvidas, entretanto, a esse respeito (88). Em observações recentes em nosso departamento, há dados sugerindo comportamento variável entre portadores desta síndrome, com alguns pacientes apresentando curso menos instável (5). Assim sendo, torna-se crítico para a programação do manejo pós-operatório determinar se portadores de síndrome de Down são ou não particularmente predispostos a instabilidade vascular pulmonar, o que implicaria a intensificação das medidas preventivas e eliminação, tanto quanto possível, de circunstâncias predisponentes.

Quando se aventa o conceito clássico que as alterações vasculares pulmonares são mais graves em portadores da síndrome de Down, em verdade, estão sendo considerados três aspectos: 1, a constatação de hipodesenvolvimento de várias estruturas pulmonares implicando em hipoplasia; 2, a ideia de que estes indivíduos sejam mais predispostos à vasoconstrição pulmonar em vista dos distúrbios ventilatórios crônicos em vias aéreas alta e baixa; 3, a possibilidade de que o remodelamento vascular pulmonar, incluindo lesões oclusivas, seja mais precoce nestes indivíduos (89,90). Sob o ponto de vista de manejo clínico-cirúrgico, qualquer um destes aspectos, ou todos em associação poderiam acarretar problemas: operabilidade e indicação cirúrgica, alterações hemodinâmicas e eventos de potencial gravidade no período pós-operatório, e persistência de pressão arterial pulmonar elevada tardiamente após a operação (87,88,91,92).

Durante décadas, considerou-se que crianças portadoras da síndrome de Down, sobretudo na presença de cardiopatias congênitas, apresentam alterações vasculares pulmonares precoces em relação a indivíduos não sindrômicos, com consequências hemodinâmicas (hipertensão pulmonar) mais graves quando comparadas a outros pacientes da mesma faixa etária (93–96). Este permanece, até os dias atuais, como um conceito clássico. A cardiopatia congênita e disfunções tireoidianas figuram entre as comorbidades mais prevalentes e consequentes de repercussões clínicas (97,98). A prevalência de disfunção tireoidiana nos portadores da síndrome de Down é cerca de 20% a 60%. (99,100). A elevada prevalência de doenças tireoidianas, em crianças sindrômicas, sugere a possibilidade de ocorrência de genes envolvidos no desenvolvimento desta glândula no cromossomo 21 (101,102). Alguns autores sugerem que a hipotonia, letargia, insuficiência de crescimento e obesidade observadas em alguns portadores da síndrome estão associadas ao hipotireoidismo (103,104). A síndrome de Down é causada pela trissomia do cromossomo 21, total ou parcial, com modificações na expressão de uma gama de genes, assim como alterações proteômicas diversas (88). O fenótipo inclui um grande número de anormalidades sistêmicas, com disfunção de múltiplos órgãos, incluindo trato respiratório alto e baixo (105–107). São descritas má formações como hipoplasia pulmonar, com comprometimento de desenvolvimento alveolar e vascular, incluindo a presença de anastomoses broncopulmonares intraparenquimatosas (90,108). A macroglossia e as alterações do trato respiratório alto contribuem para a hipoventilação crônica, que constitui elemento central no desenvolvimento de vasoconstrição e hipertensão pulmonar (89,109).

A hipoplasia pulmonar pode ser caracterizada pela diminuição da alveolarização, cistos pulmonares periféricos e persistência da rede duplo-capilar. Evidências de hipoplasia pulmonar associadas ao desenvolvimento anormal da vasculatura nos pacientes portadores da síndrome de Down com anomalias cardíacas, provavelmente explicam o mau comportamento hemodinâmico, levando às lesões vasculares pulmonares precoces, de curso rápido e agressivo nos pacientes sindrômicos (65). Estudos laboratoriais demonstraram que a interrupção precoce da angiogênese durante o desenvolvimento prejudica o crescimento vascular e alveolar causando hipertensão arterial pulmonar (2,67). O cromossomo 21 codifica fatores antiangiogênicos conhecidos, incluindo colágeno18a1 (endostatina) (68). Os níveis circulantes de endostatina, aumentados em portadores da síndrome de Down, estão relacionadas à inibição da angiogênese ao interromper a sinalização do receptor 2 de VEGF (69,110). Isto poderia, em parte, explicar a alteração do crescimento pulmonar, desenvolvimento defectivo alveolar e vascular, implicando em aumento no risco de doença vascular pulmonar durante a infância (75,111,112).

Crianças com síndrome de Down apresentam níveis significativamente maiores de citocinas pró-inflamatórias (IL-2 e IL-6) e anti-inflamatórias (IL-10, IL-1ra), bem como citocinas envolvidas na inflamação em resposta à hipóxia (EPO), angiogênese propagadora (VEGF) e mielopoiese (GM-CSF) (113). É importante ressaltar que portadores da síndrome de Down apresentam consumo pronunciado de complemento, assemelhando-se a alterações observadas em interferonopatias do tipo I e outras condições autoinflamatórias (114,115). Com relação à síndrome de Down, de um lado, e às alterações hemodinâmicas

decorrentes das cardiopatias congênitas de outro, no que diz respeito a alterações inflamatórias e de resposta imune, existe ainda controvérsia. A associação com a síndrome de Down parece mais consistente, conforme exposto (113,116). Por outro lado, estudos recentes contestam a existência de relação entre resposta inflamatória e hemodinâmica pulmonar em portadores de cardiopatias congênitas (117). Em nosso grupo, uma sequência de estudos realizados na população pediátrica, até a idade de 3 anos, aponta para nítidas associações entre níveis circulantes de marcadores inflamatórios e padrões clínicos e hemodinâmicos relacionados a *shunts* cardíacos congênitos (4,5,118). Ressalta-se que estes estudos foram conduzidos com análise de grande número de mediadores de inflamação. Estes aspectos serão retomados no presente estudo.

O esquema representado na Figura 2 ilustra, de maneira resumida, os múltiplos fatores que concorreriam para uma maior precocidade e gravidade das alterações vasculares pulmonares em portadores da síndrome de Down. Estes são alguns elementos que têm sido considerados para explicar as oscilações hemodinâmicas e as dificuldades de manejo dos pacientes sindrômicos no contexto do tratamento cirúrgico. Entretanto, enquanto alguns pacientes experimentam evolução conturbada, exigindo supervisão e estratégias de tratamento muito diferenciadas, outros têm curso pós-operatório com impressionante estabilidade. Neste estudo, partiu-se do pressuposto de que os indivíduos portadores da trissomia 21 não podem ser vistos como uma população homogênea em termos de comportamento pós-operatório da circulação pulmonar e sistêmica. A gama de fatores perioperatórios com potencial impacto direto ou indireto sobre o comportamento hemodinâmico torna

difícil prever o curso evolutivo antes da operação cardíaca, apesar de amplo cuidado diagnóstico envolvendo procedimentos não invasivos e por vezes invasivos. Neste sentido, passamos a trabalhar com a hipótese de que as subpopulações da síndrome de Down poderiam ser melhor caracterizadas quanto a riscos e evolução, se individualizadas, sob o ponto de vista hemodinâmico, imediatamente após o fechamento das comunicações cardíacas, eliminando-se, desta forma, pelo menos um importante elemento de confusão, qual seja, a influência da circulação sistêmica e das condições de fluxo sobre a vasculatura pulmonar. A proposta do estudo foi analisar pacientes sindrômicos sob a perspectiva de uma nova situação de acomodação vascular pulmonar, em que pesem os influenciadores perioperatórios conforme mencionado.



Figura 2. Principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar em crianças com síndrome de Down.

2.4. Outros fatores de risco

Além da síndrome de Down, outros elementos são considerados predisponentes de complicações graves no período pós-operatório de cirurgia cardíaca como a idade, tipo de anomalia cardíaca e fatores genéticos (49,119). A idade, demonstrou ser um fator de risco para a persistência da hipertensão pulmonar após o reparo da anomalia cardíaca, sobretudo em pacientes operados após os dois anos de vida (120). Estudos anteriores, realizados décadas atrás, apontaram que pacientes submetidos à correção da anomalia cardíaca antes de um ano de vida, em particular, abaixo dos nove meses, evoluíram com parâmetros da resistência vascular pulmonar dentro da normalidade um ano após o reparo cirúrgico, a despeito das anormalidades vasculares encontradas em biópsias pulmonares (3,121). Entretanto, crianças submetidas ao tratamento cirúrgico acima de dois anos de idade, sobretudo com vasculopatia pulmonar avançada, persistiram com alterações hemodinâmicas pulmonares (HAP residual) (3).

Em relação ao tipo de anomalia cardíaca, classicamente o tronco arterial comum e a transposição das grandes artérias, principalmente quando associada com a comunicação interventricular, costumam cursar com alterações vasculares pulmonares graves (122). Da mesma forma, anomalias como a janela aorto-pulmonar e lesões obstrutivas do coração esquerdo, se não tratadas precocemente, cursam com o desenvolvimento rápido da doença vascular pulmonar (123,124). Em indivíduos com grandes comunicações interventriculares ou amplo canal arterial, a incidência de hipertensão pulmonar é 50% a 70% (30,52,108) O defeito septal atrioventricular total, caracterizado

pela ampla comunicação entre as quatro câmaras cardíacas, ocasiona anormalidades hemodinâmicas mais acentuadas em relação a defeitos septais simples (82,96).

Finalmente, em relação aos fatores genéticos, polimorfismos têm sido associados ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar tanto em crianças com anomalias cardíacas congênitas submetidas ao tratamento cirúrgico, como em hipertensão pulmonar neonatal (125). Um deles é o polimorfismo funcional da enzima mitocondrial carbamil-fosfato sintetase I (CPSI) que se refere à transverso de nucleotídeos C para A no exon 36 do gene que codifica a CPSI, resultando na substituição do aminoácido treonina por asparagina na posição 1405 (polimorfismo T1405N) (125,126). A CPSI catalisa a primeira etapa do ciclo hepático da ureia, em que a arginina, o principal substrato para a produção de óxido nítrico, é sintetizada (125). Neonatos com o genótipo AA mostraram ter níveis circulantes mais altos de metabólitos de arginina e óxido nítrico (126). Em contraste com os indivíduos com alelos C, os recém-nascidos com pelo menos uma cópia do alelo A (variante asparagina do polimorfismo T1405N) foram menos propensos a desenvolver hipertensão pulmonar neonatal (125). O polimorfismo da enzima óxido nítrico sintetase do tipo endotelial, implicando também na troca de aminoácido, ácido glutâmico por asparagina (polimorfismo Glu298Asp), desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças vasculares associadas à disfunção endotelial (127). Indivíduos com fenótipo Glu298Glu têm maior tendência a apresentar níveis elevados de pressão da artéria pulmonar, em cirurgia cardíaca, após a retirada da circulação extracorpórea (128). Estudos sugerem que estes polimorfismos poderiam ser

usados como marcadores genéticos para a predição do desenvolvimento de hipertensão pulmonar após o reparo cirúrgico (127,128).

2.5. Fatores desencadeantes: a reação inflamatória após a circulação extracorpórea

Diversos fatores têm sido apontados como fatores desencadeantes da instabilidade do tônus vascular pulmonar com vasoconstrição após o momento cirúrgico. Citam-se a disfunção endotelial e microvascular com desequilíbrio na produção de vasodilatadores e vasoconstritores, a hipóxia, a acidose e a hipercapnia, e a reação inflamatória sistêmica sobretudo em cirurgias com uso da circulação extracorpórea (CEC) (5,129).

Durante o uso da circulação extracorpórea, ocorrem eventos que são capazes de deflagrar reação inflamatória sistêmica, com potencial disfunção de múltiplos órgãos. Entre estes eventos, pode-se citar: 1) a ativação celular devido ao contato do sangue com superfícies artificiais; 2) estresse por atrito (*shear*); 3) isquemia e reperfusão tissular; 4) hipotensão; 5) perfusão com fluxo não pulsátil; 6) hemodiluição; 7) uso de hemoderivados; 8) administração de heparina e protamina; 9) exposição à temperaturas não fisiológicas (incluindo hipotermia) (130,131). Estes eventos são capazes de induzir anormalidades em sistemas e elementos presentes em circulação como os componentes do complemento, de coagulação e fibrinólise, cininas, células e mediadores inflamatórios, plaquetas e endotélio (132). Como resultado, moléculas são produzidas, ativadas e liberadas como espécies reativas de oxigênio, produtos do metabolismo do ácido araquidônico, enzimas proteolíticas, citocinas e quimiocinas, além de outros

agentes vasoativos (133,134). Acrescente-se toda a gama de insultos biológicos decorrentes da endotoxemia (135). O esquema apresentado na Figura 3, sumariza os principais fatores envolvidos na resposta inflamatória que se segue à circulação extracorpórea, com potencial impacto sobre o tônus vascular tanto na circulação pulmonar como na sistêmica (136). Revisões pormenorizadas estão disponíveis com foco na população pediátrica, procurando expor o que tem sido investigado, por exemplo, em relação ao sistema do complemento, produção de cininas, tromboxane, prostaglandinas e leucotrienos, além do comportamento de citocinas pró e anti-inflamatórias, produtos de liberação plaquetária, sem deixar de lado a trombina como elemento central em inflamação e trombose (137–139). Por exemplo, a ativação de polimorfonucleares neutrófilos tem sido amplamente estudada, tendo sido caracterizada a serino-protease elastase (neutrofílica) como indutora da perda de integridade da membrana alvéolo-capilar pulmonar (140–142).

Como resultado da reação inflamatória global, alterações em diferentes órgãos e sistemas têm sido descritas, incluindo a disfunção cardiopulmonar, a renal, a hepática e a cerebral (143,144). A resposta inflamatória, por outro lado, cursa com gasto energético adicional (145). Além disso, não existe paralelismo entre reação inflamatória e resistência antimicrobiana. Sabe-se que transitoriamente, a resposta imune encontra-se comprometida após a cirurgia cardíaca pediátrica (146–148). Com relação especificamente aos pulmões, os mesmos são, a um só tempo, sítio de produção e alvo de ação de mediadores inflamatórios (149). A lesão pulmonar decorrente do uso da circulação extracorpórea resulta em aumento da permeabilidade alvéolo-capilar com edema intersticial e eventualmente alveolar, redução na complacência e na

capacidade residual funcional, aumento na resistência vascular e aparecimento de áreas de *shunts* com desequilíbrio entre ventilação e perfusão (149–151).

No contexto pediátrico, os efeitos da circulação extracorpórea sobre o tecido pulmonar têm sido amplamente estudados tanto no cenário clínico como em modelos experimentais (152,153). Estudos têm sido desenvolvidos no sentido de identificar mecanismos moleculares envolvidos na lesão pulmonar. Por exemplo, produtos de oxidação lipídica têm sido utilizados como marcadores de estresse oxidativo, correlacionando-se a eventos lesionais (154,155). Alterações alvéolo-capilares têm sido relacionadas à expressão local de “micro RNAs” (miRNA) em situações de imaturidade pulmonar (156).

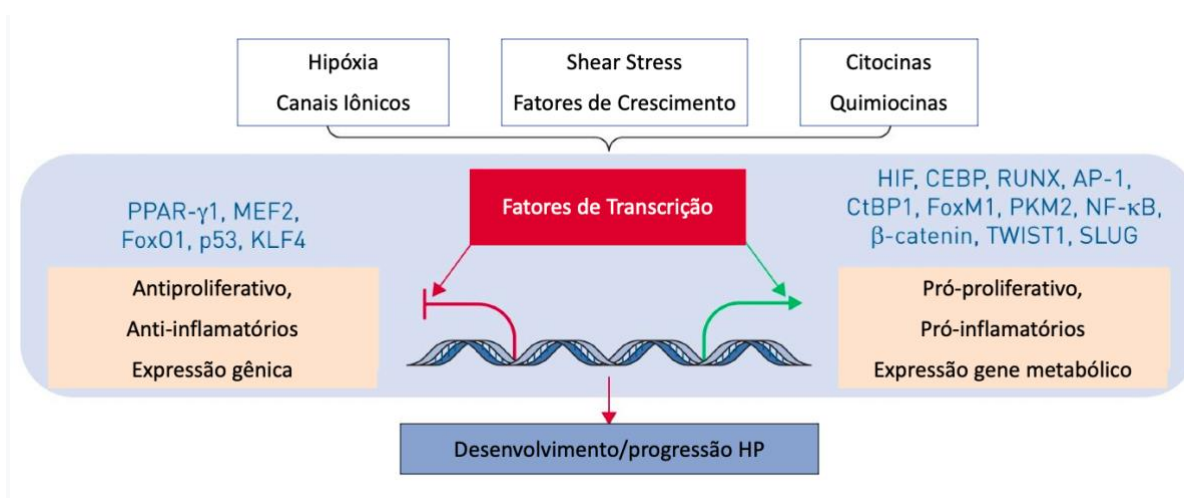


Figura 3. Fatores de transcrição, epigenéticos e metabólicos decorrentes do uso da circulação extracorpórea que podem levar ao remodelamento vascular pulmonar. Esquema modificado a partir de Humbert M et al91.

Em sua maioria, os estudos têm procurado explorar a lesão tecidual em diversos órgãos, seus mediadores e seus marcadores. A literatura é relativamente escassa no que diz respeito aos efeitos da resposta inflamatória sistêmica sobre o tônus vascular pulmonar no período pós-operatório da cirurgia

cardíaca pediátrica. Alguns fatores com significativo impacto sobre a circulação pulmonar, neste período, são bem conhecidos como a hipóxia e as alterações de pH e pCO₂ (157). Não há estudos com foco específico na análise comparativa entre portadores e não portadores da síndrome de Down no que diz respeito à hemodinâmica pós-operatória e sua reação com elementos de resposta inflamatória. São evidentes os potenciais benefícios deste tipo de investigação em relação ao manejo destes pacientes no contexto do tratamento intensivo pós-cirúrgico. Em nosso grupo, estudos recentes apontam para a participação da inflamação após a circulação extracorpórea nos transtornos hemodinâmicos pós-operatórios (5). No presente estudo, pretende-se explorar melhor a relação entre síndrome de Down, resposta inflamatória sistêmica e vasoconstrição pulmonar no período pós-operatório imediato. A hipótese a ser explorada é aquela em que a trissomia 21 apareceria como elemento de predisposição e a reação inflamatória após a circulação extracorpórea como fator desencadeante. De que maneira estes fatores concorreriam (de forma combinada) para as instabilidades hemodinâmicas pós-operatórias?

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

Analisar o comportamento hemodinâmico pós-operatório (pulmonar e sistêmico) em portadores da síndrome de Down submetidos ao tratamento cirúrgico de defeitos septais cardíacos, comparativamente a indivíduos não sindrômicos.

3.1.1 Hipótese

Pacientes sindrômicos apresentam maior tendência a comportamento hipertensivo da circulação pulmonar em relação aos não sindrômicos.

3.1.2 Desfecho

Pressão arterial pulmonar aferida por medida direta (invasiva) no período pós-operatório de cirurgia cardíaca.

3.1.3 Medidas do desfecho

- Curvas pressóricas na Unidade de Tratamento Intensivo pós-operatório (primeiras 12 horas).
- Razão pressão média arterial pulmonar/ pressão média arterial sistêmica (parâmetro PSAP/PAS).

3.2 Objetivos secundários

3.2.1 Identificar preditores de alterações hemodinâmicas e clínicas pós-operatórias.

3.2.2 Analisar o papel da resposta inflamatória sistêmica.

3.2.3 Identificar preditores de hemodinâmica pulmonar persistentemente alterada após a alta hospitalar.

3.3 Cálculo amostral

Ferramenta estatística visando ao cumprimento do objetivo principal: modelo linear geral/ teste “t”.

- Variável em análise: razão pressão média arterial pulmonar/ pressão média arterial sistêmica (PAP/PAS).
- Média esperada no grupo síndrome de Down: 0,43.
- Média esperada no grupo não sindrômico: 0,37.
- Diferença: 0,06.
- Diferença padronizada: 0,67 DP.
- Nível de significância: 0,05.
- Poder: 0,80.
- Número total de casos: 58.
- Poder real: 0,8058963.

4. Métodos

4.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte, prospectivo, com desenho caráter longitudinal em curto prazo, envolvendo a comparação entre grupos. Os participantes são crianças submetidas ao tratamento cirúrgico de cardiopatias congênitas e observadas durante o período de internação.

4.2 Casuística

Foram incluídos lactentes e crianças com idade de até 3 anos, considerados aptos para o tratamento cirúrgico de defeitos septais cardíacos na Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram incorporados ao estudo de forma consecutiva, satisfeitos os critérios de inclusão e mediante concordância por parte dos pais ou responsáveis em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (4780/18/131), sem suporte financeiro.

4.3 Critérios de inclusão

- Coração com fisiologia biventricular;
- Comunicações amplas (ditas não restritivas) entre câmaras cardíacas e/ou grandes artérias na ausência de lesões obstrutivas ao fluxo pulmonar, com elementos de história clínica e exame físico, assim como exames subsidiários básicos (radiografia de tórax, eletrocardiograma) apontando na direção de aumento de fluxo sanguíneo no território pulmonar na pequena circulação (hipertensão pulmonar);
- Presença de pelo menos um dos elementos seguintes, indicando relevância da alteração hemodinâmica: a) dispneia com sinais clínicos e radiográficos de congestão pulmonar e aumento cardíaco; b) *shunt* sanguíneo bidirecional através das comunicações cardíacas, compatível com elevação de pressões em câmaras direitas; c) saturação periférica de oxigênio inferior a 93% de forma transitória ou sustentada;
- Elementos de ecocardiografia transtorácica sugestivos de cardiopatia com repercussão significativa sobre a circulação pulmonar: a) pressão sistólica arterial superior a 40 mmHg quando for possível sua aferição; b) gradiente pouco expressivo através dos defeitos septais, comprovando seu caráter não restritivo; c) aumento de câmaras cardíacas esquerdas, compatível com o incremento no retorno venoso pulmonar.

4.4 Critérios de não inclusão

- Idade inferior a um mês (recém-nascidos);
- Presença de síndromes exceto a síndrome de Down;
- Presença de comorbidade relevante ou condição pediátrica desfavorável, com internação em unidade hospitalar ou intensiva;
- Corações com fisiologia univentricular, ou anomalias complexas sem a perspectiva de reparo cirúrgico completo (alta probabilidade de alterações anatômicas e hemodinâmicas residuais significantes);
- Pacientes fora de perspectiva de tratamento cirúrgico por quaisquer razões;
- História clínica recente de processos inflamatórios ou infecciosos, sobretudo acometendo vias aéreas;

4.5 Critérios de exclusão

- Intercorrências pediátricas de natureza diversa, sobretudo infecciosas, que dificultem ou impeçam a progressão para o tratamento cirúrgico após a inclusão;
- Não uso da circulação extracorpórea por quaisquer razões, por exemplo, decisão por procedimento paliativo no curso da operação;
- Perda ou retirada de cateter arterial sistêmico e/ou pulmonar, por quaisquer razões, nas primeiras 60 horas do período pós-operatório, com impossibilidade de registro pressórico;

- Reoperação ou realização de procedimentos com reconhecida repercussão hemodinâmica, ou potencialmente capazes de ampliar o espectro das reações inflamatórias nas primeiras 60 horas após a cirurgia.

4.6 Dados demográficos e diagnósticos

Todos os pacientes tiveram dados demográficos e antropométricos registrados, assim como diagnóstico anatômico das anomalias cardiovasculares com confirmação ecocardiográfica. Foram computados dados como gênero, idade, peso, altura, presença ou ausência da síndrome de Down. Adicionalmente, também foi computada a saturação periférica de oxigênio, aferida com a criança em posição ortostática, calma, no colo da mãe ou responsável, em mais de uma verificação.

4.7 Dados ecocardiográficos

Além da análise qualitativa das lesões cardiovasculares, magnitude e direção do fluxo sanguíneo através das comunicações, foram feitas medidas ecocardiográficas visando a uma análise não invasiva das alterações hemodinâmicas pulmonares e sua repercussão sobre o coração com o uso da ecocardiografia com Doppler.

Os dados foram obtidos e registrados em duas ocasiões, a saber, como parte da avaliação inicial no período pré-operatório e seis meses após a alta

hospitalar. No período pré-operatório, foi realizada avaliação anatômica e funcional completa. Na análise realizada 6 meses após a alta hospitalar, foi obtida pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) equivalente à pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD).

Os parâmetros relacionados à condição hemodinâmica e funcional cardíaca anterior ao reparo cirúrgico foram:

- PSVD: pressão sistólica em ventrículo direito/artéria pulmonar.
- PMAP: pressão média arterial pulmonar.
- Qp/Qs: razão entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico.
- VTI: integral velocidade-tempo (determinada na via de saída dos ventrículos direito e esquerdo, e em veias pulmonares).
- TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspideo.

4.8 Registros e procedimentos intraoperatórios

Todos os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico corretivo das anomalias cardíacas sendo este realizado sob circulação extracorpórea. Foi utilizado o midazolam como pré-anestésico, em alguns casos específicos. A indução anestésica inalatória foi realizada com sevoflurano, que por ter um baixo coeficiente de participação sangue/gás, proporciona rápido aumento da concentração alveolar durante a indução da anestesia e rápida queda durante a eliminação do agente inalatório. A manutenção anestésica foi

realizada via endovenosa por sevoflurano, cetamina, midazolam, fentanil e pancurônio em todos os casos, conforme protocolo da Instituição.

Para efeito de caracterização hemodinâmica através de medida direta, foram aferidas a pressão arterial pulmonar e a sistêmica (sistólica, diastólica e média), durante o ato operatório, antes e após a circulação extracorpórea. A pressão pulmonar foi aferida através de punção arterial direta. A pressão sistêmica foi obtida por cateter arterial periférico. Com objetivo de registrar parâmetros hemodinâmicos de forma contínua, um cateter foi posicionado em tronco pulmonar após o término da circulação extracorpórea e mantido por 60 horas. A seguir, foi retirado por via percutânea. Ressalte-se que este é um procedimento de rotina para monitoramento hemodinâmico no período pós-operatório de correção de defeitos septais cardíacos, efetuado com objetivo de detecção precoce da hipertensão pulmonar, seu tratamento e prevenção de complicações graves, não configurando ação levada a efeito com objetivo de pesquisa.

Dados adicionais foram computados em relação ao tratamento cirúrgico como o tipo de operação realizada, solução cardioplégica utilizada, tempo de circulação extracorpórea e de anóxia, temperatura mínima durante circulação extracorpórea, temperatura máxima na saída de circulação extracorpórea, uso de hemocomponentes, tempo da ultrafiltração modificada e quantidade de protamina após o término da cirurgia. Foram também anotadas eventuais dificuldades observadas na retirada da circulação extracorpórea, sobretudo ao que diz respeito à hemodinâmica pulmonar, assim como as estratégias terapêuticas adotadas.

4.9 Registros e procedimentos pós-operatórios

Constitui procedimento rotineiro em nosso serviço, no manejo de pacientes sob risco de desenvolver instabilidade hemodinâmica pulmonar (e consequentemente sistêmica), a administração de óxido nítrico (NO) inalado acoplado ao circuito da ventilação mecânica, na concentração de 10 a 20 ppm. Esta conduta foi, portanto, adotada em todos os casos, sem que se configurasse procedimento de pesquisa.

A obtenção de curvas pressóricas pulmonar e sistêmica ao longo das primeiras 12 horas após a operação cardíaca constituiu elemento central para o cumprimento dos objetivos do estudo. Foram computados os valores das pressões sistólica, diastólica e média, da circulação pulmonar e sistêmica, em intervalos de duas horas. A confecção das curvas pressóricas, foi baseada essencialmente nos valores da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e pressão média da artéria sistêmica (PMAS), analisados individualmente. E, sobretudo a variável da razão entre a pressão média da artéria pulmonar/pressão média da artéria sistêmica (PMAP/PMAS) foi utilizada na caracterização dos comportamentos mais hipertensivos pulmonar e não hipertensivo nos grupos considerados no estudo. Além dos níveis tensionais, também foram computados os valores da saturação periférica de oxigênio a cada duas horas nas primeiras 12 horas do período pós-operatório.

Após término do reparo cirúrgico, foram utilizadas drogas vasoativas (milrinone, adrenalina, noradrenalina, dobutamina), administradas com a finalidade de otimização do débito cardíaco e do tônus vascular da circulação sistêmica e pulmonar.

No período pós-operatório imediato (primeiras 24 horas), na unidade de terapia intensiva, todos os pacientes fizeram uso de sedação e analgesia (cetamina, midazolan e fentanil em bomba de infusão contínua, administrados individualmente em associação), conforme rotina da Instituição. Além disso, em momentos específicos que requeriam maiores manipulações como atendimento da fisioterapia, banho no leito, ou períodos de agitação caminhando para rigidez torácica dos pacientes, foi utilizado bolus de sedação (cetamina, e/ou midazolan), associado ao uso de bolus de bloqueador neuromuscular (cisatracúrio ou rocurônio). Foi utilizado óxido nítrico inalatório em 10-20 ppm acoplado ao circuito de ventilação mecânica, como vasodilatador pulmonar seletivo, a fim de melhorar as trocas gasosas através da relação ventilação/perfusão e aumentar o desempenho cardíaco direito. Foram computados o tempo sob ventilação mecânica e uso de oxido nítrico inalados, assim como as causas de uso prolongado do respirador, tempo de permanência sob cuidados intensivos e semi-intensivos e eventual ocorrência de reoperações e desfechos fatais.

4.10 Análise de desfechos

4.10.1 Desfecho principal: curvas de pressão na unidade de cuidados intensivos

Os desfechos do estudo foram de natureza essencialmente hemodinâmica. A proposição inicial foi analisar, comparativamente, entre portadores e não portadores da síndrome de Down, o comportamento das curvas de pressão pulmonar (e sistêmica) durante a fase de monitorização pós-operatória. Para tanto, foram obtidos registros pressóricos diretamente através de cateteres posicionados em artéria pulmonar (durante a cirurgia) e sistêmica periférica. Os registros tiveram início com a chegada do paciente na unidade de terapia intensiva e continuaram de maneira contínua por 12 horas, sendo computados os valores a cada duas horas. As curvas pressóricas foram construídas com as pressões médias pulmonar e sistêmica. Paralelamente, foi computada a razão entre as pressões médias pulmonar e sistêmica (PMAP/PMAS) em cada um dos momentos. A razão PMAP/PMAS foi particularmente analisada nas primeiras seis horas de tratamento intensivo. Experiência recente em nosso grupo, constituindo dados submetidos à publicação, indicou que o comportamento do parâmetro PMAP/PMAS nas primeiras seis horas (média aritmética das primeiras quatro medidas, designada como PAP/PAS_{POI} por expressar a condição pós-operatória imediata) tem significado prognóstico em relação a eventos na unidade pós-operatória nos dias subsequentes. Trata-se de um conjunto de medidas obtidas em situação relativamente distante dos distúrbios volêmicos decorrentes da circulação

extracorpórea, mas onde o paciente ainda se encontra em sedação profunda, sob ventilação mecânica e, portanto, estável sob os pontos de vista hemodinâmico, respiratório e metabólico. No presente estudo, o parâmetro PAP/PAS_{POI} foi aplicado a portadores e não portadores da síndrome de Down para caracterização de subgrupos, que foram até então estudados quanto à hemodinâmica subsequente e resposta inflamatória. Foram os seguintes subgrupos considerados:

- 1) Portadores da síndrome de Down com PAP/PAS_{POI} em nível superior;
- 2) Portadores da síndrome de Down com PAP/PAS_{POI} em nível inferior;
- 3) Não portadores da síndrome de Down com PAP/PAS_{POI} em nível superior;
- 4) Não portadores da síndrome de Down com PAP/PAS_{POI} em nível inferior.

4.10.2 Desfecho secundário: pressão arterial pulmonar seis meses após o tratamento cirúrgico

Para o cumprimento do objetivo secundário, os pacientes foram acompanhados em ambulatório com a finalidade protocolar até seis meses após o tratamento cirúrgico, sendo reavaliados neste momento. Aos seis meses, após a alta hospitalar, foi obtida por metodologia não invasiva, com a ecocardiografia transtorácica, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) correspondente à pressão sistólica no ventricular direito (PSVD), utilizando o mesmo procedimento realizado no período pré-operatório. Os dados foram correlacionados ao comportamento hemodinâmico inicial e a presença ou ausência da síndrome de Down.

4.11 Dados laboratoriais

4.11.1 Coleta de material e estocagem

Para a determinação de marcadores de resposta inflamatória e imune, foram coletadas amostras de sangue venoso em quantidade compatível com a faixa etária (máximo, 4 mL). As amostras foram coletadas em tubo sem adição de anticoagulante. O soro foi então separado mediante centrifugação a 3000 rpm, por 20 minutos. Alíquotas de soro foram preparadas e estocadas a – 80°C até seu uso. Foram realizadas três coletas por paciente: 1) na condição basal, imediatamente antes da operação cardíaca; 2) quatro horas após o término da circulação extracorpórea; 3) 24 horas após o término da circulação extracorpórea.

4.11.2 Mediadores de inflamação

As determinações foram feitas a partir de alíquotas de soro, com a utilização de painel disponível comercialmente: Proteome Profiler – Human Cytokine Array Panel A, R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA. Com uso deste painel, foi realizada a determinação semiquantitativa, a partir de sinal obtido por quimioluminescência, de 36 citocinas, quimiocinas e moléculas relacionadas. O Quadro 2 relaciona os marcadores analisados de acordo com especificações do manual.

Quadro 2. Quadro indicativo das proteínas investigadas no presente estudo

C5/C5a	IL-1 β	IL-13	MCP-1
CD40 Ligand	IL-1ra	IL-16	MIF
G-CSF	IL-2	IL-17	MIP-1 α
GM-CSF	IL-4	IL-17E	MIP-1 β
GRO α	IL-5	IL-23	Serpin E1
I-309	IL-6	IL-27	RANTES
sICAM-1	IL-8	IL-32 α	SDF-1
IFN- γ	IL-10	IP-10	TNF- α
IL-1 α	IL-12p70	I-TAC	sTREM-1

Abreviaturas: com exceção das “IL” (interleucinas), as citocinas envolvidas no estudo são apresentadas conforme a denominação em língua inglesa.

C5/C5a, *Complement component 5/5a*; G-CSF, *Granulocyte-colony stimulating factor*; GM-CSF, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; GRO α , *Growth-related oncogene alpha*; I-309, *Human CC chemokine I-309*; sICAM-1, *Soluble intercellular adhesion molecule 1*; IFN- γ , *Interferon gamma*; IP-10, *Interferon gamma-induced protein 10*; I-TAC, *Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant*; MCP-1, *Monocyte chemoattractant protein-1*; MIF, *Macrophage migration inhibitory factor*; MIP-1 α , *Macrophage inflammatory protein 1 alpha*; MIP-1 β , *Macrophage inflammatory protein 1 beta*; RANTES, *Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*; SDF-1, *Stromal cell-derived factor 1*; TNF- α , *Tumor necrosis factor alpha*; sTREM-1, *Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1*.

4.11.3 Precauções de ordem técnica

Para a determinação das proteínas séricas dispostas em painel, foram tomadas precauções de ordem técnica. Os “kits” comerciais têm sensibilidade para detecção e semiquantificação de várias proteínas. Entretanto, cada um dos “kits” possui quatro membranas (painéis), e recomenda-se que sua utilização

seja apenas para análise comparativa entre elas. Para contornar este problema e viabilizar comparações entre pacientes (entre “kits”), foram usadas três estratégias. A primeira foi a utilização de padrões internos oferecidos pelo próprio “kit”. A segunda foi a colocação de um controle pediátrico lado a lado com cada paciente, no mesmo processamento, isto é, no mesmo “kit”: uma membrana para o controle e três membranas para o paciente, nas condições basal, e 4hs e 24hs após a cirurgia. A terceira e mais importante estratégia foi a utilização de dados de referência do próprio laboratório. Neste caso, utilizamos dados de pacientes e controles pediátricos, armazenados em nosso banco, e relativos ao processamento de 20 “kits” do mesmo fabricante. A título de ilustração, a análise de um dos pacientes do projeto atual encontra-se pormenorizada na Figura 4.

Resultados de 20 "kits" anteriormente processados no laboratório (valores médios)				"Kit" atual, representativo				
Controles		Pacientes		Controle	Paciente			
					C.basal	4hs	24hs	
CS/CSa	1798.43	CS/CSa	2331.74	CS/CSa	1502.018983	6236.438996	5217.468283	7244.21333
CD40L	2968.006	CD40L	2799.782	CD40L/TNFSF5	4383.250688	6270.516892	980.9721371	2612.305203
G_CSF	214.0469	G_CSF	227.1485	G_CSF	241.0271967	691.3144408	1221.957987	682.4863398
GM_CSF	139.3496	GM_CSF	166.2713	GM_CSF	138.0271189	341.533551	298.0955288	137.6375884
GRDa	2059.375	GRDa	2177.653	CXCL1/GRD alpha	1312.031193	1203.648156	1037.575742	1257.789364
I_309	170.2134	I_309	207.8896	CCL1/I_309	658.67113	988.0700217	1026.861584	641.3086604
sICAM_1	45702.07	sICAM_1	48779.19	ICAM_1/CD54	3865.28176	39464.6711	35337.07136	43698.1428
IFN_g	188.1375	IFN_g	338.0368	IFN gamma	199.9082595	163.0922678	279.6874045	218.4593591
IL_1a	140.0287	IL_1a	133.2167	IL_1 alpha	388.3967182	621.4500896	400.3790469	352.6042701
IL_1b	199.1624	IL_1b	217.0935	IL_1 beta	327.0756629	88.88584541	388.1789453	252.7604291
IL_1ra	1742.087	IL_1ra	1561.474	IL_1 m	1852.3248	2521.68538	17135.16985	4673.69478
IL_2	102.1023	IL_2	103.9216	IL_2	361.99563	343.5777697	365.8614396	40.26253804
IL_4	110.8349	IL_4	86.13202	IL_4	238.6601633	343.3037336	221.3033029	128.3942341
IL_5	96.68082	IL_5	77.48597	IL_5	60.66426128	85.11666342	153.2908371	282.9771414
IL_6	249.6111	IL_6	291.1459	IL_6	608.008114	134.4174722	649.3459973	896.6165188
IL_8	94.10035	IL_8	90.32694	IL_8	239.744008	155.0138915	726.8460484	627.9836205
IL_10	91.76122	IL_10	112.9099	IL10	239.005674	281.8741269	539.4280473	258.8328807
IL_12p70	137.274	IL_12p70	133.1041	IL_12p70	377.462195	120.6930521	235.5241199	363.3249118
IL_13	560.0238	IL_13	560.867	IL_13	1086.593447	1037.915616	1134.765172	806.5480478
IL_16	737.5823	IL_16	833.5696	IL_16	796.3441626	463.5989548	2853.42646	1246.019214
IL_17	66.48578	IL_17	53.62913	IL_17	364.0038628	187.9598609	199.85005	278.0847103
IL17_E	257.3602	IL17_E	214.4333	IL_17E	461.6208963	440.5931954	638.6685616	368.4810666
IL_27	10.63751	IL_27	38.68698	IL_27	412.3957717	365.248855	335.3516252	262.0528582
IL_32a	6.229426	IL_32a	3.016629	IL_32a	138.810644	932.8388816	950.5589345	690.7292369
IP_10	777.6624	IP_10	898.3734	CXCL10/IP_10	670.9713824	786.9392989	3185.952315	792.276730
I_TAC	308.9948	I_TAC	415.0314	CXCL11/TAC	711.4195991	910.5876327	1126.067941	3078.127133
MCP_1	251.2018	MCP_1	210.573	CCL2/MCP_1	661.3654146	855.2403954	811.48499	485.6193448
MIF	5867.032	MIF	7508.989	MIF	630.1339196	4975.020538	9653.523904	6059.934526
Serpina_E1	40957.73	Serpina_E1	46806.81	MIF_1 alpha/beta	320.2150008	544.9008216	635.5124851	522.0334205
RANTES	61220.5	RANTES	69398.47	SerpinaE1/PAI1	49632.00787	49520.44239	51507.83156	40006.9215
SDF_1	278.3835	SDF_1	312.2452	CCL5/RANTES	55106.40597	62672.99148	49528.02989	61343.34470
TNF_a	138.8852	TNF_a	152.6386	SCXCL12/SDF_1	4346.878274	5027.698761	5709.266891	3781.439228
sTREM_1	120.4714	sTREM_1	101.919	TNF_a	220.8622183	173.6830998	119.0875483	157.1626756
				sTREM_1	498.7988498	239.9731501	541.0067626	289.2696487
				IL_18/IL_1F4	1342.252409	1136.636893	10922.07643	8077.135192
				IL_21	630.8983856	511.411621	685.6369228	307.1307708

Figura 4. Exemplo representativo da análise de marcadores (proteínas) solúveis. Para cada um dos "kits" processados, foi necessária uma equiparação a valores de referência do mesmo laboratório. Neste caso, foram utilizados valores de referência relativos a 20 "kits" anteriormente processados, cujos resultados médios são mostrados na tabela à esquerda (normais, coluna à esquerda; pacientes, coluna à direita). À direita, exemplo representativo do processamento de um "kit" no projeto atual. Da esquerda para a direita, controle pediátrico e um paciente nas condições basal, e 4h e 24h após a circulação extracorpórea. Sem esse tipo de equiparação, os resultados se tornam não comparáveis entre indivíduos, uma vez que o painel não foi desenvolvido para comparações entre "kits". Todos os "kits" analisados até o momento foram processados conforme exemplificado acima.

4.12 Etapas cumpridas no estudo

Satisfeitos os critérios de inclusão, pacientes sintomáticos e não sintomáticos foram submetidos à avaliação clínica e ecocardiográfica, sendo estabelecida a indicação cirúrgica e programado o procedimento. A partir de

então, foi coletada amostra de sanguínea para determinação dos marcadores inflamatórios. Durante o procedimento cirúrgico, foram registrados os dados referentes ao uso da circulação extracorpórea e parâmetros hemodinâmicos. Ao ser encaminhado para a unidade de cuidados intensivos, o paciente foi observado com especial atenção nas primeiras 60 horas para registro das pressões média sistêmica e pulmonar, da saturação periférica de oxigênio a cada duas horas. Foi realizada a caracterização, de acordo com o comportamento hemodinâmico pulmonar inicial, comparativamente entre portadores e não portadores da síndrome de Down. Também foram coletados marcadores inflamatórios em dois momentos no período pós-operatório (4 horas e 24 horas) após a circulação extracorpórea. Também foram computados outros dados relevantes como, tempo de uso de ventilação mecânica, óxido nítrico inalatório, permanência na unidade de cuidados intensivos e semi-intensivos até a alta hospitalar. Após seis meses, foi realizado ecocardiograma transtorácico. As etapas cumpridas na execução do protocolo de estudo encontram-se resumidas na Figura 5.

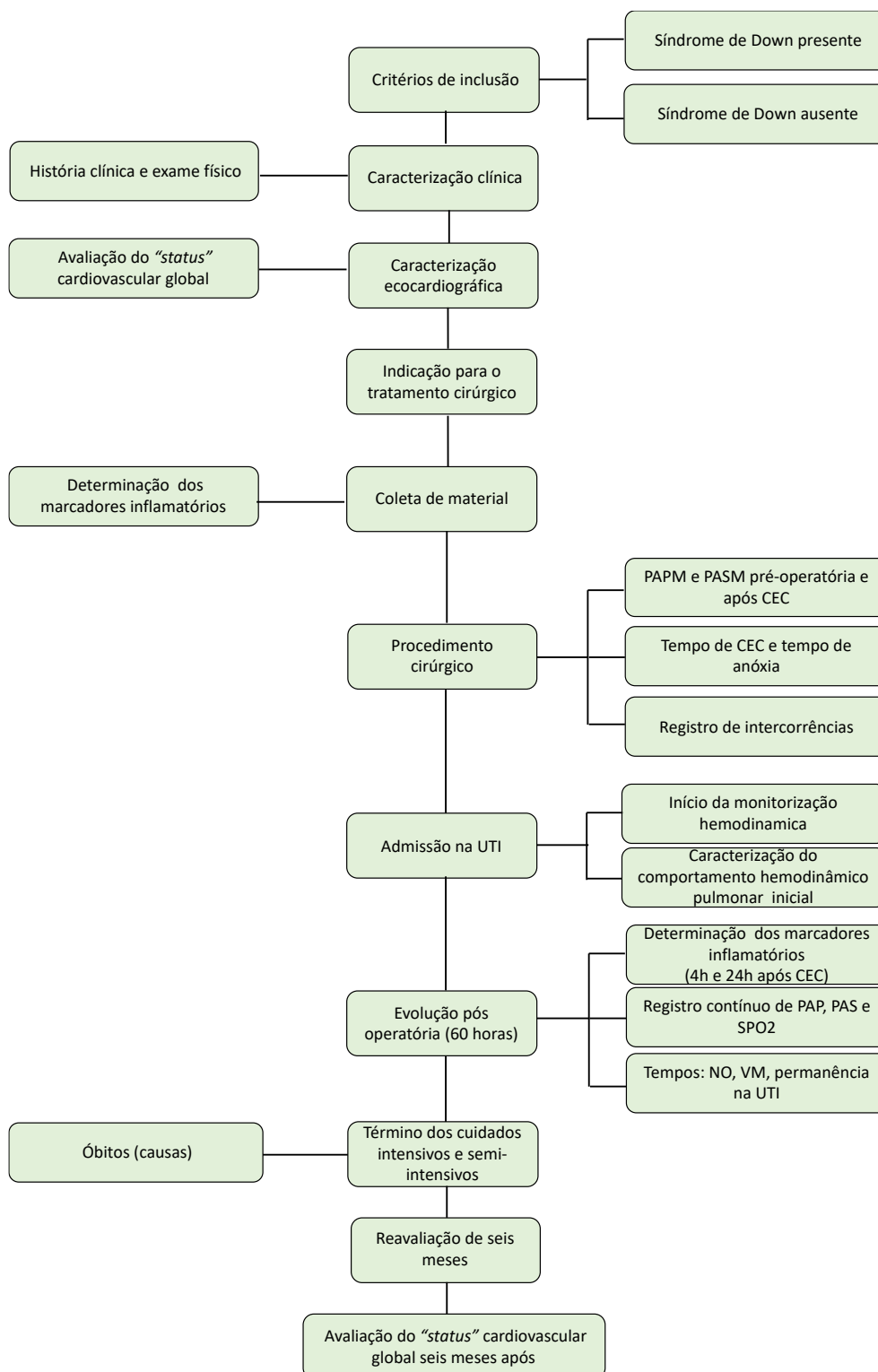


Figura 5. Esquema representativo das etapas consideradas no estudo. CEC (circulação extracorpórea), NO (óxido nítrico), PMAP (pressão média da artéria pulmonar), PASM (pressão média da artéria sistêmica), PAP (pressão arterial pulmonar), PAS (pressão arterial sistêmica), UTI (unidade de terapia intensiva), VM (ventilação mecânica).

5.Resultados

5.1. Aspectos da seleção dos pacientes

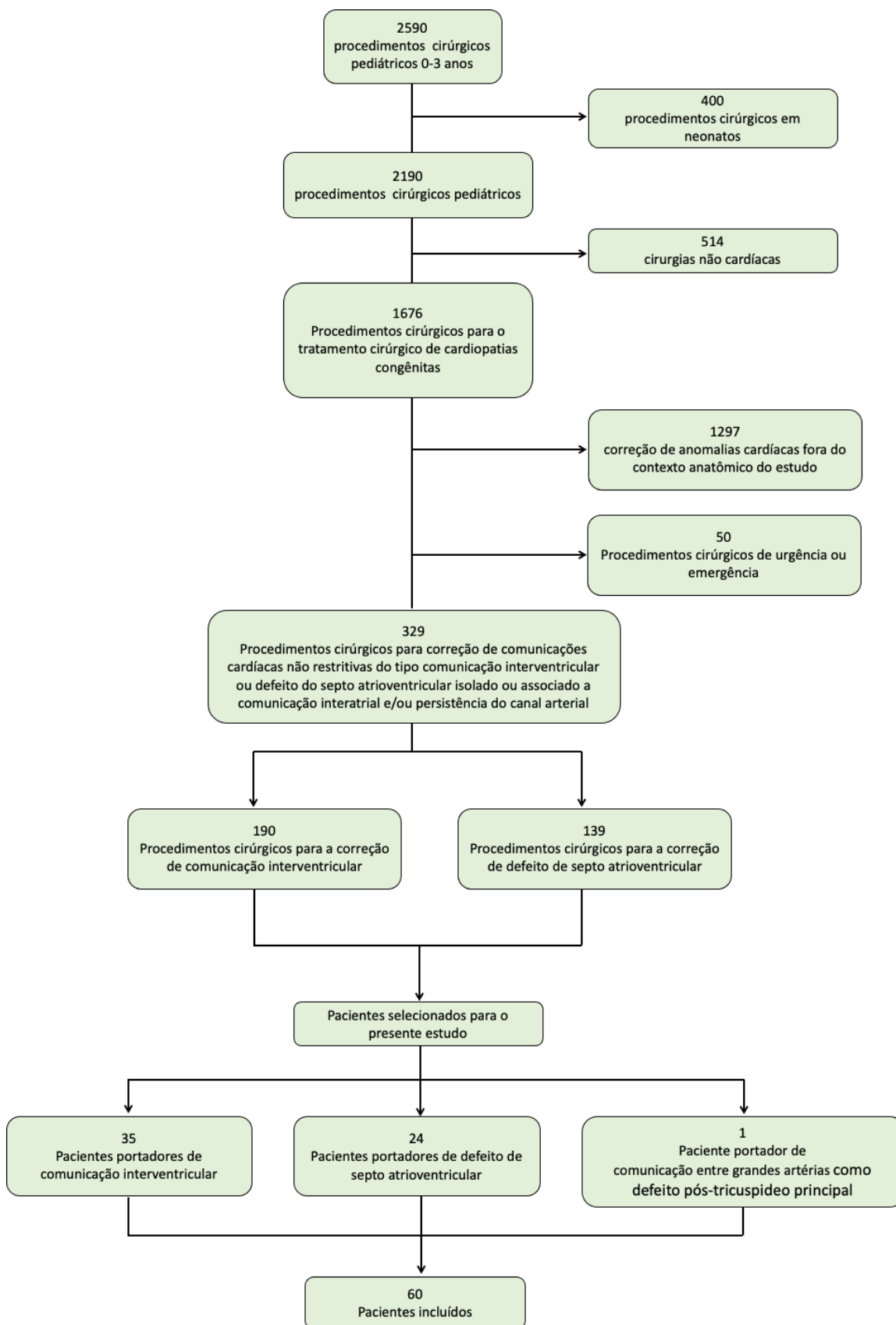


Figura 6. Etapas realizadas para a seleção de pacientes no período de novembro de 2016 a dezembro de 2021.

5.2. Análise descritiva

5.2.1. Dados demográficos, antropométricos e diagnósticos

Os dados individuais estão dispostos no Anexo C. A Tabela 1 contém informações oriundas da casuística como um todo. A casuística constituída pelos 60 pacientes incluídos se caracterizou por alta prevalência de indivíduos com síndrome de Down, que é uma constante em nossa Instituição, não podendo ser diferente quando a entrada dos casos é feita de forma consecutiva. O Anexo C mostra que houve defeitos associados às anomalias de septação mais importantes em vários pacientes. Analisando-se os dados ecocardiográficos juntamente com a saturação periférica de oxigênio, observa-se que 25% dos pacientes apresentaram razão fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico superior a 2,90 e 25% dos indivíduos tiveram saturação acima de 98%, sugerindo um estado hiperdinâmico em nível de circulação pulmonar. Por outro lado, uma quarta parte dos pacientes apresentou saturação inferior a 93% e também 25% dos indivíduos tiveram fluxo pulmonar não superior a 1,73 em relação ao sistêmico, sugerindo elevação mais pronunciada da resistência vascular pulmonar na avaliação pré-operatória não invasiva. Em que pese as dificuldades de interpretação dos níveis pressóricos em artéria pulmonar na presença de comunicações sistêmico-pulmonares amplas (ditas não restritivas), constatou-se que 50% dos pacientes apresentavam valores acima de 78% em relação à circulação sistêmica por medida direta, efetuada no centro cirúrgico, antes da instalação da circulação extracorpórea. A apresentação clínica na maior parte da presente série foi sugestiva da presença de fluxo sanguíneo pulmonar aumentado em alguma medida. De fato, observou-se prejuízo relativo no

Resultados – Análise descritiva

desenvolvimento ponderal, com peso mediano de 6,6 Kg para uma idade mediana de 11 meses. Analisados em conjunto, todos estes dados se alinham com os critérios de inclusão no estudo, onde nenhum paciente com defeito considerado de pequena repercussão clínica foi selecionado.

Tabela 1 – Características gerais dos 60 pacientes incluídos

Variáveis	Mediana (P25-P75)	Limites
Idade, meses	11 (7 – 16)	3 – 35
Gênero, masculino:feminino	28:38	
Peso, Kg	6.6 (5.7 – 7.7)	3.7 – 11.5
Altura, cm	67 (62 – 74)	47 – 88
Síndrome de Down, n (%)	39 (65.0)	
Anomalia cardíaca, n (%)[*]		
A	35 (58.3)	
B	24 (40.0)	
C	1 (1.7)	
Apresentação clínica, n (%)[†]		
A	54 (90.0)	
B	6 (10.0)	
Sat O ₂ , %	96 (93 – 98)	87 – 99
Dados ecocardiográficos		
Pressão sistólica arterial pulmonar, mmHg [‡]	75 (64 – 85)	27 – 115
Pressão média arterial pulmonar, mmHg [§]	47 (33 – 56)	12 – 64
Razão fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico	2.20 (1.73 – 2.90)	0.80 – 4.60
Fluxo venoso pulmonar, VTI _{VP} , cm	21.5 (19.9 – 25.0)	13.2 – 32.1
TAPSE, mm	15 (13 – 17)	10 – 22
Dados hemodinâmicos intra-operatórios pré-CEC		
Pressão média arterial pulmonar, mmHg	32 (28 – 38)	17 – 54
Pressão média arterial sistêmica, mmHg	46 (27 – 75)	39 – 50
Razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica	0.78 (0.63 – 0.88)	0.29 – 1.09

As variáveis numéricas estão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75.

^{*}A, B e C correspondem respectivamente a comunicação interventricular, defeito septal atrioventricular e comunicação entre as grandes artérias como defeito pós-tricuspidé principal.

[†]A e B correspondem respectivamente a circulação pulmonar hiperdinâmica (congestão, insuficiência cardíaca, déficit ponderal importante) e ausência de estado hiperdinâmico (sugerindo, portanto, elevação da resistência vascular pulmonar).

[‡]Estimada através da velocidade do jato de regurgitação tricúspideia (158,159). Análise possível em 34 pacientes.

[§]Estimada a partir do jato de regurgitação pulmonar (160,161). Obtenção possível em 28 casos. CEC, circulação extracorpórea em minutos; Sat O₂, saturação periférica de oxigênio; TAPSE, excursão sistólica do anel tricúspide (medida de função ventricular direita); VTI_{VP}, integral velocidade-tempo do fluxo sanguíneo em veias pulmonares (medida indireta do fluxo pulmonar).

5.2.2. Comparação entre pacientes sindrômicos e não sindrômicos

Ainda com finalidade descritiva, os pacientes portadores da síndrome de Down foram comparados àqueles não sindrômicos em relação a dados de entrada e dados obtidos no centro cirúrgico, porém antes da circulação extracorpórea, portanto, antes do reparo da lesão cardíaca. Os resultados estão dispostos na Tabela 2. Os grupos foram semelhantes em relação à maioria dos dados demográficos e clínicos, notadamente com respeito à idade, havendo diferenças significantes em três aspectos. Na presente casuística, o defeito septal atrioventricular foi identificado apenas em pacientes sindrômicos. Este grupo se caracterizou por níveis significativamente menores de saturação periférica de oxigênio, embora o valor mediano fosse semelhante aos indivíduos não sindrômicos. Pacientes sindrômicos também se caracterizaram por níveis de pressão arterial sistêmica inferiores quando a mesma foi aferida por medida direta, no centro cirúrgico.

Na casuística como um todo, níveis menores de pressão sistêmica influenciaram a saturação de oxigênio no sentido de redução. Esta influência foi pequena, mas significativa sob o ponto de vista estatístico ($R^2 = 0,084$, $p = 0,025$).

Tabela 2 – Análise comparativa entre portadores e não portadores da síndrome de Down na situação pré-operatória

Variáveis	Não síndrômicos (n=21)	Síndrômicos (n=39)	p
Idade, meses	12 (7 – 17)	11 (8 – 15)	0.840
Gênero, masculino:feminino	10:11	12:27	0.312
Peso, Kg	7.3 (5.4 – 8.3)	6.5 (5.8 – 7.1)	0.636
Altura, cm	70 (63 – 75)	65 (62 – 69)	0.195
Anomalia cardíaca, n (%)[*]			
A	21 (100.0)	14 (35.9)	<0.001
B	0 (0.0)	24 (61.5)	
C	0 (0.0)	1 (2.6)	
Apresentação clínica, n (%)[†]			
A	21 (100.0)	33 (84.6)	0.082
B	0 (0.0)	6 (15.4)	
Sat O ₂ , %	97 (96 – 99)	96 (92 – 97)	0.002
Dados ecocardiográficos			
Pressão sistólica arterial pulmonar, mmHg [‡]	70 (60 – 80)	76 (67 – 85)	0.494
Pressão média arterial pulmonar, mmHg [§]	49 (34 – 58)	43 (33 – 51)	0.280
Razão fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico	2.50 (1.80 – 3.35)	2.10 (1.70 – 2.90)	0.267
Fluxo venoso pulmonar, VTI _{VP} , cm	22.0 (20.0 – 24.7)	21.1 (19.0 – 25.3)	0.659
TAPSE, mm	14 (12 – 19)	15 (13 – 17)	0.640
Dados hemodinâmicos intraoperatórios pré-CEC			
Pressão média arterial pulmonar, mmHg	32 (27 – 43)	32 (28 – 37)	0.576
Pressão média arterial sistêmica, mmHg	50 (42 – 57)	41 (38 – 49)	0.007
Razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica	0.70 (0.62 – 0.85)	0.80 (0.63 – 0.89)	0.204

As variáveis numéricas estão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75. Para analisar as variáveis numéricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado, razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

^{*}A, B e C correspondem respectivamente a comunicação interventricular, defeito septal atrioventricular e comunicação entre as grandes artérias como defeito pós-tricuspídeo principal.

[†]A e B correspondem respectivamente a circulação pulmonar hiperdinâmica (congestão, insuficiência cardíaca, déficit ponderal importante) e ausência de estado hiperdinâmico (sugerindo, portanto, elevação da resistência vascular pulmonar).

[‡]Estimada: Análise possível em 28 indivíduos síndrômicos e em seis não síndrômicos.

[§]Estimada: Obtenção possível em 12 indivíduos síndrômicos e em 16 não síndrômicos.

CEC, circulação extracorpórea em minutos; Sat O₂, saturação periférica de oxigênio; TAPSE, excursão sistólica do anel tricuspídeo (medida de função ventricular direita); VTI_{VP}, integral velocidade-tempo do fluxo sanguíneo em veias pulmonares (medida indireta do fluxo pulmonar).

5.2.3. Encaminhamento ao tratamento cirúrgico e procedimentos intraoperatórios

Todos os pacientes foram indicados para o tratamento cirúrgico corretivo das lesões cardíacas. A operação foi realizada em caráter eletivo em todos os casos e sempre sob uso de circulação extracorpórea. Todos os indivíduos foram submetidos à ecocardiografia trans-esofágica ao final da cirurgia, para a verificação do *status* funcional cardíaco e identificação de eventuais lesões residuais de importância. Em situação de excepcionalidade (dois casos), houve necessidade de um segundo período de circulação extracorpórea para o reparo de lesões residuais julgadas relevantes. Assim, o tempo de circulação extracorpórea variou entre 66 e 230 minutos [128 (92 – 153) minutos, mediana e percentis 25 e 75] e o tempo de anóxia entre 45 e 174 minutos [104 (69 – 124) minutos]. Com apenas três exceções, os pacientes receberam concentrado de hemácias para o preenchimento do circuito da circulação extracorpórea, com volume variando entre 9 e 76 mL/Kg [36 (29 – 48) mL/Kg]. O ato cirúrgico foi realizado sob hipotermia moderada de 27,0°C a 34,2°C [30,4 (29,4 – 32,0)°C]. Ao final da circulação extracorpórea, todos os pacientes foram submetidos ao procedimento de ultrafiltração durante dez minutos e receberam protamina para a reversão do efeito da anticoagulação, na dose de 8 a 24 mg/Kg [12 (11 – 15) mg/Kg]. Todos os pacientes passaram a fazer uso de óxido nítrico inalado (20 ppm) a partir da retirada da circulação extracorpórea. A seguir, as medidas de função ventricular direita (FAC, *Fractional Area Change*) e esquerda (fração de ejeção), por meio da ecocardiografia trans-esofágica, resultaram 49% (44% - 56%) e 62% (55% - 65%), respectivamente. Em termos de suporte inotrópico e vasoativo, a partir do final da cirurgia, a associação adrenalina e milrinone foi a situação presente na maioria dos pacientes.

5.2.4. Registros pressóricos intraoperatórios

Pressões arteriais pulmonar e sistêmica foram aferidas no centro cirúrgico antes da instalação da circulação extracorpórea e ao término da mesma. Nesta segunda situação, os registros foram feitos sob uso de óxido nítrico inalado na concentração de 20 ppm. Os resultados estão dispostos na Figura 7. Após a correção da anomalia cardíaca, em relação à situação inicial, observou-se redução significativa na pressão média arterial pulmonar tanto em pacientes sindrômicos como não sindrômicos, com elevação da pressão sistêmica a partir de um nível basal menor neste último grupo. Como resultante final, a razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica diminuiu significativamente em ambos os grupos.

Resultados – Análise descritiva

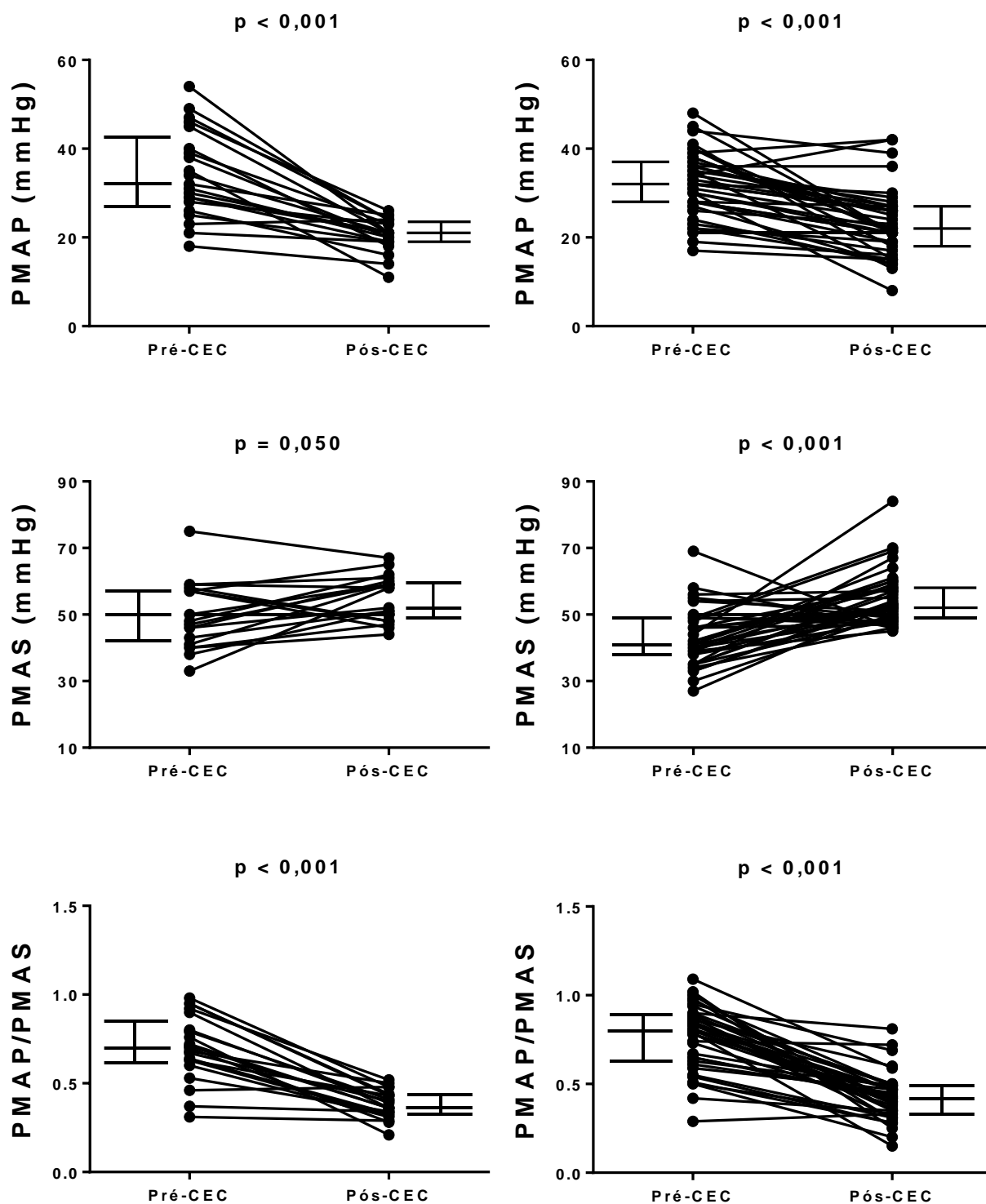


Figura 7. Registros pressóricos intraoperatórios dos 60 pacientes incluídos. À esquerda, estão representados os pacientes não síndrômicos. À direita, os portadores da trissomia 21. Para comparação entre das medidas foi utilizado o teste de Wilcoxon. As informações apresentadas lateralmente correspondem à mediana e percentis 25 e 75. Pressão média arterial pulmonar (PMAP) e sistêmica (PMAS) antes e após a instalação da circulação extracorpórea (CEC).

5.2.5. Período pós-operatório na unidade de tratamento intensivo

5.2.5.1. Monitoramento e dados laboratoriais

Após o ato cirúrgico, os pacientes foram transferidos para a unidade de cuidados intensivos e mantidos inicialmente sob sedação profunda, ventilação mecânica e óxido nítrico inalado na concentração de 20 ppm, além de fármacos inotrópicos e vasoativos de sustentação cardiocirculatória. Neste sentido, todos os pacientes foram mantidos em condições respiratórias circulatórias e metabólicas muito semelhantes durante todo o período pós-operatório imediato. Todos tiveram registros contínuos de pressão arterial sistêmica e pulmonar (acesso invasivo por cateteres), assim como saturação periférica de oxigênio, sendo computados valores obtidos por leituras efetuadas a cada duas horas.

Dados laboratoriais evolutivos do período inicial de tratamento intensivo, assim como informações referentes ao uso de fármacos vasoativos são apresentados na Tabela 3 juntamente com valores iniciais pré-operatórios. São expostos dados tanto de pacientes sindrômicos como não sindrômicos. Em geral, os pacientes com síndrome de Down necessitaram maiores quantidades de inotrópicos e fármacos vasoativos para a manutenção de semelhantes níveis de pressão arterial sistêmica durante o período, quando comparados aos não sindrômicos. Esta observação advém do escore VIS. Com relação aos parâmetros de microcirculação, houve redução progressiva nos níveis de lactato e elevação do bicarbonato em ambos os grupos, sendo que a saturação venosa de oxigênio se manteve estável. O período pós-operatório inicial foi caracterizado por expressiva (significante) redução dos linfócitos circulantes, com elevação no número de polimorfonucleares neutrófilos e

Resultados – Análise descritiva

conseqüentemente, na razão neutrófilos/linfócitos. O número de monócitos em circulação aumentou em ambos os grupos. Houve ainda, redução acentuada no número de plaquetas circulantes (para cerca de 50% em relação à contagem inicial, pré-operatória) com aumento no volume médio das mesmas, sugerindo *turnover* acelerado. A proteína C reativa elevou-se de forma mais acentuada a partir do segundo dia no período pós-operatório, independentemente de quaisquer intercorrências infecciosas.

Tabela 3 – Dados laboratoriais e nível de fármacos inotrópicos e vasoativos no início dos cuidados intensivos pós-operatórios

Variáveis	Período pré-operatório	Período pós-operatório			p
		Logo após a cirurgia	Primeiro dia após a cirurgia	Segundo dia após a cirurgia	
Leucócitos, K/μL					
Síndrome de Down	9.74 (6.47-11.46) ^a	14.37 (11.50-16.94) ^b	15.26 (11.80-18.97) ^b	15.00 (12.70-21.62) ^b	< 0.001
Não síndrômicos	11.27 (9.32-15.38)	13.87 (11.12-17.36)	13.26 (10.41-16.10)	14.58 (10.56-17.05)	0.081
Linfócitos, K/μL					
Síndrome de Down	3.96 (3.21-5.44) ^a	1.32 (0.92-2.01) ^b	1.54 (1.08-1.89) ^b	1.90 (1.28-2.49) ^b	< 0.001
Não síndrômicos	7.90 (5.21-8.74) ^a	2.22 (1.69-2.89) ^b	2.19 (1.90-3.13) ^b	2.73 (2.42-3.61) ^b	< 0.001
Monócitos, K/μL					
Síndrome de Down	0.65 (0.50-0.98) ^a	0.95 (0.61-1.17) ^b	1.30 (0.65-1.69) ^c	1.00 (0.72-1.52) ^{bc}	< 0.001
Não síndrômicos	0.80 (0.58-1.08) ^a	1.25 (1.03-1.86) ^{ab}	1.67 (1.17-2.41) ^b	1.43 (1.03-2.11) ^b	< 0.001
Neutrófilos, K/μL					
S. Down	3.31 (2.05-5.98) ^a	11.83 (8.76-14.15) ^b	12.51 (9.34-15.04) ^b	12.09 (10.02-17.52) ^b	< 0.001
Não síndrômicos	3.27 (2.05-4.46) ^a	10.27 (6.99-11.95) ^b	8.98 (6.03-11.00) ^b	8.45 (6.50-12.20) ^b	< 0.001
Razão Neutrófilos/Linfócitos					
Síndrome de Down	0.70 (0.45-1.39) ^a	8.56 (4.81-13.18) ^b	8.44 (6.00-11.71) ^b	6.67 (4.67-11.13) ^b	< 0.001
Não síndrômicos	0.46 (0.31-0.65) ^a	4.11 (2.70-6.92) ^b	4.00 (2.55-5.07) ^b	3.05 (2.01-4.55) ^b	< 0.001
Plaquetas, K/μL					
Síndrome de Down	302 (259-381) ^a	132 (86-158) ^b	132 (106-155) ^b	120 (103-146) ^b	< 0.001
Não síndrômicos	358 (320-402) ^a	167 (138-205) ^b	160 (116-179) ^b	171 (137-189) ^b	< 0.001
VPM, fL					
Síndrome de Down	9.50 (9.20-10.50) ^{ab}	9.30 (8.80-9.95) ^a	10.20 (9.20-10.70) ^{bd}	10.30 (9.80-11.10) ^{cd}	< 0.001
Não síndrômicos	9.05 (8.43-9.80) ^a	9.20 (8.50-9.95) ^a	9.75 (9.20-10.38) ^c	9.80 (9.23-10.65) ^c	< 0.001
PCR, mg/L					
Síndrome de Down	2.1 (1.0-2.8) ^a	2.9 (2.2-4.4) ^a	68.6 (52.4-79.7) ^b	144.5 (102.1-200.0) ^b	< 0.001
Não síndrômicos	1.3 (1.1-3.9) ^a	2.2 (1.7-3.6) ^a	69.4 (57.0-83.4) ^b	118.9 (88.2-179.6) ^b	< 0.001
Lactato, mg/dL					
Síndrome de Down		21.0 (15.0-31.0) ^a	14.0 (11.0-17.0) ^b	14.0 (12.0-18.0) ^b	< 0.001
Não síndrômicos		18.0 (15.0-22.0) ^a	9.0 (8.0-11.5) ^b	12.0 (10.0-13.0) ^b	< 0.001
Bicarbonato, mmol/L					
Síndrome de Down		22.2 (20.8-23.8) ^a	25.4 (22.9-27.2) ^b	27.0 (25.3-29.7) ^b	< 0.001
Não síndrômicos		22.6 (21.5-24.5) ^a	24.6 (22.6-26.3) ^a	28.1 (24.2-30.6) ^b	0.001
Sat. venosa de O₂, %					
Síndrome de Down		75.2 (67.9-82.7)	73.0 (68.9-79.9)	71.7 (60.7-80.8)	0.388
Não síndrômicos		78.9 (71.1-84.1)	81.6 (71.3-87.5)	76.5 (72.1-82.7)	0.554
VIS					
Síndrome de Down		16 (10-29) ^a	24 (13-45) ^b	25 (13-43) ^b	< 0.001
Não síndrômicos		11 (9-17)	15 (8-25)	12 (9-25)	0.257

Os resultados estão expressos em mediana, percentis 25 e 75.

As diferenças foram analisadas com o uso do teste de Friedman. Valores não compartilhando a mesma letra são significativamente diferentes.

PCR, proteína C reativa; Sat. Venosa de O₂, saturação venosa central de oxigênio; VIS, *Vasoactive Inotropic Score*; VPM, volume plaquetário médio.

Valores de referência fornecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo: Bicarbonato, 20,0 - 24,0 mmol/L; Lactato, 4,0 - 14,0 mg/L; Leucócitos, 6,00 - 15,00 k/μL; Linfócitos, 1,5 - 7,0 k/μL; Monócitos, 0 - 0,8 k/μL; Neutrófilos, 6,00 - 8,00 k/μL; Plaquetas, 150 - 450 k/μL; PCR, <5 mg/L; SvcO₂, 60 - 85%. Razão neutrófilo/ linfócito, 0,78 - 3,53 (162).

5.2.5.2. Dados clínicos

O tempo sob ventilação mecânica variou entre um e 32 dias [7 (6 – 10) dias]. Fatores implicados em períodos prolongados de ventilação mecânica foram o fechamento postergado do esterno, instabilidade hemodinâmica pulmonar e/ou sistêmica, distúrbios respiratórios e ventilatórios de natureza diversa, infecção, intercorrências neurológicas e arritmias cardíacas. Não houve diferença entre indivíduos com a síndrome de Down e não sindrômicos com relação ao tempo de ventilação mecânica [respectivamente, 7 (5 – 10) dias e 7 (6 – 12) dias, $p = 0.785$]. Todos os pacientes foram mantidos sob uso de óxido nítrico inalado durante todo o tempo de ventilação mecânica, exceto aqueles que permaneceram ligados ao ventilador por tempo prolongado em razão de intercorrências não relacionadas à hemodinâmica pulmonar alterada. O período total sob cuidados intensivos e intermediários foi 3 a 59 dias [14 (11 - 19) dias] e o tempo de permanência hospitalar, a partir do ato cirúrgico, nove a 72 dias [26 (21 – 35) dias]. Na unidade de tratamento intensivo, registraram-se dois óbitos por falência de múltiplos órgãos em virtude de complicações infecciosas. Não houve relação primária com transtornos hemodinâmicos pulmonares ou sistêmicos. Ambos os pacientes eram portadores da síndrome de Down.

Durante a permanência sob cuidados intensivos, intercorrências previamente definidas como eventos clínicos e hemodinâmicos relevantes foram computados em 14 pacientes. Tais eventos ocorreram em nove portadores da síndrome de Down (23%) e cinco indivíduos não sindrômicos (24%), não havendo, portanto, diferença ($p = 0.999$). Conforme será visto adiante, a ocorrência dos eventos guardou relação direta com o comportamento hipertensivo da circulação pulmonar logo após o ato cirúrgico. A ocorrência dos

Resultados – Análise descritiva

eventos clínicos e hemodinâmicos resultou em prolongamento da permanência sob ventilação mecânica. O tempo de permanência em pacientes que apresentaram *versus* os que não apresentaram tais eventos foi 14 (10 – 19) dias e 6 (5 – 8) dias respectivamente, $p < 0,001$. Os eventos, conforme definidos, não estiveram presentes nos pacientes que evoluíram para óbito. Para facilidade de apreciação, a Tabela 4 contém dados sobre a duração de períodos específicos, a prevalência de eventos clínicos para os pacientes síndrômicos assim como para os não síndrômicos.

Tabela 4 – Duração de períodos específicos e ocorrência de eventos

Variáveis	Síndrome de Down		p
	Presente (n=39)	Ausente (n=21)	
Tempo sob ventilação mecânica, dias	7 (5 – 10)	7 (6 – 12)	0.785
Tempo sob cuidados intensivos e intermediários, dias	14 (11 – 21)	13 (9 – 16)	0.089
Eventos clínicos e hemodinâmicos relevantes, n (%)	9 (23)	5 (24)	0.999
Tempo de permanência hospitalar a partir da cirurgia, dias	27 (21 – 32)	25 (22 – 37)	0.501

As variáveis numéricas estão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75. Os resultados foram analisados através do teste de Mann-Whitney.

5.3. Análise inferencial

O comportamento hemodinâmico pós-operatório foi analisado comparativamente em pacientes com síndrome de Down e não sindrômicos utilizando-se dois procedimentos. Inicialmente, foi feita uma análise pontual. A seguir, procedeu-se à análise de curvas pressóricas.

5.3.1. Hemodinâmica no início do período pós-operatório: a variável PAP/PAS_{POI}

O primeiro procedimento constituiu em analisar o comportamento hemodinâmico pulmonar (e sistêmico) no início do período de cuidados intensivos, logo após o ato cirúrgico. Para tanto, recorreu-se ao parâmetro razão pressão média arterial pulmonar/pressão média arterial sistêmica pós-operatória inicial (PAP/PAS_{POI}). Este parâmetro tem se mostrado útil em nossas avaliações pós-operatórias, tendo sido testado quanto à sua efetividade em prever eventos futuros segundo publicação recente de nosso grupo (5). Consiste em registrar quatro valores de PAP/PAS , com intervalos de duas horas após a chegada do paciente na unidade de tratamento intensivo, cobrindo, desta forma, as seis primeiras horas de observação. A média aritmética desses quatro valores passa a ser designada como PAP/PAS_{POI} , correspondendo a um único valor para cada paciente. Este parâmetro foi utilizado como variável dependente (resposta) no estudo do comportamento hemodinâmico pós-operatório e seus fatores determinantes, e posteriormente como variável explicativa na predição de

eventos e na evolução após a alta hospitalar. Analisando-se os 60 pacientes como um todo, a variável PAP/PAS_{POI} variou entre 0,19 e 0,74 [0,37 (0,32 – 0,46)] e guardou relação significativa com a razão PAP/PAS computada no centro cirúrgico, logo após a retirada da circulação extracorpórea ($r = 0,67$, $p < 0,001$), confirmando sua consistência em refletir a situação hemodinâmica após o fechamento (correção) das comunicações cardíacas. Neste sentido, a variável PAP/PAS_{POI} foi considerada mais robusta, uma vez que foi obtida a certa distância das instabilidades e correções que incidem logo após a circulação extracorpórea.

5.3.2. A síndrome de Down e outros fatores com possível influência sobre a hemodinâmica pós-operatória

Em análise inicial, pacientes com a síndrome de Down apresentaram valores de PAP/PAS_{POI} superiores em relação aos indivíduos não sindrômicos [respectivamente, 0,40 (0,33 – 0,49) e 0,34 (0,29 – 0,42), $p = 0,005$]. A seguir, procedeu-se à análise não apenas da síndrome de Down, mas dos diversos fatores com possível impacto sobre a hemodinâmica pós-operatória inicial. As tentativas de ajustamento de modelo de regressão logística foram conduzidas trabalhando-se com a variável resposta PAP/PAS_{POI} na forma categórica, adotando-se o valor 0,40 como nível de corte ($> 0,40$ versus $\leq 0,40$), com base em verificações anteriores em nosso grupo de pesquisa (5,163). Os dados obtidos a partir de análise univariada encontram-se dispostos na Tabela 5.

Tabela 5 – Fatores com possível influência sobre o comportamento hemodinâmico pós-operatório

Variáveis	Coeficiente	Razão de chances*	IC (95%)		p
			Limite inferior	Limite superior	
Idade	0.244	1.28	0.81	2.02	0.296
Gênero masculino	-0.454	0.64	0.22	1.86	0.408
Síndrome de Down	0.968	2.62	0.85	8.20	0.095
Peso	-0,024	0.98	0.62	1.54	0.920
Anomalia cardíaca*, DSAV	1.332	3.79	1.28	11.25	0.017
Saturação periférica de O ₂	-0.701	0.50	0.30	0.81	0.005
Razão fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico	-0.112	0.89	0.56	1.42	0.637
Fluxo venoso pulmonar (VTI _{VP})	0.355	1.43	0.90	2.27	0.135
TAPSE	-0.454	0.64	0.39	1.05	0.076
Pressão média arterial pulmonar pré-CEC	0.504	1.66	1.01	2.73	0.048
Pressão média arterial sistêmica pré-CEC	-0.059	0.94	0.59	1.52	0.808
Razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica pré-CEC	0.498	1.65	1.01	2.69	0.047
Tempo de CEC	0.931	2.54	1.45	4.43	0.001

Os dados foram analisados com o uso de regressão logística binária (análise univariada), tendo como variável dependente o parâmetro razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório (PAP/PAS_{POI}) na forma categórica.

*Referente à observação de valores para PAP/PAS_{POI} superiores a 0,40.

Todas as variáveis explicativas numéricas foram analisadas como quartis.

CEC, circulação extracorpórea; DSAV, defeito septal atrioventricular; TAPSE, excursão sistólica do anel tricúspideo (medida de função ventricular direita); VTI_{VP}, integral velocidade-tempo do fluxo sanguíneo em veias pulmonares (medida indireta do fluxo pulmonar).

A análise pormenorizada dos dados da Tabela 5 trouxe informações adicionais. Verificou-se a existência de interação significativa entre variáveis explicativas com valor $p < 0,050$: tipo da anomalia cardíaca com destaque para o defeito septal atrioventricular, saturação periférica de oxigênio pré-operatória, razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica antes da instalação da circulação extracorpórea e duração desta última. Presumivelmente, portadores de defeito septal atrioventricular tenderiam a apresentar menores níveis de saturação periférica de oxigênio no período pré-operatório, apresentariam níveis tensionais arteriais pulmonares mais altos (verificação no início do ato cirúrgico) e necessitariam tempos de circulação extracorpórea mais longos para a correção da anomalia cardíaca, estando todos estes fatores implicados na elevação da pressão pulmonar logo após (PAP/PAS_{POI}). Devido às interações (explicitadas na Tabela 6), a utilização de modelo multivariado para identificar preditores dos níveis de PAP/PAS_{POI} resultaria na eliminação inapropriada de variáveis explicativas. O tempo sob circulação extracorpórea permaneceria no modelo como único preditor. Diante disto, decidiu-se não proceder à análise multivariada, e considerar a anomalia cardíaca (especificamente o defeito septal atrioventricular), a reduzida saturação de oxigênio pré-operatória e o tempo prolongado de circulação extracorpórea como preditores de níveis tensionais arteriais pulmonares mais altos após a cirurgia, com a pressão pulmonar aferida no centro cirúrgico, antes da operação, ocupando o quarto lugar em termos de valor preditivo. A presença da síndrome de Down *per se*, na ausência de outros qualificadores, não constituiu um marcador pré-operatório do comportamento hemodinâmico no período pós-operatório inicial. Retomando a variável resposta PAP/PAS_{POI} em sua forma numérica, a Figura 8 mostra o possível papel dos três

Resultados – Análise inferencial

fatores pré-operatórios considerados não modificáveis (síndrome de Down, natureza do defeito cardíaco e saturação de oxigênio) na determinação do padrão hemodinâmico após a cirurgia. A saturação periférica de oxigênio se impôs como principal preditor.

Tabela 6 – Interação entre preditores do comportamento hemodinâmico pós-operatório

Variáveis	Anomalia cardíaca (DSAV)	Saturação periférica de O ₂	PAP/PAS antes da CEC	Tempo de CEC
Anomalia cardíaca (DSAV)	--	p < 0.001 ^{††}	p = 0.037 [†]	p < 0.001 [†]
Saturação periférica de O ₂	--	--	p = 0.003 ^{††}	p < 0.001 ^{††}
PAP/PAS antes da CEC	--	--	--	p = 0.015 [†]
Tempo de CEC	--	--	--	--

Os valores de “p” foram obtidos com uso do modelo de regressão linear (duas variáveis numéricas) ou modelo linear geral (uma variável categórica), com o procedimento de Box-Cox para transformação da variável dependente nas duas situações.

[†] e ^{††}, respectivamente, associação positiva e negativa.

CEC, circulação extracorpórea; DSAV, defeito septal atrioventricular; PAP/PAS, razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica

Resultados – Análise inferencial

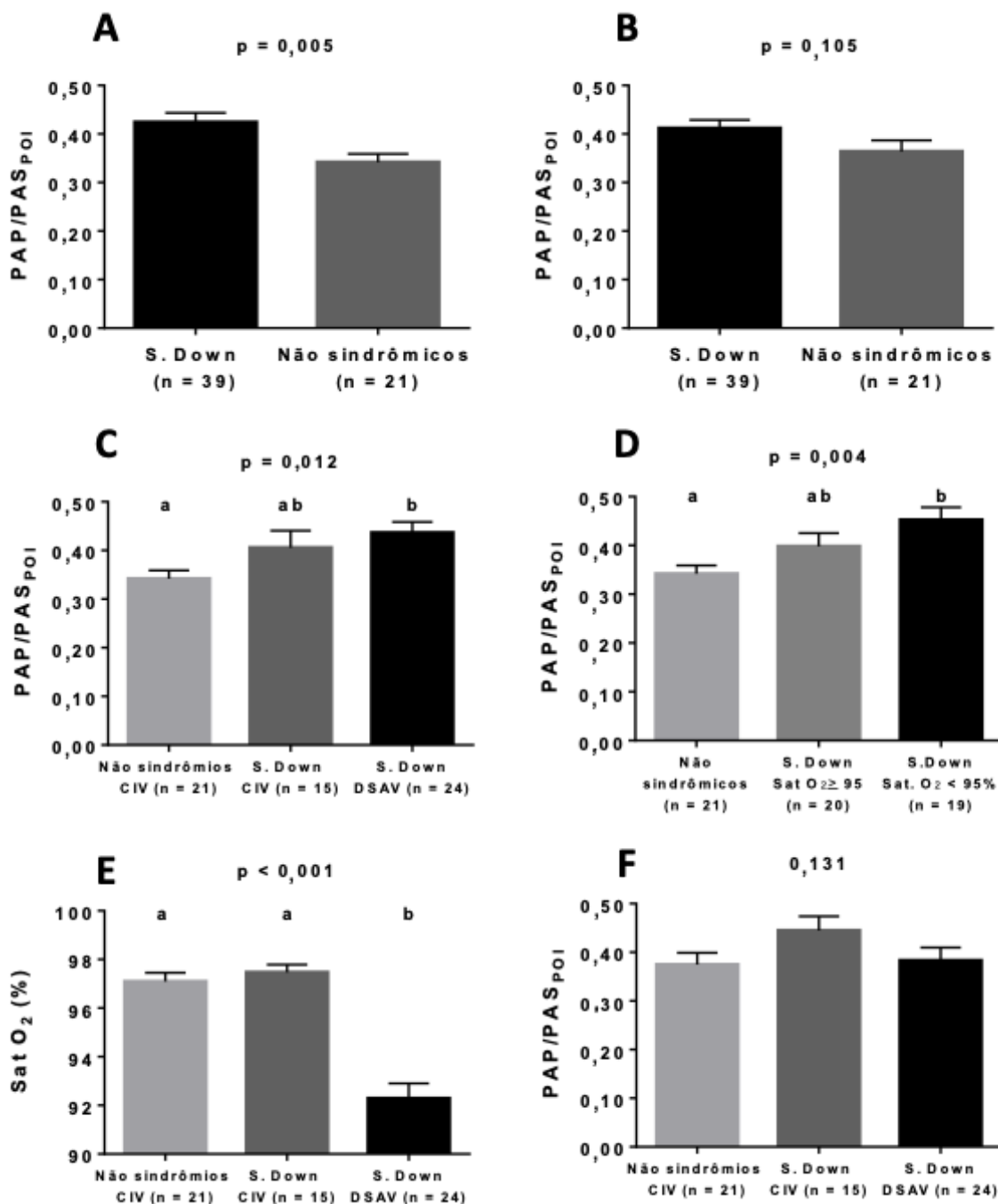


Figura 8. Efeito de fatores pré-operatórios não modificáveis (presença da síndrome de Down, anomalia cardíaca predominante e saturação periférica de oxigênio) sobre a condição hemodinâmica no início do período pós-operatório. A relevância da síndrome de Down ficou condicionada à presença de modificadores: tipo de cardiopatia e saturação de oxigênio.

A, C, D e E, resultados em média e erro padrão. B e F, dados apresentados em média ajustada para a saturação periférica de oxigênio (covariável no modelo) e erro padrão.

CIV, comunicação interventricular; DSAV, defeito septal atrioventricular; PAP/PAS_{POI}, razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório; Sat. O₂, saturação periférica de oxigênio; S. Down, síndrome de Down.

5.3.3. Curvas de pressão arterial e de saturação de oxigênio

O comportamento hemodinâmico pós-operatório também foi estudado através da análise de curvas de pressão arterial, com registros obtidos nas primeiras 12 horas de tratamento intensivo, período em que todos os pacientes ainda se encontravam sob ventilação mecânica e uso de óxido nítrico inalado (20 ppm). Os dados pressóricos, assim como a saturação periférica de oxigênio, computados a cada duas horas, encontram-se ilustrados na Figura 9.

O nível pressórico arterial pulmonar mostrou-se mais elevado nos pacientes sindrômicos em relação aos não sindrômicos, comportamento este de alguma forma relacionado à saturação periférica de oxigênio observada no período pré-operatório, havendo desaparecimento da diferença após ajustamento dos dados para esta covariável (Figura 9, A e B). A pressão sistêmica teve declínio no período ($p < 0,001$), sem diferença entre os grupos (Figura 9, C e D). A situação inferior da curva de saturação de oxigênio pós-operatória nos indivíduos sindrômicos em relação aos não sindrômicos (sem significado estatístico) também esteve relacionada a menores níveis de saturação registrados anteriormente à operação (Figura 9, E e F).

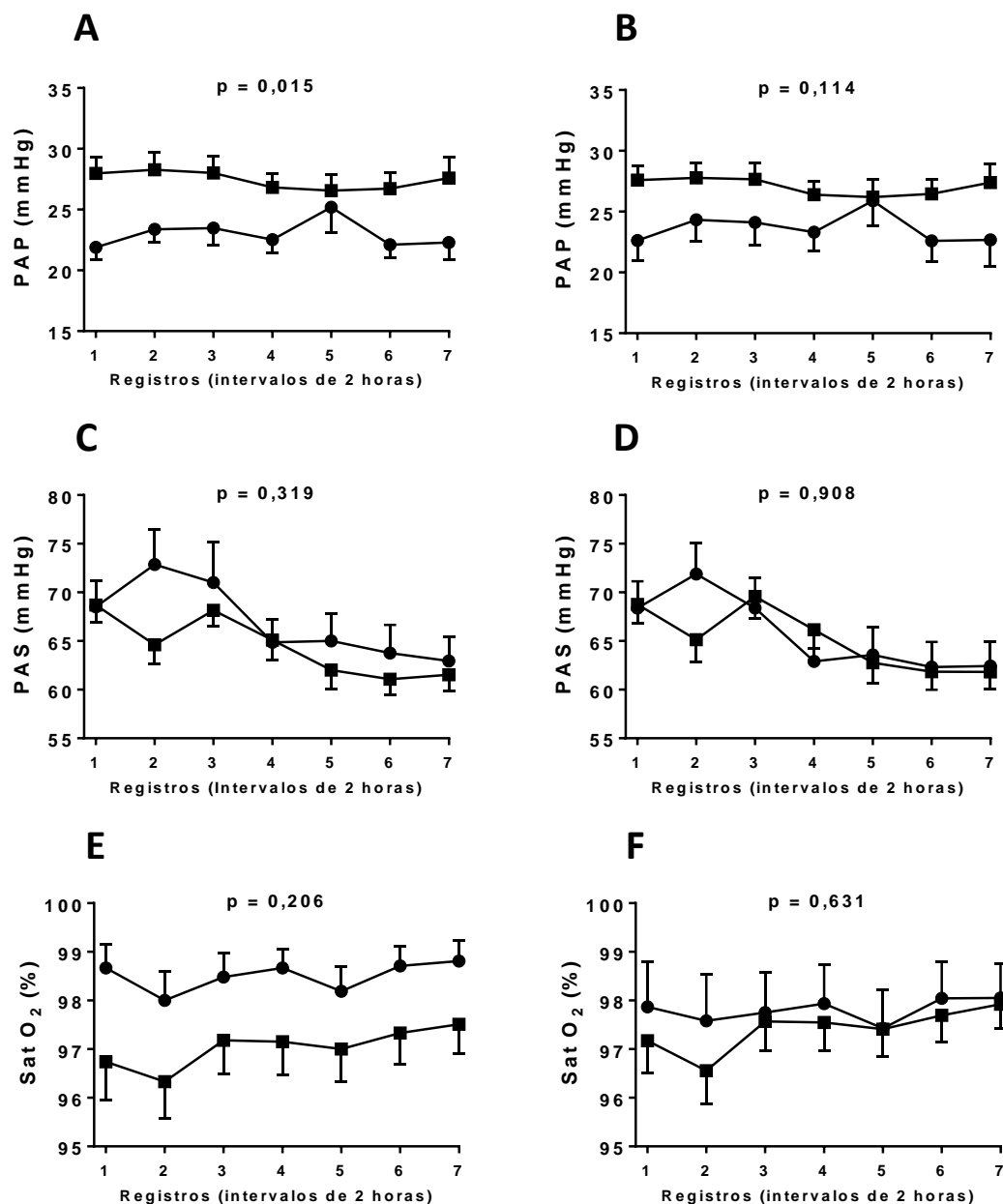


Figura 9. Comportamento da pressão média arterial pulmonar (PAP), pressão média arterial sistêmica (PAS) e saturação periférica de oxigênio (Sat O₂) nas primeiras 12 horas de cuidados intensivos pós-operatórios, segundo a presença (quadrados) ou ausência (círculos) da síndrome de Down. Os resultados foram obtidos sob sedação, ventilação mecânica e uso de óxido nítrico inalado (20 ppm).

Os dados foram analisados com uso do modelo linear geral para medidas repetidas, após transformação da variável dependente mediante procedimento de Box-Cox. Em A, C e E, comportamento das variáveis nos grupos, ao longo de 12 horas de observação. Em B, D e F, análise após ajustamento utilizando-se a saturação de oxigênio basal como covariável no modelo ($p < 0,05$ nos três procedimentos).

5.3.4. Mediadores inflamatórios

Nesta etapa, procurou-se verificar a relação entre níveis circulantes de mediadores inflamatórios e fatores previamente caracterizados (síndrome de Down e saturação periférica de oxigênio), assim como seu comportamento após o uso da circulação extracorpórea, com potencial impacto sobre a situação hemodinâmica pós-operatória. Os níveis pré-operatórios de 36 proteínas inflamatórias são apresentados na Tabela 7 para os grupos de pacientes segundo a presença da síndrome e a saturação de oxigênio, e também para os controles. Em 35 situações (marcadores inflamatórios), não foram observadas diferenças entre os grupos considerados. Entretanto, o nível das frações do complemento C5/C5a foi crescente dos controles para os pacientes não sindrômicos, para os sindrômicos e para os portadores da síndrome com saturação de oxigênio reduzida, sendo neste último grupo superior a 2,5 vezes o valor do primeiro, diferença considerada significativa. A relação entre o nível de saturação de oxigênio e a concentração sérica de C5/C5a encontra-se ilustrada na Figura 10.

Tabela – 7 Níveis séricos pré-operatórios de mediadores inflamatórios em pacientes e controles

Variáveis	Pacientes não síndromicos		Pacientes síndromicos		p
	Controle	S. Down Ausente	Sat. O ₂ ≥ 95	Sat. O ₂ < 95	
C5/C5a, upi	1776.4 (841.5 – 3954.1) ^a	2225.3 (1302.0 – 6005.4) ^{ab}	2841.6 (809.7 – 6089.2) ^{ab}	4643.5 (2455.8 – 8158.8) ^{bc}	0.026
CD40L, upi	5041.7 (2811.5 – 9095.3)	6083.4 (2990.4 – 10032.3)	7304.1 (3446.2 – 13307.4)	5916.3 (3070.3 – 8796.7)	0.584
G-CSF, upi	346.5 (204.0 – 629.3)	447.6 (156.4 – 777.9)	391.1 (244.7 – 815.9)	686.3 (292.2 – 887.9)	0.408
GM-CSF, upi	240.5 (136.1 – 338.7)	345.0 (159.3 – 503.0)	320.6 (164.9 – 466.7)	239.5 (108.5 – 410.6)	0.435
GRO alfa, upi	1927.8 (1384.4 – 3469.1)	2450.6 (1495.0 – 5370.5)	1708.1 (1343.0 – 3406.7)	1946.6 (1203.7 – 2451.3)	0.476
I-309, upi	580.0 (290.5 – 758.4)	434.6 (254.9 – 1658.1)	705.0 (244.9 – 1202.7)	499.9 (195.1 – 1024.7)	0.826
ICAM-1, upi	41741 (34280 – 48948)	40057 (25809 – 43024)	44127 (31423 – 56722)	41689 (36788 – 56720)	0.333
IFN-gama, upi	223.7 (133.3 – 375.7)	319.3 (185.7 – 458.3)	271.5 (203.3 – 378.7)	321.9 (151.9 – 405.5)	0.569
IL-1 alfa, upi	308.0 (196.2 – 562.1)	355.3 (165.4 – 502.0)	394.5 (259.9 – 706.4)	322.8 (181.0 – 668.5)	0.764
IL-1 beta, upi	192.8 (97.5 – 384.3)	219.4 (80.6 – 464.6)	158.7 (124.7 – 465.8)	145.2 (129.3 – 648.2)	0.902
IL-1RA, upi	1582.3 (911.8 – 2293.2)	1902.6 (543.7 – 3069.2)	1222.9 (709.7 – 2515.9)	1556.8 (1055.2 – 2333.7)	0.952
IL-2, upi	230.5 (107.0 – 402.3)	324.9 (113.2 – 494.5)	186.7 (120.1 – 382.2)	193.0 (115.6 – 649.2)	0.878
IL-4, upi	255.8 (168.8 – 370.1)	345.3 (201.3 – 460.9)	308.7 (225.5 – 487.8)	330.8 (122.7 – 821.9)	0.411
IL-5, upi	106.9 (60.5 – 206.8)	160.7 (92.8 – 264.0)	99.4 (61.5 – 160.0)	113.5 (71.6 – 257.4)	0.360
IL-6, upi	405.4 (176.8 – 868.6)	299.5 (181.2 – 493.6)	440.0 (209.5 – 812.5)	262.9 (138.5 – 831.3)	0.501
IL-8, upi	201.5 (136.6 – 396.9)	278.8 (157.8 – 522.0)	254.7 (118.7 – 458.5)	260.8 (130.3 – 427.5)	0.849
IL-10, upi	242.8 (131.2 – 339.7)	263.1 (194.0 – 406.6)	248.1 (163.6 – 326.6)	212.0 (115.7 – 529.2)	0.882
IL-12p70, upi	230.6 (117.8 – 372.7)	315.7 (132.1 – 420.6)	262.7 (176.8 – 396.1)	207.9 (126.1 – 547.4)	0.774
IL-13, upi	552.5 (298.3 – 1036.6)	653.5 (288.1 – 1243.5)	640.4 (298.5 – 1223.5)	525.8 (357.1 – 1092.5)	0.976
IL-16, upi	661.3 (338.9 – 1094.6)	604.9 (260.9 – 1082.7)	567.6 (265.5 – 1541.4)	702.7 (456.0 – 1099.5)	0.940
IL-17, upi	223.0 (113.7 – 383.2)	344.7 (210.6 – 588.7)	274.6 (173.2 – 393.3)	219.7 (125.0 – 789.6)	0.347
IL-17E, upi	314.3 (189.9 – 493.5)	404.2 (169.9 – 691.5)	369.3 (191.6 – 876.6)	349.4 (213.7 – 469.2)	0.571
IL-27, upi	208.0 (126.9 – 378.0)	327.9 (149.3 – 449.0)	273.5 (173.8 – 366.9)	243.7 (137.6 – 440.0)	0.569
IL-32 alfa, upi	470.3 (313.9 – 934.1)	651.6 (284.6 – 1132.8)	485.9 (257.5 – 1045.4)	601.1 (346.3 – 918.1)	0.957
IP-10, upi	646.2 (260.0 – 1091.1)	800.3 (482.3 – 1410.1)	623.0 (472.8 – 1069.3)	786.9 (282.7 – 2088.6)	0.600
I-TAC, upi	443.8 (263.0 – 755.3)	594.1 (285.9 – 1189.1)	620.6 (354.1 – 1005.2)	351.0 (219.7 – 855.3)	0.543
MCP-1, upi	369.3 (266.8 – 653.8)	345.2 (179.9 – 781.4)	491.5 (269.1 – 1097.7)	439.3 (261.6 – 855.2)	0.699
MIF, upi	6359.9 (5780.3 – 6651.1)	5400.0 (3825.4 – 6503.7)	5521.2 (4645.8 – 8880.5)	6296.8 (4765.4 – 7010.6)	0.114
MIP-1 alfa/beta, upi	379.7 (236.1 – 551.9)	555.3 (269.6 – 1085.6)	424.2 (221.3 – 914.4)	544.9 (318.2 – 904.2)	0.334
Serpin E1, upi	44617 (38866 – 49632)	45165 (35446 – 52906)	40539 (34651 – 59425)	47526 (32132 – 62284)	0.957
RANTES, upi	55311 (43257 – 63809)	58334 (45646 – 73418)	62796 (49689 – 73968)	66140 (48193 – 70268)	0.247
SDF-1, upi	4095.2 (3380.5 – 5184.2)	3973.8 (2806.2 – 4847.3)	4694.9 (3639.3 – 5958.2)	4998.1 (3323.2 – 8585.9)	0.195
TNF-alfa, upi	237.7 (135.1 – 440.5)	335.1 (138.0 – 593.7)	305.8 (152.4 – 542.1)	229.5 (91.4 – 804.6)	0.911
sTREM-1, upi	223.0 (132.9 – 481.0)	451.5 (218.6 – 592.7)	276.0 (182.6 – 442.0)	240.0 (104.6 – 610.8)	0.286
IL-18, upi	1091.7 (652.4 – 1763.4)	906.1 (451.0 – 1488.9)	1171.3 (547.3 – 1914.8)	1079.9 (815.7 – 1513.1)	0.624
IL-21, upi	401.0 (213.4 – 612.1)	370.6 (191.3 – 766.9)	401.7 (283.0 – 891.3)	460.2 (260.7 – 664.8)	0.894

As variáveis numéricas estão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75.

As diferenças entre os grupos foram analisadas com uso do teste de Kruskal-Wallis, com procedimentos *post-hoc* para múltiplas comparações, utilizando-se a correção de Bonferroni. Valores não compartilhando a mesma letra são significativamente diferentes.

Sat. O₂, saturação periférica de oxigênio na condição basal; S. Down, síndrome de Down; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

As proteínas inflamatórias são designadas por abreviaturas internacionais que se encontram especificadas na lista de abreviaturas.

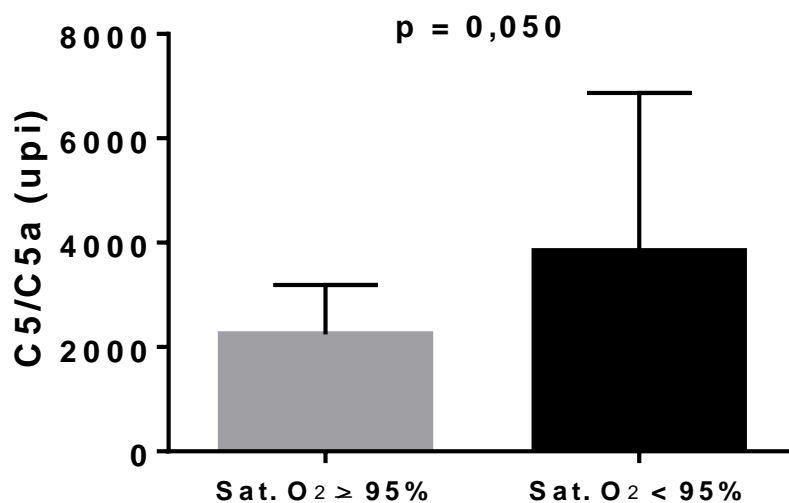
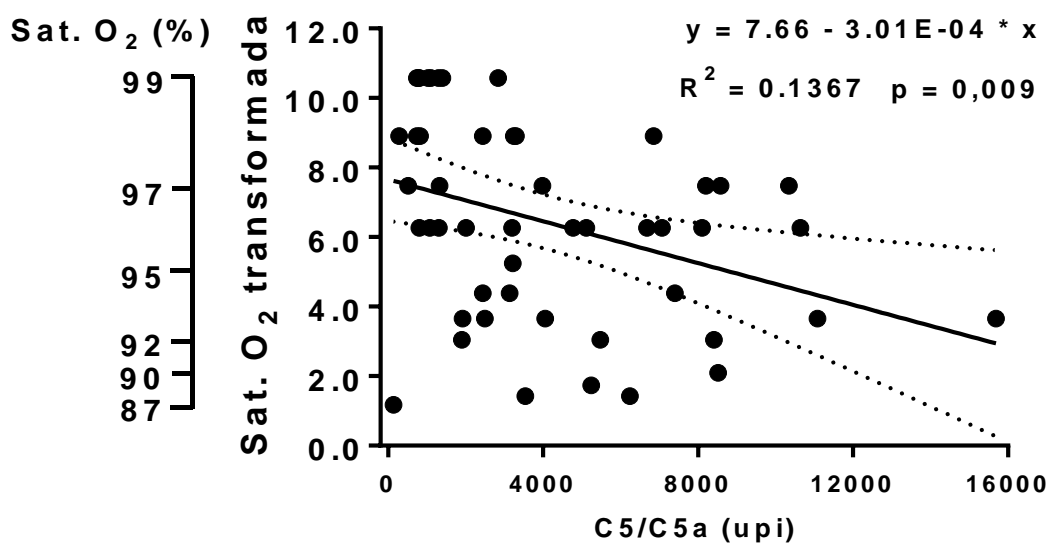
A**B**

Figura 10. Relação entre a concentração sérica das frações C5/C5a do complemento e saturação periférica de oxigênio na situação basal (pré-operatória).

Em A, os dados são apresentados como média geométrica e intervalo de confiança de 95% da mesma. A comparação foi feita com o uso do teste de Mann-Whitney.

Em B, a saturação periférica de oxigênio foi analisada após transformação pelo procedimento de Box-Cox. Os níveis não transformados correspondentes são apresentados.

Sat. O₂, saturação periférica de oxigênio; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

O comportamento dos mediadores inflamatórios estudado logo após e 24 horas após o término da cirurgia, relativamente à situação pré-operatória, está apresentado na Tabela 8. Houve modificação no nível de diversas proteínas, várias com aumento expressivo quatro horas após o término da circulação extracorpórea, declinando a seguir (24 horas). As proteínas G-CSF, IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-16, IP-10, MCP-1 e MIF apresentaram este padrão de comportamento. Outras proteínas apresentaram declínio a partir do ato operatório. Por exemplo, o nível de CD40L diminuiu em parte em decorrência da redução no número de plaquetas circulantes, associação que se mostrou significativa 24 horas após a cirurgia ($R^2 = 0,13$, $p = 0,014$). A diminuição no nível da quimiocina RANTES foi em parte explicada pelo montante de fármacos inotrópicos e vasoativos utilizados, mensurado através do escore VIS ($R^2 = 0,25$, $p < 0,001$ e $R^2 = 0,17$, $p = 0,003$ associando a concentração de RANTES respectivamente 4 horas e 24 horas após a cirurgia ao valor do escore VIS no período pós-operatório imediato). Em suma, a reação inflamatória pós-operatória (pós-circulação extracorpórea) foi caracterizada por modificação significativa nos níveis circulantes de 15 proteínas entre as 36 que foram investigadas.

Tabela 8 – Níveis séricos pré e pós-operatórios de proteínas inflamatórias

Variáveis	Período pré-operatório	Período pós-operatório		p
		4 horas após a CEC	24 horas após a CEC	
C5/C5a, upi	3193.0 (1199.0 – 6766.1)	1795.9 (1073.0 – 3577.8)	2300.8 (1229.5 – 5168.7)	0.150
CD40L, upi	6148.3 (3129.9 – 10662.3) ^a	2474.0 (1263.3 – 4974.8) ^b	3002.9 (1794.8 – 4923.4) ^b	< 0.001
G-CSF, upi	447.6 (264.7 – 813.8) ^a	1222.0 (684.5 – 1989.9) ^b	608.4 (304.1 – 1065.2) ^a	< 0.001
GM-CSF, upi	327.2 (160.6 – 439.6)	278.7 (171.3 – 397.3)	286.0 (155.8 – 440.3)	0.978
GRO alfa, upi	1946.6 (1319.4 – 3249.5) ^a	1301.1 (757.4 – 2134.5) ^b	1054.9 (554.8 – 1655.4) ^b	< 0.001
I-309, upi	504.5 (253.5 – 1157.5)	623.0 (300.1 – 935.1)	438.9 (266.3 – 845.6)	0.247
ICAM-1, upi	41303 (31628 – 52121)	39366 (28739 – 48650)	38907 (29779 – 46140)	0.206
IFN-gama, upi	293.6 (180.1 – 407.0)	285.0 (187.2 – 431.8)	247.8 (150.9 – 393.4)	0.414
IL-1 alfa, upi	364.6 (202.3 – 616.7)	366.0 (227.4 – 726.5)	368.2 (185.4 – 637.0)	0.126
IL-1 beta, upi	170.1 (123.8 – 470.2)	224.3 (121.8 – 435.6)	230.0 (102.8 – 422.4)	0.607
IL-1RA, upi	1626.2 (729.6 – 2450.3) ^a	15023.1 (11423.7 – 20346.6) ^b	6220.9 (3688.1 – 9978.1) ^c	< 0.001
IL-2, upi	192.3 (120.1 – 490.2)	222.3 (146.5 – 378.8)	197.8 (109.4 – 432.4)	0.620
IL-4, upi	336.8 (165.7 – 487.9)	295.0 (206.2 – 460.8)	255.8 (142.6 – 475.8)	0.336
IL-5, upi	126.3 (78.6 – 240.0)	136.2 (75.4 – 214.0)	115.2 (68.2 – 222.7)	0.290
IL-6, upi	300.7 (179.9 – 620.7) ^a	1197.5 (562.7 – 2127.9) ^b	804.6 (431.5 – 1262.7) ^b	< 0.001
IL-8, upi	266.9 (148.4 – 446.5) ^a	481.5 (231.0 – 827.7) ^b	262.6 (163.6 – 492.2) ^a	< 0.001
IL-10, upi	250.0 (141.0 – 390.5)	283.9 (204.5 – 460.6)	258.8 (156.9 – 418.2)	0.247
IL-12p70, upi	261.2 (151.4 – 420.6)	239.1 (131.5 – 412.5)	246.4 (136.5 – 414.4)	0.689
IL-13, upi	619.1 (317.5 – 1208.2)	671.2 (355.9 – 1157.1)	599.1 (327.2 – 1136.6)	0.556
IL-16, upi	591.5 (290.0 – 1085.4) ^a	1858.7 (1170.8 – 2840.2) ^b	955.5 (535.8 – 1606.3) ^c	< 0.001
IL-17, upi	293.2 (176.6 – 476.9)	273.3 (175.2 – 521.3)	279.8 (185.1 – 448.0)	0.695
IL-17E, upi	399.6 (207.6 – 638.9)	349.8 (239.3 – 602.4)	397.4 (211.6 – 542.6)	0.978
IL-27, upi	282.8 (156.5 – 415.1)	251.4 (158.4 – 406.4)	300.0 (170.4 – 383.9)	0.656
IL-32 alfa, upi	582.5 (281.3 – 976.9) ^a	442.2 (284.3 – 940.4) ^a	490.0 (241.3 – 801.8) ^b	0.001
IP-10, upi	786.9 (424.8 – 1375.0) ^a	1518.6 (787.0 – 3825.9) ^b	533.6 (179.3 – 1003.8) ^a	< 0.001
I-TAC, upi	519.1 (278.9 – 912.8)	503.5 (319.0 – 807.3)	503.2 (344.0 – 849.5)	0.936
MCP-1, upi	439.3 (232.2 – 824.0) ^a	675.8 (378.2 – 1028.0) ^b	387.8 (254.1 – 669.5) ^a	< 0.001
MIF, upi	5529.2 (4652.0 – 7003.4) ^a	7609.0 (6733.4 – 9934.9) ^b	6364.3 (4715.5 – 8374.8) ^a	< 0.001
MIP-1 alfa/beta, upi	524.4 (268.6 – 878.2) ^{ab}	490.6 (280.6 – 921.0) ^a	385.5 (229.2 – 913.9) ^b	0.034
Serpin E1, upi	44650 (34461 – 56664) ^a	36631 (31107 – 47622) ^{ab}	37291 (29136 – 47174) ^b	0.001
RANTES, upi	61983 (47488 – 71255) ^a	50689 (39347 – 65383) ^b	46564 (35238 – 60752) ^c	< 0.001
SDF-1, upi	4348.2 (3333.3 – 6126.8) ^a	4321.0 (2910.9 – 6629.9) ^a	2976.8 (2164.3 – 4596.6) ^b	< 0.001
TNF-alfa, upi	305.8 (149.4 – 584.6)	303.9 (203.1 – 584.0)	306.1 (148.9 – 472.8)	0.567
sTREM-1, upi	280.0 (177.3 – 533.0)	284.7 (195.6 – 583.3)	289.8 (177.4 – 508.1)	0.541
IL-18, upi	1058.5 (544.0 – 1576.3)	1055.0 (557.8 – 1798.6)	1029.4 (581.8 – 1884.8)	0.385
IL-21, upi	411.1 (265.7 – 731.6)	414.4 (282.2 – 684.3)	414.1 (222.2 – 693.1)	0.203

As variáveis numéricas estão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75.

As diferenças entre os grupos foram analisadas com uso do teste de Friedman, seguido de múltiplas comparações. Valores não compartilhando a mesma letra são significativamente diferentes.

CEC, circulação extracorpórea; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

As proteínas inflamatórias são designadas por abreviaturas internacionais que se encontram especificadas na lista de abreviaturas.

5.3.5. A reação inflamatória após a cirurgia e sua relação com a síndrome de Down

A resposta inflamatória foi estudada de forma mais pormenorizada nos pacientes sindrômicos em relação aos não sindrômicos quatro horas após o término da circulação extracorpórea. Na análise, levou-se em consideração o perfil pré-operatório dos pacientes com respeito à saturação periférica de oxigênio, dada a importância demonstrada desta variável sobre o comportamento hemodinâmico pós-operatório. Esta investigação foi conduzida tendo como base o pressuposto de que uma resposta inflamatória mais expressiva poderia constituir um fator agravante das alterações hemodinâmicas nos pacientes de maior risco. A Tabela 9 fornece os níveis séricos dos 36 marcadores inflamatórios mensurados nos pacientes não sindrômicos, nos sindrômicos com saturação de oxigênio normal anteriormente à cirurgia e naqueles com saturação reduzida.

Com relação às frações C5/C5a do complemento, a análise das Tabelas 7, 8 e 9 mostram que os níveis após a cirurgia estiveram em patamar inferior em relação ao observado na situação basal (pré-operatória), observando-se, quatro horas após a circulação extracorpórea, padrão semelhante ao inicial, ou seja, maior concentração sérica nos indivíduos sindrômicos que tiveram como ponto de partida saturação de oxigênio inferior a 95%. Assim sendo, o comportamento de C5/C5a foi sugestivo de consumo. As proteínas IL-6, IP-10 e SDF-1 tiveram aumento mais expressivo entre os pacientes sindrômicos com menor saturação de oxigênio inicial. A proteína SDF-1 apresentou aumento especificamente neste grupo.

Tabela – 9 Níveis séricos pós-operatórios de proteínas inflamatórias

Variáveis	Pacientes não sindrômicos	Pacientes Sindrômicos		p
		S. Down Sat. O2 ≥ 95	S. Down Sat. O2 < 95	
C5/C5a, upi	1482.8 (1130.3 – 3405.3) ^{ab}	1250.7 (828.3 – 2671.2) ^a	3045.2 (1897.9 – 6166.5) ^b	0.032
CD40L, upi	2773.3 (1495.6 – 5404.2)	1915.2 (1174.9 – 3943.2)	2922.6 (1263.3 – 7074.3)	0.480
G-CSF, upi	1245.6 (814.0 – 1827.9)	1013.3 (442.1 – 1889.8)	1336.3 (872.5 – 2856.0)	0.555
GM-CSF, upi	259.5 (133.3 – 471.7)	309.1 (185.9 – 363.7)	270.9 (204.2 – 820.5)	0.911
GRO alfa, upi	1334.6 (1005.1 – 2902.4)	1022.8 (596.1 – 1732.2)	1281.5 (919.4 – 2951.9)	0.205
I-309, upi	601.3 (203.7 – 1188.9)	713.3 (299.4 – 925.4)	575.6 (351.0 – 1195.8)	0.880
ICAM-1, upi	36504 (24963 – 47637)	38186 (27335 – 49813)	45462 (38132 – 50134)	0.225
IFN-gama, upi	261.3 (182.7 – 542.1)	282.3 (181.1 – 384.5)	389.4 (196.4 – 425.3)	0.813
IL-1 alfa, upi	318.0 (185.0 – 748.8)	352.4 (230.5 – 692.7)	474.9 (320.8 – 748.7)	0.430
IL-1 beta, upi	293.1 (140.7 – 496.9)	175.8 (101.5 – 276.3)	328.6 (102.3 – 590.0)	0.148
IL-1RA, upi	16896 (11968 – 20248)	13800 (10814 – 19330)	16004 (12099 – 20735)	0.439
IL-2, upi	243.7 (86.2 – 421.1)	211.3 (170.3 – 362.6)	227.9 (149.5 – 581.8)	0.866
IL-4, upi	332.8 (213.8 – 451.1)	269.3 (192.6 – 417.0)	281.2 (192.9 – 481.4)	0.787
IL-5, upi	186.2 (95.9 – 258.3)	125.2 (50.3 – 203.3)	133.7 (79.9 – 151.9)	0.336
IL-6, upi	1010.0 (368.0 – 1287.5) ^a	1369.6 (520.4 – 2832.5) ^{ab}	2010.9 (1088.6 – 2506.2) ^b	0.035
IL-8, upi	430.6 (255.2 – 903.3)	230.0 (167.9 – 701.2)	570.8 (386.2 – 919.1)	0.100
IL-10, upi	283.9 (226.0 – 487.3)	293.1 (211.4 – 421.5)	258.4 (133.9 – 576.3)	0.897
IL-12p70, upi	263.5 (90.0 – 392.1)	229.7 (120.1 – 421.8)	237.3 (150.7 – 561.8)	0.750
IL-13, upi	825.1 (352.2 – 1761.4)	513.4 (301.3 – 963.8)	541.0 (355.9 – 1695.4)	0.439
IL-16, upi	1765.7 (1174.6 – 2768.0)	1205.4 (956.5 – 2527.9)	2145.6 (1858.7 – 3413.5)	0.052
IL-17, upi	289.3 (173.7 – 583.2)	265.2 (158.4 – 347.5)	275.5 (186.6 – 668.2)	0.643
IL-17E, upi	385.2 (243.8 – 515.0)	309.6 (191.4 – 629.6)	410.7 (326.9 – 673.7)	0.279
IL-27, upi	224.6 (143.8 – 360.3)	262.0 (169.6 – 409.0)	302.1 (123.3 – 650.1)	0.784
IL-32 alfa, upi	571.5 (275.3 – 1027.6)	341.6 (245.0 – 836.6)	500.0 (307.7 – 1106.7)	0.426
IP-10, upi	936.0 (361.6 – 1574.3) ^a	1496.6 (846.6 – 3504.4) ^a	4080.3 (2192.0 – 7971.6) ^b	0.002
I-TAC, upi	504.6 (267.7 – 831.6)	511.8 (279.4 – 865.4)	469.7 (354.1 – 738.0)	0.970
MCP-1, upi	543.9 (247.5 – 879.1)	705.1 (361.7 – 978.5)	918.2 (644.9 – 1298.3)	0.084
MIF, upi	7160.6 (6629.3 – 8754.8)	8099.1 (6828.8 – 10299.5)	8870.9 (6811.7 – 10763.6)	0.405
MIP-1 alfa/beta, upi	531.2 (214.4 – 1133.5)	453.6 (285.6 – 518.4)	689.1 (483.1 – 1052.8)	0.123
Serpin E1, upi	42064 (31399 – 47501)	36122 (32774 – 47734)	35743 (28437 – 50407)	0.556
RANTES, upi	53950 (41828 – 73376)	46861 (39169 – 60680)	52970 (35724 – 64313)	0.513
SDF-1, upi	3711.7 (2443.7 – 5873.1) ^a	4321.0 (3241.5 – 4971.4) ^{ab}	6584.3 (4649.5 – 7669.9) ^b	0.046
TNF-alfa, upi	279.1 (153.8 – 611.3)	291.1 (216.2 – 512.5)	305.7 (180.2 – 725.0)	0.941
sTREM-1, upi	243.8 (181.5 – 654.6)	300.3 (208.0 – 455.9)	265.2 (190.1 – 791.0)	0.974
IL-18, upi	937.4 (477.2 – 1569.2)	1033.0 (537.9 – 2105.8)	1225.9 (768.5 – 1927.9)	0.476
IL-21, upi	355.1 (263.5 – 595.1)	392.9 (258.5 – 670.8)	540.9 (409.9 – 852.2)	0.190
VPM	9.4 (8.8 – 10.0)	9.4 (8.9 – 10.5)	9.4 (9.0 – 10.0)	0.957
PCR	2.01 (1.67 – 3.25)	2.77 (2.02 – 6.26)	2.87 (1.42 – 3.94)	0.623

As variáveis numéricas estão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75.

As diferenças entre os grupos foram analisadas com uso do teste de Kruskal-Wallis. Valores não compartilhando a mesma letra são significativamente diferentes.

PCR, proteína C reativa; Sat. O2, saturação periférica de oxigênio na condição basal; S. Down, síndrome de Down; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência); VPM, volume plaquetário médio.

As demais proteínas inflamatórias são designadas por abreviaturas internacionais que se encontram especificadas na lista de abreviaturas.

Resultados – Análise inferencial

As Figuras 11, 12 e 13 ilustram a relação entre a saturação periférica de oxigênio inicial e o nível circulante de algumas proteínas inflamatórias quatro horas após o final da circulação extracorpórea quando pacientes sindrômicos e não sindrômicos foram considerados em conjunto e em particular nos portadores da síndrome de Down. Os dados sugeriram que os indivíduos sindrômicos não se comportaram como um grupo único e homogêneo com relação a intensidade da resposta inflamatória, a qual foi mais marcante naqueles com saturação de oxigênio anormal em sua avaliação pré-operatória.

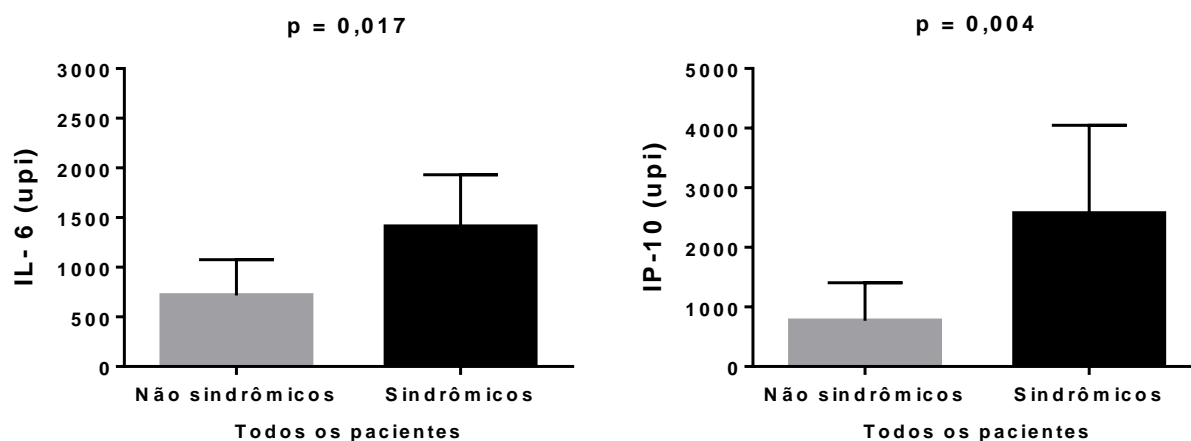


Figura 11. Nível sérico de marcadores inflamatórios 4 horas após a circulação extracorpórea segundo a presença ou ausência da síndrome de Down. Os dados são apresentados como média geométrica e intervalo de confiança de 95% da mesma. As comparações foram feitas com o uso do teste de Mann-Whitney. upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

Resultados – Análise inferencial

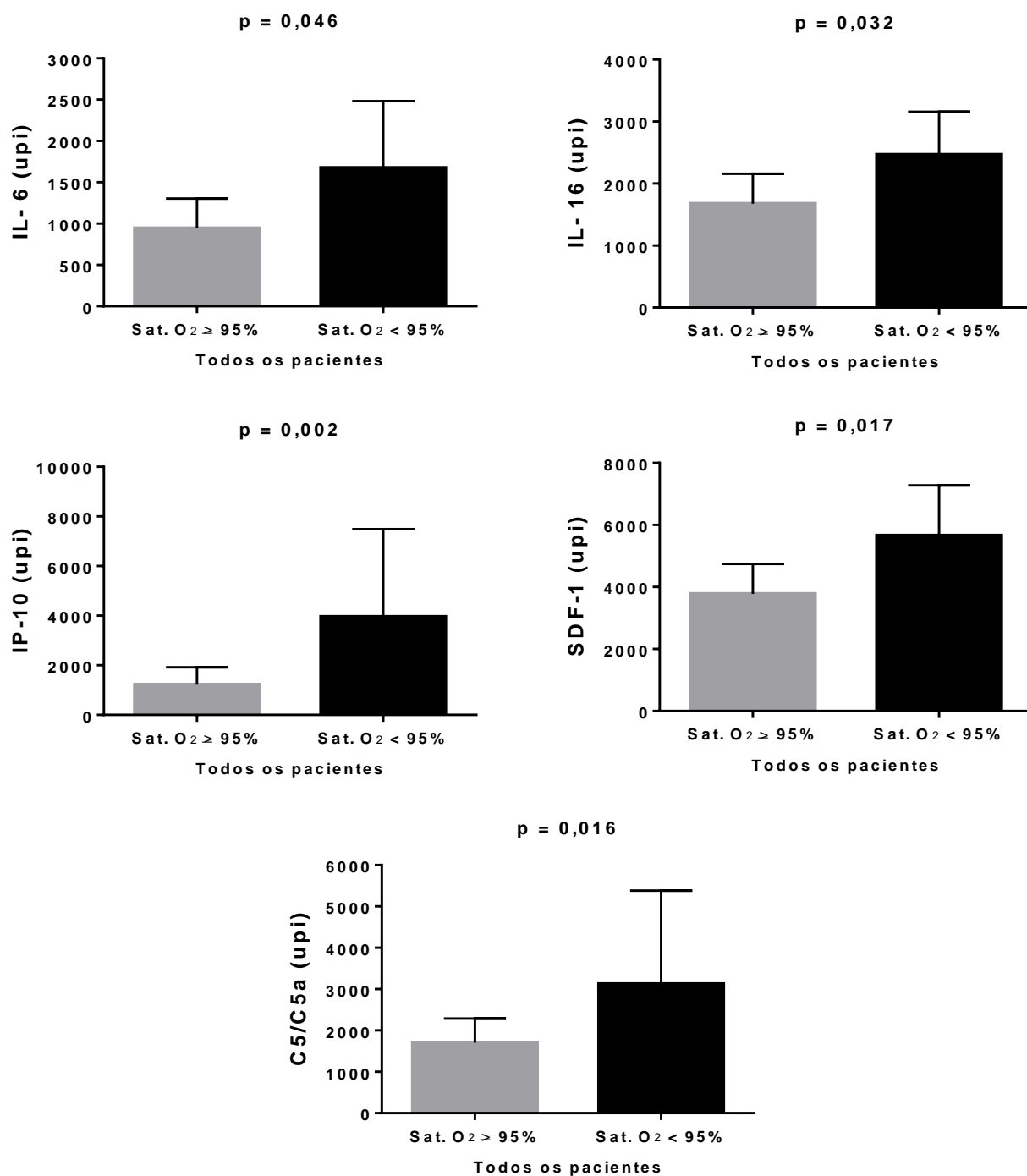


Figura 12. Nível sérico de marcadores inflamatórios 4 horas após a circulação extracorpórea segundo a saturação periférica de oxigênio na avaliação pré-operatória. Os dados são apresentados como média geométrica e intervalo de confiança de 95% da mesma. As comparações foram feitas com o uso do teste de Mann-Whitney. Sat. O₂, saturação periférica de oxigênio; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

Resultados – Análise inferencial

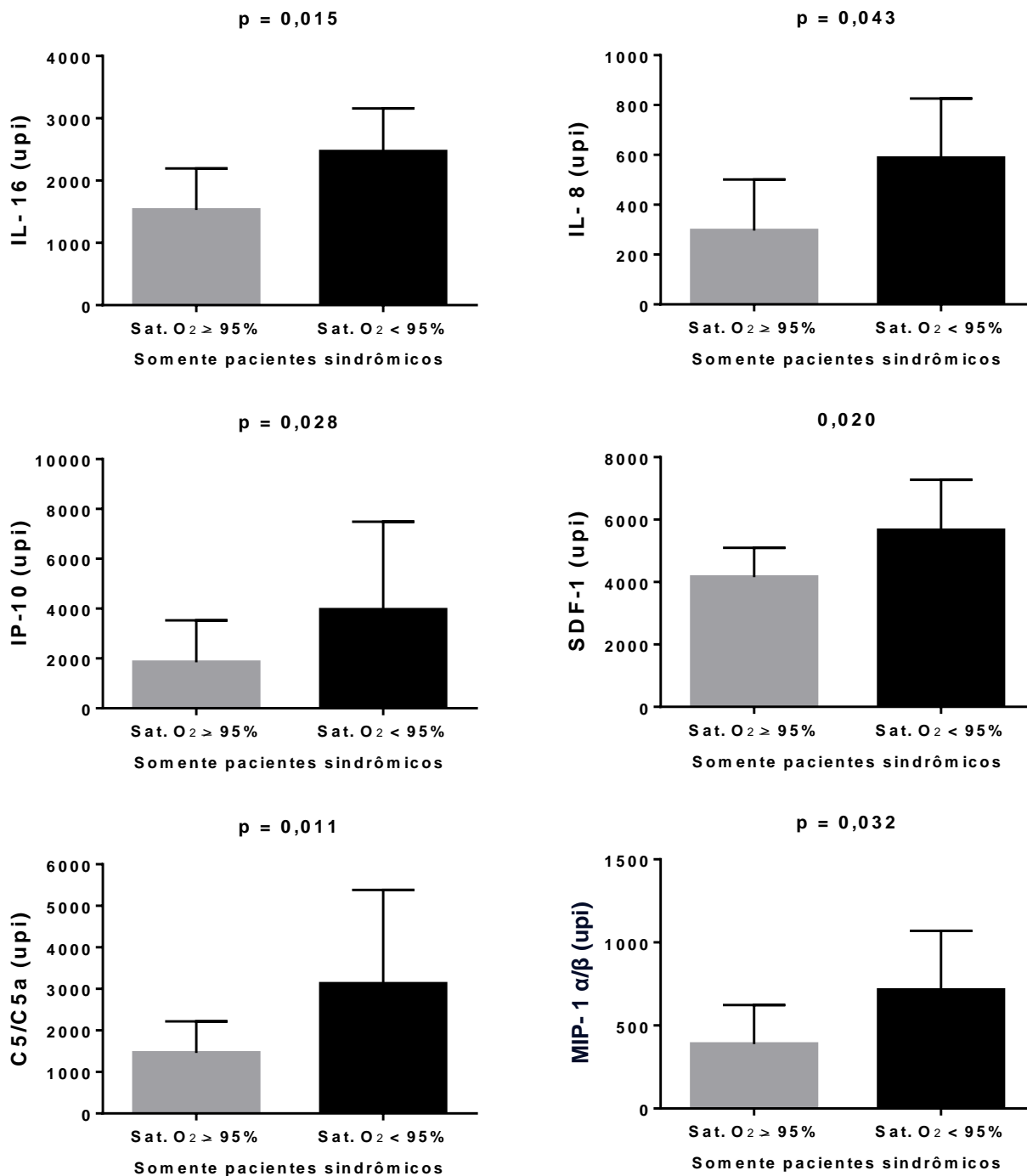


Figura 13. Nível sérico de marcadores inflamatórios 4 horas após a circulação extracorpórea segundo a saturação periférica de oxigênio representada na situação basal, sendo apresentados apenas os pacientes com síndrome de Down.

Os dados são apresentados como média geométrica e intervalo de confiança de 95% da mesma. As comparações foram feitas com o uso do teste de Mann-Whitney.

Sat. O₂, saturação periférica de oxigênio; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

5.3.6. A resposta inflamatória segundo a duração do procedimento cirúrgico

Na última etapa da análise da resposta inflamatória procurou-se verificar se a duração do procedimento medida através do tempo de circulação extracorpórea, poderia ter influenciado a magnitude das alterações observadas quatro horas após. Para tanto, os valores correspondentes ao nível das proteínas C5/C5a, IL-6, IP-10 e SDF-1 foram submetidos à transformação pelo procedimento de Box-Cox com vistas a se conseguir distribuição com melhor aderência à distribuição normal, sendo a seguir analisados com uso do modelo linear geral, procedendo-se à comparação entre os pacientes não sindrômicos, sindrômicos e portadores da síndrome de Down com saturação de oxigênio inicial reduzida. Observou-se que a inclusão do tempo de circulação extracorpórea como covariável no modelo estatístico não foi vantajosa para nenhum dos quatro marcadores. Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Níveis séricos de marcadores inflamatórios após a circulação extracorpórea segundo grupos considerados

Variáveis	Modelo univariado		Modelo bivariado		
	Modelo	Grupos*	Modelo	Grupos*	Tempo de CEC
IL-6, upi	R ² = 0.17	p = 0.024	R ² = 0.19	p = 0.129	p = 0.346
IP-1, upi	R ² = 0.25	p = 0.002	R ² = 0.26	p = 0.021	p = 0.632
SDF-, upi	R ² = 0.11	p = 0.073	R ² = 0.13	p = 0.055	p = 0.349
C5/C5a, upi	R ² = 0.12	p = 0.059	R ² = 0.12	p = 0.079	p = 0.730

Os dados foram analisados com o uso de modelo linear geral após a transformação da variável dependente. Na análise bivariada, o tempo de circulação extracorpórea foi introduzido como covariável do modelo.

(*) Foram considerados três grupos: pacientes não sindrômicos, sindrômicos com saturação periférica de oxigênio pré-operatória normal e sindrômicos com saturação de oxigênio reduzida, nesta ordem de presumida gravidade.

CEC, circulação extracorpórea; upi, unidades de intensidade de pixels (quimioluminescência).

5.3.7. Eventos clínicos e hemodinâmicos relevantes na unidade de cuidados intensivos pós-operatórios

Tendo sido observado que a porcentagem de pacientes apresentando eventos relevantes (tal como definido para o estudo) foi semelhante entre os portadores e não portadores da síndrome de Down, cumpre agora apresentar a análise dos fatores com possível associação a esses eventos. Na Tabela 11 estão dispostos fatores pré-operatórios e aqueles relacionados ao momento cirúrgico e início do período pós-operatório com possível associação aos eventos computados subsequentemente na unidade de cuidados intensivos. Observa-se que nenhum dos fatores pré-operatórios se caracterizou como de risco (ou proteção) na análise univariada. O nível da pressão arterial sistêmica (média) logo após a saída de circulação extracorpórea teve associação inversa com a ocorrência de eventos, caracterizando-se como fator de proteção. Por outro lado,

Resultados – Análise inferencial

PAP/PAS_{POI} é a razão entre as pressões médias pulmonar e sistêmica conforme descrito para o período inicial de tratamento intensivo, sendo esta razão dada em porcentagem (por exemplo, 40% ao invés de 0,40).

Tabela 11 – Fatores possivelmente associados à ocorrência de eventos pós-operatórios relevantes: análise univariada

	Coeficiente	Razão de chances*	Intervalo de confiança 95%		p
			Limite inferior	Limite superior	
Idade	0.129	1.14	0.67	1.94	0.64
Gênero masculino	-0.948	0.39	0.10	1.58	0.186
S. Down	-0.041	0.96	0.28	3.35	0.949
Peso	0.209	1.23	0.72	2.12	0.452
Anomalia cardíaca, DSAV	-0.236	0.79	0.23	2.73	0.709
Saturação periférica de O ₂	-0.207	0.81	0.49	1.36	0.433
Razão fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico	-0.077	0.93	0.54	1.59	0.782
Fluxo venoso pulmonar (VTI _{VP})	-0.017	0.98	0.58	1.67	0.950
TAPSE	-0.531	0.59	0.32	1.07	<u>0.084</u>
Razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica pré-CEC	0.059	1.06	0.62	1.83	0.832
Tempo de CEC	-0.075	0.93	0.54	1.59	0.785
Pressão média arterial sistêmica pós-CEC	-0.773	0.46	0.24	0.89	<u>0.021</u>
Razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica pós-CEC	0.965	2.62	1.32	5.20	<u>0.006</u>
PAP/PAS _{POI}	0.965	2.62	1.32	5.20	<u>0.006</u>

Dados analisados com o uso de regressão logística.

Todas as variáveis numéricas foram analisadas como quartis.

*Referente à ocorrência de eventos clínicos e hemodinâmicos pós-operatórios relevantes conforme definido.

CEC, circulação extracorpórea; DSAV, defeito septal atrioventricular; PAP/PAS_{POI}, razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório; S, Down, síndrome de Down; VTI_{VP}, integral velocidade-tempo do fluxo sanguíneo em veias pulmonares (medida indireta do fluxo pulmonar).

5.3.8. Comportamento hemodinâmico após a alta hospitalar

Fatores clássicos como a idade à operação, a presença da síndrome de Down e o tipo da anomalia cardíaca, assim como dados funcionais pré-operatórios e também variáveis pós-operatórias como o comportamento hemodinâmico na unidade de tratamento intensivo e o tempo total de internação foram testados quanto ao seu possível impacto sobre a pressão arterial pulmonar após a alta hospitalar. Esta última foi examinada através da medida não invasiva (ecocardiográfica) da pressão sistólica arterial pulmonar seis meses após a cirurgia. Os resultados correspondentes à análise univariada são apresentados na Tabela 12. Observa-se que os únicos potenciais preditores da situação hemodinâmica fora do hospital foram a presença da síndrome de Down ($p = 0,031$) e o parâmetro PAP/PAS_{POI} ($p = 0,001$). Na Figura 14, demonstra-se a relação entre as medidas hemodinâmicas realizadas após a cirurgia (PAP/PAS_{POI}) e mais tardiamente, após a alta. O risco de permanência de hemodinâmica pulmonar alterada seis meses após a alta (considerado como pressão sistólica arterial pulmonar superior a 30 mmHg) para pacientes com PAP/PAS_{POI} acima de 0,40 foi 6,97 (razão de chances) com I.C. de 95% 1,97 a 24,62 ($p = 0,003$). Neste sentido, foi possível desenvolver modelos preditivos para hemodinâmica pulmonar alterada após a alta, com base no comportamento pressórico após a cirurgia. As equações abaixo oferecem dois possíveis modelos:

$$P = \frac{\text{EXP} (-4,035 + 11,507 * \text{PAP/PAS}_{\text{PÓS-CEC}})}{1 + \text{EXP} (-4,035 + 11,507 * \text{PAP/PAS}_{\text{PÓS-CEC}})}, p = 0,002$$

ou

$$P = \frac{\text{EXP} (-4,890 + 14,346 * \text{PAP/PAS}_{\text{POI}})}{1 + \text{EXP} (-4,890 + 14,346 * \text{PAP/PAS}_{\text{POI}})}, p = 0,001$$

Resultados – Análise inferencial

Onde:

P corresponde à probabilidade de pressão sistólica arterial pulmonar > 30 mmHg aos seis meses.

PAP/PAS_{PÓS-CEC}, razão entre as pressões médias arteriais pulmonar e sistêmica após o término da circulação extracorpórea.

PAP/PAS_{POI}, razão entre as pressões médias arteriais pulmonar e sistêmica no período pós-operatório inicial, conforme definido.

Tabela 12 – Fatores com possível influência na pressão sistólica arterial pulmonar seis meses após a alta hospitalar

	Coeficiente	Razão de chances*	Intervalo de confiança 95%		p
			Limite inferior	Limite superior	
Idade	0.049	1.05	0.66	1.66	0.836
Peso	-0.294	0.75	0.46	1.20	0.228
S. Down	1.222	3.39	1.12	10.30	0.031
Anomalia cardíaca, DSAV	0.664	1.94	0.65	5.83	0.236
Saturação periférica de O ₂	-0.409	0.66	0.42	1.05	0.077
Razão fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico	-0.205	0.82	0.51	1.31	0.401
Fluxo venoso pulmonar (VTI _{VP})	0.104	1.11	0.70	1.76	0.659
Reação inflamatória pós-CEC [†]	-0.142	0.87	0.50	1.50	0.611
PAP/PAS _{POI}	0.940	2.56	1.44	4.55	0.001
Dias de internação	0.136	1.15	0.71	1.85	0.577

Dados analisados com o uso de regressão logística.

Todas as variáveis numéricas foram analisadas como quartis.

*Referente à ocorrência de pressão sistólica arterial pulmonar > 30 mmHg seis meses após a alta hospitalar.

[†]Níveis séricos das citocinas IL-6, IP-10 e SDF-1 quatro horas após o término da CEC expressos como média geométrica.

CEC, circulação extracorpórea; DSAV, defeito septal atrioventricular; PAP/PAS_{POI}, razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório; S, Down, síndrome de Down; VTI_{VP}, integral velocidade-tempo do fluxo sanguíneo em veias pulmonares (medida indireta do fluxo pulmonar).

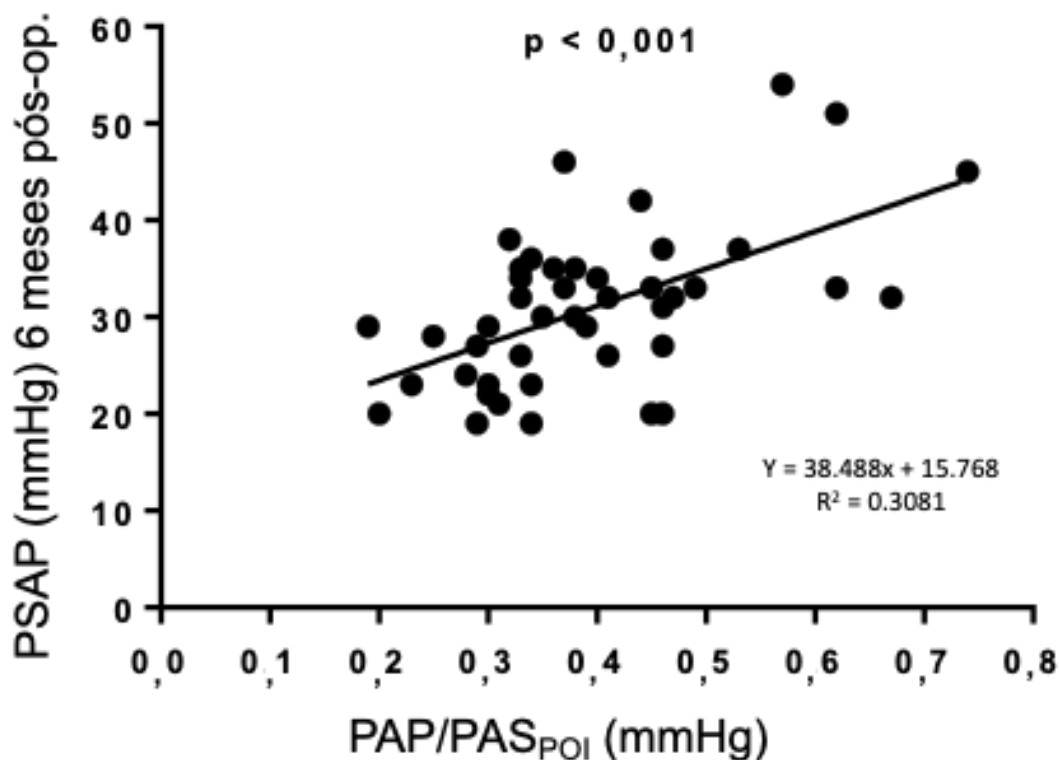


Figura 14. Relação entre as medidas hemodinâmicas realizadas após a cirurgia e após a alta hospitalar. PAP/PAS_{POI}, razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório; PSAS, pressão sistólica arterial pulmonar (medida ecocardiográfica) seis meses após a alta.

Levando-se em consideração o modelo preditivo que utiliza o parâmetro PAP/PAS_{POI} como preditor, a Figura 15 ilustra as probabilidades de hemodinâmica alterada após a alta para os pacientes portadores e não portadores da síndrome de Down.

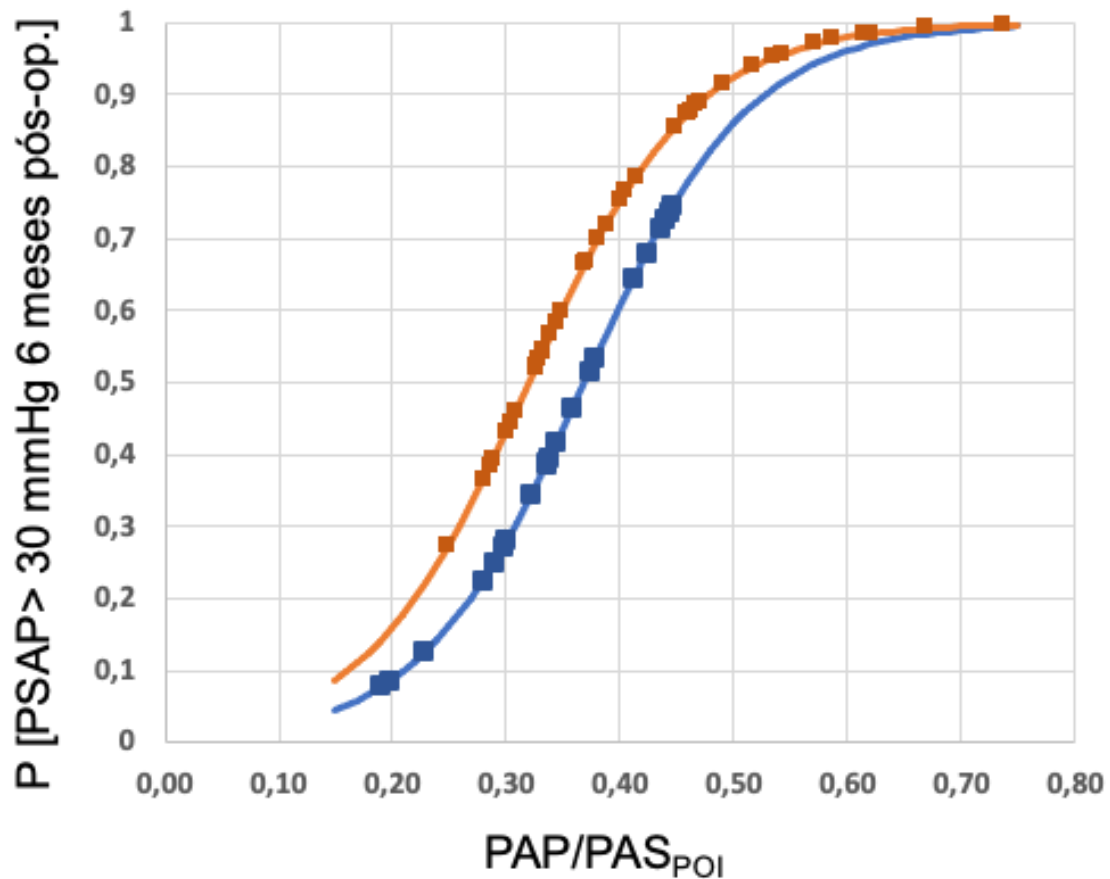
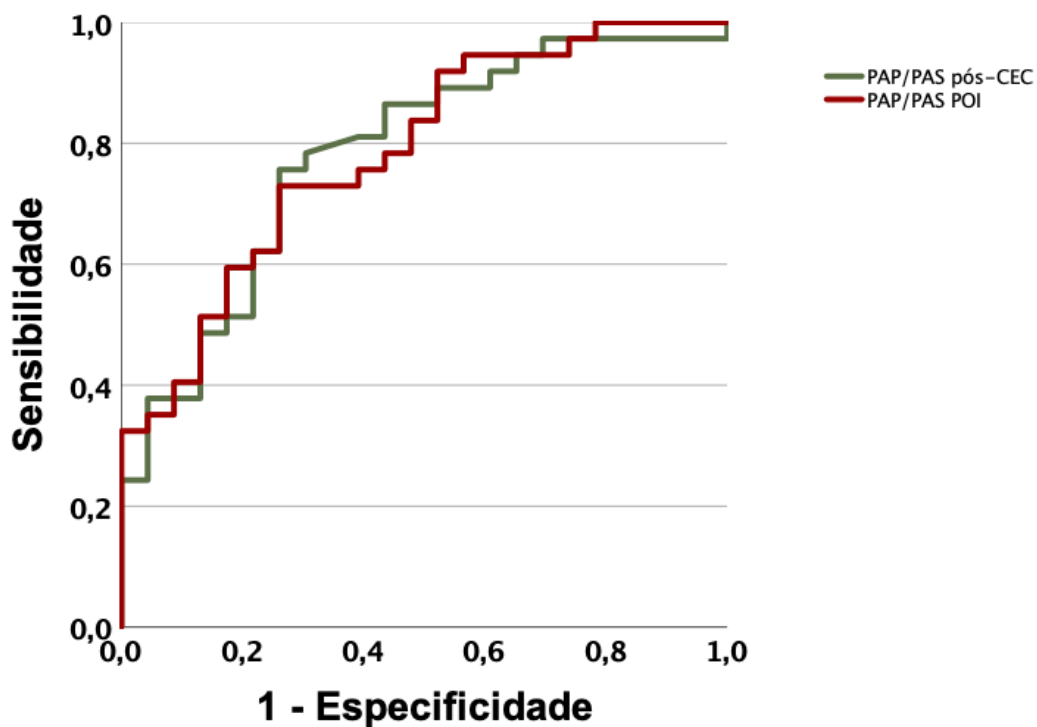


Figura 15. Probabilidade de ocorrência de pressão sistólica arterial pulmonar > 30 mmHg seis meses após alta hospitalar (P [PSAP > 30 mmHg 6 meses pós-op.]) para pacientes síndrômicos e não síndrômicos. Em cor laranja, pacientes com síndrome de Down. Em cor azul, pacientes não síndrômicos.

PAP/PAS_{POI}, razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica, no início do período pós-operatório

Finalmente, o valor de corte de 0,40 para a variável PAP/PAS_{POI}, no sentido de risco para persistência de hemodinâmica pulmonar alterada, foi revisto. Este valor havia sido estabelecido com base em estudo anterior (5) com foco no período pós-operatório hospitalar. A Figura 16 mostra, com base na casuística atual, as relações entre sensibilidade e especificidade para dois preditores da situação hemodinâmica pós-alta. Observa-se que os valores de corte propostos (0,38 e 0,35) são muito próximos do valor 0,40 previamente estabelecido.



	Área sob a curva	I.C. de 95%		p
		Limite inferior	Limite superior	
PAP/PAS _{PÓS-CEC}	0.781	0.662	0.901	< 0.001
PAP/PAS _{POI}	0.785	0.669	0.901	< 0.001

	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade
PAP/PAS _{PÓS-CEC}	0.38	0.76	0.74
PAP/PAS _{POI}	0.35	0.73	0.74

Figura 16. Curvas ROC (*receiver operator characteristic*) representando a razão entre sensibilidade e especificidade para os preditores *razão entre a pressão média arterial pulmonar e a sistêmica após o uso da circulação extracorpórea (PAP/PAS_{PÓS-CEC}) e no início do período pós-operatório (PAP/PAS_{POI})* na predicação de hemodinâmica pulmonar alterada seis meses após a cirurgia (pressão sistólica arterial pulmonar > 30 mmHg).

6. Discussão

Tendo como foco a síndrome de Down, o presente estudo se caracterizou por uma casuística com alta prevalência de indivíduos sindrômicos (65%), o que se justifica pelo perfil da Instituição como um centro terciário e de referência para o tratamento de cardiopatias congênitas. Conforme definido através dos critérios de inclusão, as comunicações cardíacas congênitas eram amplas (não restritivas), sempre na presença de hipertensão em território pulmonar (razão pressão média arterial pulmonar/sistêmica 0,78 em valor mediano aferido por medida direta), mas associadas ainda a fluxo sanguíneo pulmonar aumentado (razão fluxo pulmonar/sistêmico de 2,20, mediana) o que permitiu o encaminhamento ao tratamento cirúrgico sem a necessidade de cateterismo cardíaco na absoluta maioria dos casos. O comportamento hipertensivo da circulação pulmonar após a cirurgia foi observado em diversos casos (variável PAP/PAS_{POI} entre 0,19 e 0,74), com 14 pacientes (23%) evoluindo com eventos pós-operatórios considerados críticos e 32 (58%) apresentando níveis tensionais arteriais pulmonares ainda acima do limite normal seis meses após o tratamento (cinco casos [9%] com pressão sistólica arterial pulmonar superior a 40 mmHg).

Examinando esta coorte assim definida e caracterizada, foi possível extrair informações relevantes, em consonância com os objetivos do estudo. O nível pré-operatório reduzido de saturação de oxigênio (quase exclusivamente em síndrome de Down, com uma exceção apenas) foi o mais forte preditor do comportamento vascular pulmonar hipertensivo no período pós-operatório, havendo interações com outros fatores indiretamente implicados como por exemplo a presença do defeito septal atrioventricular (observada em praticamente todos os casos com saturação anormal, com uma exceção) requerendo tempo cirúrgico mais longo (variável tempo de circulação

extracorpórea). A análise das curvas pressóricas pós-operatórias (pressão arterial pulmonar) e da variável PAP/PAS_{POI} mostrou que o comportamento hipertensivo pulmonar não foi propriamente uma característica da síndrome de Down, estando presente de maneira mais específica indivíduos sindrômicos com reduzida saturação periférica de oxigênio na avaliação inicial. Dados provenientes da análise de marcadores inflamatórios sugeriram reação pós-operatória mais pronunciada nos indivíduos sindrômicos com menores níveis iniciais de saturação de oxigênio, não tendo sido observada influência significativa do tempo de circulação extracorpórea. Esta observação leva a se admitir um papel relevante da resposta inflamatória sistêmica sobre o comportamento hemodinâmico pós-operatório no subgrupo considerado. Tendo sido estudados os seus preditores, o comportamento vascular pulmonar de caráter hipertensivo no período pós-operatório constituiu o principal elemento associado a eventos relevantes e ventilação mecânica prolongada, e esteve particularmente implicado na persistência de níveis tensionais arteriais pulmonares anormais após a alta hospitalar, com a síndrome de Down aparecendo em segundo lugar neste particular.

O presente estudo teve como desfecho principal o comportamento hemodinâmico, sobretudo pulmonar, no período pós-operatório, comparativamente entre portadores e não portadores da síndrome de Down. Para a análise deste desfecho, primeiramente, foi analisada a variável PAP/PAS_{POI} , pois em estudos anteriores este parâmetro mostrou importância clínica e prognóstica para a predição de alguns problemas pós-operatórios (5,6). Também foi realizada a análise através das curvas pressóricas (pulmonar e sistêmica) e da saturação periférica de oxigênio no pós-operatório imediato, onde a condição hemodinâmica e respiratória foi considerada relativamente estável.

Uma vez que, naquela situação, o paciente encontrava-se exatamente após a correção da cardiopatia, fora dos distúrbios volêmicos causados pela circulação extracorpórea, porém ainda sob sedação profunda, efeito anestésico e de bloqueador neuromuscular, e, sob ventilação mecânica. Na análise das curvas dos níveis tensionais arteriais pulmonares, observou-se que o nível se manteve estável e em patamar mais elevado nos portadores da síndrome de Down. De fato, a literatura mostra que os pacientes sindrômicos têm maior incidência de crises de hipertensão pulmonar no período pós-operatório (164–168). Quando se levou em conta a saturação periférica basal de oxigênio, observou-se que não foram todos os pacientes sindrômicos que apresentaram comportamento hemodinâmico hipertensivo no pós-operatório, mas sim aqueles que possuíam níveis de saturação mais reduzida no pré-operatório, uma vez que após o ajuste para aquela variável, a diferença entre as curvas foi atenuada. Observa-se na literatura, outros fatores de potencial importância no manejo pós-operatório em pacientes portadores da síndrome de Down (169) como o tipo de anomalia cardíaca (170,171), tempo de circulação extracorpórea (172) e níveis tensionais arteriais pulmonares mais elevados (167,168). Não foi possível afastar a importância da anomalia cardíaca, da pressão média arterial pulmonar antes da instalação da circulação extracorpórea e do tempo de circulação da mesma na determinação da PAP/PAS_{POI}, porque juntamente com a saturação basal de oxigênio, todos estes elementos estiveram interligados. Por este motivo, decidiu-se considerar as três variáveis como potencialmente relevantes, ao lado da saturação (168,173–175). Finalmente, tendo sido analisado o comportamento da pressão arterial sistêmica, verificou-se que houve declínio aparente, principalmente nas primeiras oito horas do período pós-operatório, tanto nos pacientes sindrômicos quanto nos não sindrômicos, comportamento este

atribuído à redistribuição de volumes e compartimentos após o reparo cirúrgico, além da resposta inflamatória sistêmica após o uso da circulação extracorpórea. Da mesma forma, analisando-se o comportamento da saturação de oxigênio pós-operatória, observou-se uma situação inferior nos indivíduos portadores da síndrome de Down, embora sem diferença estatística.

Existem diversos mecanismos através dos quais pacientes com síndrome de Down podem ter redução da saturação periférica de oxigênio (176). Em primeiro lugar, é importante observar que estes indivíduos costumam ter alterações anatômicas em vias aéreas que predisõem à hipoventilação crônica como a presença da macroglossia e alterações estruturais do trato respiratório incluindo laringomalácia, traqueomalácia, broncomalácia e obstrução de traqueia (176,177). Em segundo lugar, obstruções em vias aéreas distais, decorrentes de doenças respiratórias com fenômenos bronquíticos repetitivos, incluindo bronquites propriamente ditas, bronquiolites e pneumonias recorrentes, podem levar à hipoventilação, que associada a desequilíbrios na relação ventilação perfusão, em vários segmentos pulmonares, contribuem para a hipoxemia (14,177,178). As infecções respiratórias recorrentes e a presença de agentes infecciosos resultam no trânsito de informações biológicas entre células epiteliais e células de pequenos vasos do microambiente indivisível do pulmão distal. Nesta situação, moléculas expressas em decorrência da infecção viral ou bacteriana, podem ser potencialmente ativas no remodelamento de vasos próximos, acarretando alterações estruturais (179,180). Tem sido demonstrado que células epiteliais respiratórias, infectadas por determinados agentes virais, são capazes de produzir a proteína IP-10, que é induzida pelo interferon gama (IFN- γ), estando aquela envolvida nos processos de migração e proliferação de células musculares lisas vasculares (181). Além disso, a literatura mostra que a

resposta imune tipo Th2 desempenha um papel central no remodelamento vascular pulmonar (182,183). Em nosso grupo, estudo recente, realizado em crianças portadoras de defeitos septais cardíacos não restritivos, mostrou que a presença de vírus respiratórios e de saturação de oxigênio reduzida na condição pré-operatória, guardaram relação com o comportamento hemodinâmico pulmonar no período pós-operatório (163). Finalmente, há que se considerar que as alterações vasculares pulmonares funcionais (vasoconstrição associada à hipoventilação de causas diversas) e estruturais (remodelamento), com aumento da resistência arterial naquele território, podem resultar na redução da saturação sistêmica de oxigênio também por incremento no componente de *shunt* de direita para esquerda dentro das cavidades cardíacas. Assim sendo, indivíduos com síndrome de Down têm o potencial de apresentar insaturação de oxigênio em virtude da presença de *shunts* funcionais e anatômicos em níveis pulmonar e cardíaco.

Tendo sido considerada a importância da síndrome de Down juntamente com a saturação basal de oxigênio na determinação da hemodinâmica pós-operatória, cumpre agora analisar o papel da inflamação. Esta pode ter influenciado o comportamento da circulação pulmonar em dois aspectos. No período pré-operatório, fatores inflamatórios podem ter estado associados à resposta vascular pulmonar tanto funcional quanto estrutural, havendo literatura em suporte a esta possibilidade (184–186). A seguir, a resposta à circulação extracorpórea tem o potencial de influenciar a dinâmica vascular pulmonar conforme demonstrado inclusive em nosso grupo (5). Nos pacientes em situação pré-operatória, a observação de níveis semelhantes aos controles para praticamente todos os marcadores estudados não exclui, absolutamente, o papel da inflamação no processo, uma vez que os mesmos foram investigados em

amostras de soro, não em tecido. Mesmo assim, frações do complemento sérico estiveram em níveis mais altos em indivíduos sindrômicos comparativamente aos controles, em relação inversa com saturação de oxigênio basal. O papel fisiopatológico do complemento na doença vascular pulmonar tem sido enfatizado (187–189).

A resposta inflamatória sistêmica à circulação extracorpórea tem sido estudada no contexto da cirurgia cardíaca pediátrica (190–193) e foi observada em larga extensão no presente estudo, com alterações nos níveis de diversas proteínas. Várias delas tiveram elevação marcante quatro horas após a circulação extracorpórea, com declínio posterior, conforme observado para a IL-6, considerada como marcador universal de inflamação (194–197). A atividade da IL-1 foi indiretamente documentada através do acentuado aumento do seu antagonista (IL1-RA) logo após a circulação extracorpórea (198,199). Houve também redução pós-operatória de alguns marcadores, como por exemplo a proteína de ligação CD40L, paralelamente ao decréscimo do nível de plaquetas circulantes (200–202). A quimiocina RANTES, expressa em diversos tipos celulares incluindo endotélio, plaquetas e linfócitos T teve seus níveis progressivamente reduzidos, em relação inversa ao montante de inotrópicos e drogas vasoativas utilizadas, associação esta já descrita na literatura (203–205).

Quando se tentou observar o comportamento pós-operatório de mediadores inflamatórios em relação à síndrome de Down e à saturação periférica de oxigênio basal, identificada como forte preditor da resposta hemodinâmica após a cirurgia, houve achados importantes. O grupo considerado de maior risco, constituído por pacientes sindrômicos com saturação basal abaixo de 95%, apresentou, em relação aos demais, diferenciais de resposta inflamatória, especificamente com relação ao complemento (fração

C5/C5a), IL-6, e quimiocinas IP-10 e SDF-1, não influenciados pelo tempo de circulação extracorpórea. Quando os pacientes foram analisados com foco na saturação de oxigénio inicial, níveis séricos pós-operatórios diferenciados foram detectados, nos indivíduos com saturação anormal, para diversos marcadores, incluindo C5/C5a, IL-6, IL-8, IL-16, IP-10, MIP-1 α/β e SDF-1. Estas observações sugerem que a resposta inflamatória sistêmica mais pronunciada exatamente no grupo de pacientes até então considerados mais críticos, pode ter sido um dos elementos determinantes das alterações hemodinâmicas mais acentuadas no período pós-operatório.

Entre as proteínas inflamatórias mencionadas, ressalte-se, por exemplo, a IL-8, que é uma quimiocina da subfamília CXC, também designada por CXCL8 ou *neutrophil-activating peptide-1* (NAP-1). O peptídeo é expresso em diversos tipos celulares incluindo macrófagos, células epiteliais, musculares lisas de vias aéreas e endoteliais. Nestas últimas, é armazenado nos corpúsculos de Weibel-Palade, sendo sua liberação fortemente induzida por hipóxia e seu efeito quimiotático exercido, principalmente, sobre células polimorfonucleares (neutrófilos) (206,207). A quimiocina IP-10, pertencente à mesma subfamília, é também designada por CXCL10, tendo a proteína CXCR3 como seu principal receptor. Destaca-se por ser induzida por interferon gama (IFN- γ), daí a designação *IFN- γ -inducible protein 10*, sendo produzida, em resposta a esta citocina (resposta do tipo Th1) em monócitos, neutrófilos, queratinócitos e células endoteliais (208). Importantemente no que diz respeito à biologia vascular, a participação da quimiocina IP-10 na proliferação e migração de células musculares lisas tem sido amplamente demonstrada (209,210). A quimiocina SDF-1 (*stromal cell-derived factor 1* ou CXCL12) exerce funções críticas no processo de hematopoiese, sendo quimiotática para diversos tipos de

leucócitos através de seu receptor CXCR4 (211,212). Trata-se de proteína expressa e também induzida, com papel demonstrado na regulação de processos fisiológicos incluindo o desenvolvimento embrionário e a homeostase de diversos órgãos (213). Em vista de seu efeito sobre a mobilização de células endoteliais progenitoras e, portanto, sobre a angiogênese e vasculogênese, a quimiocina SDF-1 e seu receptor tem sido apontados como potenciais alvos de terapias em dois sentidos opostos. Em oncogênese, antagonizar seus efeitos seria desejável, o que tem sido proposto, por exemplo, na tentativa de reorganização do microambiente tumoral em pacientes com mieloma múltiplo (214). Por outro lado, seu uso terapêutico tem sido proposto para a abordagem de doenças vasculares periféricas, encontrando-se a proteína disponível sobre a forma recombinante (215).

O presente estudo trouxe elementos que possibilitaram a caracterização de novos preditores de risco. Embora a síndrome de Down, a idade do paciente no momento do encaminhamento cirúrgico e o tipo de anomalia cardiovascular sejam classicamente apontados como fatores de risco para complicações pós-operatórias, a literatura é escassa em prover preditores de forma sistematizada em estudos prospectivos. A maioria das predições de risco tem sido baseadas em dados pré-operatórios obtidos por exame invasivo (cateterismo cardíaco com teste agudo de vasodilatação pulmonar) e são relacionadas a desfechos de curto prazo (sobretudo mortalidade pós-operatória e evolução para disfunção ventricular direita grave) (216–218). Em nosso grupo, dados de cateterismo cardíaco foram usados na predição de hemodinâmica pulmonar pós-operatória alterada em paciente com resistência vascular pulmonar alterada, necessitando tratamento farmacológico pré-operatório (4). Os dados obtidos a partir da presente coorte trazem contribuição adicional, no sentido de indicar possíveis

preditores de desfechos de curto e médio prazo para uma população que não requer cateterismo cardíaco pré-operatório, constituída pela ampla maioria de pacientes com comunicações cardíacas. As observações atuais foram consistentes em apontar a hemodinâmica pulmonar e sistêmica logo após a cirurgia (ao término da circulação extracorpórea) e no início do período de cuidados intensivos (variável PAP/PAS_{POI}) como os melhores preditores da evolução subsequente dentro e fora do hospital. Estas observações trazem pelo menos dois ensinamentos: a importância do monitoramento das pressões pulmonar e sistêmica no período pós-operatório (de caráter invasivo neste estudo) e a constatação de que a circulação pulmonar provavelmente se “reacomoda” após a sua separação da circulação sistêmica (eliminação do *shunt*), assumindo um patamar mais realístico, a partir do qual predições tornam-se possíveis. Dois estudos recentes do nosso grupo sugeriram níveis de corte de 0,40 e 0,35 para a variável PAP/PAS_{POI} na predição de desfechos de curto e médio prazo, respectivamente (5,6). No presente estudo, envolvendo uma casuística ampliada, verificamos que o valor de corte de 0,40 é apropriado para ambas as situações (eventos pós-operatórios na unidade de cuidados intensivos e hemodinâmica pulmonar alterada após a alta hospitalar).

Resta comentar as possíveis razões pelas quais a saturação periférica de oxigênio pós-operatória, sendo um forte preditor do comportamento hemodinâmico no início da curso pós-operatório, não se sustentou como tal em relação aos eventos na unidade intensiva (incluindo ventilação mecânica prolongada) e em relação à pressão em ventrículo direito e artéria pulmonar após a alta. Em nosso modo de ver, a saturação inicial é resultante de diversos mecanismos que operam tanto em nível respiratório como vascular, no sentido de promover o aparecimento de *shunts* de direita para esquerda nos pulmões e

no coração. Neste sentido, tanto as alterações estruturais como notadamente as funcionais constituem substrato para os distúrbios hemodinâmicos em resposta aos estímulos perioperatórios, estreitando a relação entre saturação inicial de oxigênio e o comportamento das pressões pulmonar e sistêmica (219). A correção do defeito cardíaco, com a imediata melhora dos parâmetros hemodinâmicos conforme demonstrado, resultaria na eliminação, em curto prazo, de algumas alterações no microambiente pulmonar periférico envolvendo vias aéreas e vasos. Neste sentido, fatores relacionados ao comportamento vascular pulmonar pré e perioperatório, como a saturação inicial de oxigênio, deixariam de operar como preditores dos desfechos subsequentes, dando lugar ao *status* vascular remanescente após a correção da anomalia (PAP/PAS_{POI}). Não subestimando a importância da síndrome de Down, que aparece na análise univariada com significância estatística na predição de pressão pulmonar anormal seis meses após a cirurgia, este estudo caracteriza o comportamento hemodinâmico pulmonar e sistêmico logo após a correção do defeito cardíaco como o mais importante preditor (entre os analisados) de hemodinâmica alterada após a alta. Esta observação torna-se crítica para o planejamento do acompanhamento destes pacientes no médio e longo prazo.

7. Conclusões

Conclusões

Os dados obtidos a partir da observação do comportamento da presente coorte, constituída por pacientes pediátricos com comunicações cardíacas não restritivas, no contexto do tratamento cirúrgico, permitiram chegar às seguintes conclusões:

1. Em relação ao *status* hemodinâmico após a cirurgia corretiva, a presença da síndrome de Down, por si só, sem se levar em conta outros qualificadores, não pode ser considerada como determinante de elevação da pressão arterial pulmonar analisada sobretudo em relação à pressão sistêmica.
2. A saturação periférica de oxigênio, no momento anterior à cirurgia, mostrou-se como forte preditor do comportamento hemodinâmico pós-operatório, qualificando pacientes com síndrome de Down e caracterizando, entre eles, o subgrupo de maior risco para as alterações observadas.
3. O subgrupo de maior risco assim caracterizado (pacientes sindrômicos com saturação periférica de oxigênio pré-operatória inferior a 95%) apresentou diferenciais de resposta inflamatória após a circulação extracorpórea que poderiam explicar, ao menos em parte, o comportamento hemodinâmico mais alterado após a cirurgia.
4. O perfil hemodinâmico logo após a eliminação do defeito cardíaco, retirando a circulação pulmonar de seu contato com a circulação sistêmica, passou a ser um preditor da ocorrência de eventos clínicos na unidade de cuidados intensivos e de persistência de pressão arterial pulmonar alterada seis

Conclusões

meses após a cirurgia. A síndrome de Down aparece, nesta última predição, como um segundo elemento de risco

8. Comentários

Na introdução ao presente estudo, procurou-se deixar clara a necessidade de se rever a síndrome de Down no contexto dos fatores de risco para complicações pós-operatórias nesta população. Também ficou clara a ideia de que parâmetros hemodinâmicos como medidas de pressão e fluxo sanguíneo pulmonar tem valor limitado em prever desfechos em crianças com grandes comunicações cardíacas, enquanto as circulações (pulmonar e sistêmica) ainda estão em amplo contato. Por outro lado, tais parâmetros hemodinâmicos são usualmente interligadas apenas numa pequena parcela desta população. Associar a ideia de risco ao caráter “reativo” da circulação pulmonar (por exemplo com base no resultado do teste agudo da vasodilatação durante o cateterismo cardíaco) também não parece apropriado, uma vez que tal associação só foi demonstrada em pacientes com níveis pré-operatórios elevados de resistência vascular pulmonar (que necessitam de cateterismo), o que não esteve presente como característica geral na presente população e tampouco se faz presente na grande maioria dos pacientes operados. Neste sentido, o presente estudo teve êxito em identificar o subgrupo de pacientes que devem, no momento atual, ser considerado de risco: portadores da síndrome de Down apresentou níveis basais de saturação de oxigênio inferiores ao valor aceito como limite de normalidade. Esta observação tem valor prático, no sentido de caracterizar o subgrupo de indivíduos entrando ou prestes a entrar na zona de risco, para que a oportunidade do tratamento cirúrgico possa tornar-se prioridade. Reverte-se também a importância no sentido de prevenção e tratamento de todas as situações pré-operatórias modificáveis que implicam redução na saturação de oxigênio.

Outro aspecto importante foi a confirmação de observações anteriores, em nosso grupo, de que o comportamento da pressão arterial pulmonar em relação à sistêmica, após a eliminação do *shunt* cardíaco, ganha forte valor hierárquico na predição das ocorrências posteriores dentro e fora do hospital, valor este superior a qualquer parâmetro hemodinâmico que possa ser obtido previamente à correção dos defeitos. O uso efetivo das medidas (pós-operatórias) tem potencial valor prático no sentido de identificar pacientes com necessidade de maior atenção, visando à prevenção de eventos graves, encurtamento dos tempos de ventilação mecânica, permanência em unidades de cuidados intensivos e hospitalização, com evidente impacto sobre custos. O uso destas determinações pós-operatórias pode ser absolutamente crítico no sentido de se planejar o acompanhamento dos pacientes após a alta, identificando aqueles que poderão necessitar suporte farmacológico de médio e longo prazo. Ressalte-se que no presente estudo, os preditores foram caracterizados por meio de medidas invasivas. Em futuros estudos, será interessante investigar se o acesso não invasivo à pressão pulmonar na unidade pós-operatória, por exemplo através de aferições ecocardiográficas sucessivas, irá prover previsões de consistência comparável. Por fim, a intensidade da reação inflamatória após a circulação extracorpórea pareceu maior para o mesmo subgrupo de pacientes sindrômicos identificados a partir do momento pré-operatório, através da saturação de oxigênio. Evidentemente, tal reação sistêmica precisava, no futuro, ser confirmada com estudos envolvendo causuísticas mais amplas. Também permanece como objeto de investigação a razão pela qual estes pacientes se caracterizam por inflamar mais”, uma vez que este comportamento não se justificou, neste estudo, pela duração da cirurgia ou do uso da circulação

extracorpórea. Permanece também como objeto de investigação o possível uso de terapias anti-inflamatórias no sentido de limitar a amplitude e a extensão da resposta. O uso de estratégias não específicas como o emprego de corticosteroides, para esta finalidade, pode não ser justificável nem recomendável. Hoje se dispõe de estratégias alvo específicos, como por exemplo antagonistas de receptores de IL-1 e IL-6, já disponíveis comercialmente, que poderão ser tratadas através de estudos clínicos, abrindo novas perspectivas para o manejo pós-operatório em cirurgia cardíaca, sobretudo pediátrica.

9. Anexos

Anexo A- Termo de consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Influência da Síndrome de Down e do antagonismo do receptor de IL-1 na vasorreatividade pulmonar pós-operatória em pacientes pediátricos com defeitos septais cardíacos e com fluxo pulmonar aumentado

Pesquisador Principal: Prof. Dr. Antonio Augusto B. Lopes

Pesquisador Executante: Enfa. Eloisa Sassá Carvalho

Departamento/Instituto: Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto, Instituto do Coração (InCor) – HC.FMUSP

Como você já sabe, o seu filho é portador de uma má formação no coração e será submetido a uma cirurgia para correção.

Para toda cirurgia, como a do seu filho, é necessário que o coração fique parado por algum tempo. Para isto, o paciente é ligado a uma máquina chamada de circulação extracorpórea ou CEC, que faz o papel do coração e do pulmão enquanto o cirurgião opera o coração. Esta máquina funciona como se fosse um coração artificial. É sabido que um dos efeitos provocados por ela é uma reação inflamatória temporária no organismo. Esta é uma reação que ocorre em todos os pacientes, embora em alguns possa ocorrer de forma mais intensa que em outros. Rotineiramente, durante a cirurgia, são tomadas providências para minimizar esta reação. Esta é uma reação inflamatória, mas não é infecciosa, ou seja, não é causada por bactéria, mas pela própria máquina enquanto bombeia o sangue.

A inflamação causada pela máquina do coração artificial é uma reação dos glóbulos brancos e também de muitas outras substâncias encontradas no sangue. Ela pode produzir febre, mexer nas pressões do organismo, mexer nos órgãos internos como, por exemplo, os pulmões, retardando a recuperação da criança e aumentando o tempo que ela fica na UTI. Então, nós precisamos conhecê-la cada vez melhor, para no futuro, podermos controlar. Hoje em dia nós conhecemos bastante sobre esta reação do organismo, e temos tratamentos disponíveis para proteger a sua criança. Mas daqui para frente, precisamos melhorar ainda mais.

Após a cirurgia o seu filho será encaminhado à UTI de Pós-Operatório, conhecida na instituição como REC. Este é um período bastante delicado em que mesmo com todos os cuidados prestados, há risco de acontecer intercorrências como o aumento da pressão do sangue dentro dos pulmões, perda temporária da força do coração e necessidade do uso de medicamentos para fazê-lo bater com mais força, entre outras. Nesta pesquisa, nos estamos interessados em saber se há alguma relação entre a reação inflamatória provocada pela máquina de circulação extracorpórea e intercorrências, como as citadas acima, que ocorrem no pós-operatório. Gostaríamos também de ver se tudo isso interfere na função do coração como "bomba", no momento da saída da UTI. Isto será feito pelo ecocardiograma, que você já conhece.

Se você autorizar a participação do seu filho neste estudo, será necessário coletar uma pequena amostra de sangue em três momentos:

- 1) A primeira amostra será coletada um dia antes da cirurgia, juntamente com a coleta dos exames pré-operatórios, que é um procedimento de rotina. Não será necessário "picá-lo" apenas para este fim.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

2) A segunda amostra será coletada nas primeiras horas após a cirurgia. Essa coleta será feita pelo cateter ligado a veia do paciente, que é passado durante a cirurgia, de forma que não será necessário "picá-lo".

3) A terceira amostra será coletada 24 horas após a cirurgia, da mesma maneira que a segunda.

Outro procedimento que será feito, é um ecocardiograma mais detalhado, antes da cirurgia e antes da alta do seu filho para casa. O ecocardiograma é um exame não invasivo que você já conhece, e tem duração de aproximadamente 30 minutos.

Como você pode perceber seu filho não sofrerá nenhum dano ou prejuízo. Não será administrado nenhum medicamento novo.

Não existem despesas com relação a exames ou consultas, normais ou extraordinárias. Entretanto, esclarecemos que não haverá compensação financeira por sua participação.

A participação do seu filho é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma como ele será atendido.

Os dados coletados serão analisados de forma coletiva, e o nome dele não será citado ou revelado em nenhuma publicação.

Este termo de consentimento está sendo feito em duas vias de igual teor e uma ficará com vocês.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os investigadores são o Dr. Antonio Augusto B. Lopes e a Enfa. Eloisa Sassá Carvalho, que podem ser encontrados no endereço Instituto do Coração (InCor), Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Telefone (11) 2661-5000, e-mail antonio.ablopes@hc.fm.usp.br e eloisa.carvalho@incor.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo "Influência da Síndrome de Down e do antagonismo do receptor de IL-1 na vasorreatividade pulmonar pós-operatória em pacientes pediátricos com defeitos septais cardíacos e com fluxo pulmonar aumentado".

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Antonio Augusto B. Lopes) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Enfa. Eloisa Sassá Carvalho) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO
PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Anexo B- Aprovação CAPPesq



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da Síndrome de Down e do antagonismo do receptor de IL-1 na vasorreatividade pulmonar pós-operatória em pacientes pediátricos com defeitos septais cardíacos e com fluxo pulmonar aumentado

Pesquisador: Antonio Augusto Barbosa Lopes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06801019.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.287.646

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de Doutorado da aluna Eloisa Sassá Carvalho que apresenta como proposta estudar a influência da Síndrome de Down e do antagonismo do receptor de IL-1 na vasorreatividade pulmonar pós-operatória em pacientes pediátricos com defeitos septais cardíacos e com fluxo pulmonar aumentado. O estudo está bem fundamentado, é de grande relevância na especialidade médica e não oferece riscos para o sujeito da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Neste estudo será analisado o comportamento hemodinâmico pulmonar no período pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica, comparativamente entre portadores da síndrome de Down e pacientes não sindrômicos, ainda pretendem associar a hemodinâmica pulmonar e o potencial biológico de contenção da resposta inflamatória aguda, no mesmo período e nos mesmos pacientes. Os objetivos estão claros e a forma de avaliação adequada para o desenvolvimento do projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de grande relevância em pacientes pediátricos.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.267.646

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1251672.pdf	27/02/2019 17:43:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	27/02/2019 17:43:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Anuencia_pdf.pdf	27/02/2019 17:42:51	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CartaPos_.pdf	27/02/2019 17:42:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CartaSemCustoo.pdf	27/02/2019 17:41:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma_Lopes_Carvalho.pdf	27/02/2019 17:41:26	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_corrigido_pos.pdf	27/02/2019 17:40:06	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	27/02/2019 17:39:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	27/02/2019 17:39:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: capesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.287.646

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 26 de Abril de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappeeq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C- Dados antropométricos, demográficos e diagnósticos (continuação)

Pacientes Nº Identificação	Gênero	Idade (meses)	Síndrome de Down	Peso (Kg)	Altura (cm)	Diagnóstico	SpO ₂ (%)	Qp/Qs basal	VTI _{vp} basal (cm)	TAPSE (mm)	
1	IRGS	F	6	S	6,05	63	DSAV PCA	87	3,2	25,5	16
2	NAF	F	11	S	5,80	62	DSAV PCA	88	1,6	25,8	14
3	VHA	M	11	S	6,98	65	DSAV	93	2,6	17,3	15
4	LBS	F	35	S	9,90	82	DSAV	93	1,8	20,1	21
5	EBES	F	10	S	5,69	63	DSAV PCA	93	3,4	20,2	10
6	YVHC	F	19	S	6,60	70	CIV	98	2,1	21,0	13
7	AAF	M	13	N	8,67	77	CIV IM BANVD	99	3,8	29,0	12
8	PVS	M	29	N	11,45	87	CIV	99	2,8	22,3	22
9	LAM	F	4	N	4,10	59	CIV	95	1,9	21,3	11
10	SBF	F	17	N	8,36	79	CIV	97	3,3	20,0	19
11	LGOS	F	12	N	7,31	69	CIV	98	1,3	19,4	19
12	LCHOSS	M	16	S	5,17	69	DSAV	88	2,9	31,2	13
13	MHSAV	F	10	S	5,84	65	DSAV	94	2,0	18,3	15
14	SVC	F	8	S	5,50	61	DSAV CIA PCA	93	1,9	20,7	16
15	IRF	F	13	N	7,95	70	CIV	96	4,6	24,4	14
16	PHR	M	5	S	6,41	65	CIV	96	1,7	13,2	10
17	KAO	F	7	N	7,59	74	CIV IM IT	95	1,8	16,9	10
18	MMS	F	15	N	6,90	71	CIV	99	2,5	21,7	20
19	MEGSC	F	13	S	5,92	69	DSAV	94	3,5	21,1	10
20	KSO	F	15	S	7,80	79	DSAV CIA PCA	93	2,2	21,3	11
21	MJS	F	22	N	7,40	74	CIV PCA	96	1,8	25,0	12
22	VOS	F	7	N	4,89	64	CIV	97	2,1	23,8	15
23	GSB	F	8	S	6,22	63	DSAV PCA	92	2,9	21,1	15
24	NMMC	F	31	S	10,10	82	DSAV	97	1,7	19,9	19
25	LMS	F	4	S	4,90	61	CIV CIA	99	2,4	22,0	16
26	CILS	M	11	S	6,21	69	DSAV	92	1,3	20,7	13
27	JVMA	M	11	S	6,42	71	DSAV PCA	97	2,7	23,5	17
28	AAG	F	12	S	6,20	64	CIV CIA	99	1,6	16,0	13
29	GSS	F	9	S	7,13	69	CIV	98	1,4	23,7	13
30	CERA	M	9	N	6,24	66	CIV	99	4,5	22,0	13
31	SRL	F	32	S	9,37	79	CIV CIA	96	2,5	32,1	21
32	SVS	F	7	N	5,38	63	CIV	98	3,2	25,5	14
33	TMOM	F	8	N	5,43	61	CIV	97	2,2	20,0	15
34	MCS	M	24	N	9,00	79	CIV IAo	99	1,2	23,9	20
35	LEQS	F	9	S	6,48	64	CIV	99	2,9	20,1	18
36	KPBS	M	7	N	4,00	60	CIV	98	3,4	20,7	13
37	RRG	F	5	S	5,64	62	DSAV	96	4,0	28,3	12
38	TDN	M	24	S	10,70	77	CIV	98	3,3	26,2	17
39	ASRA	F	32	S	10,38	88	CIV PCA	98	1,8	25,0	15
40	MMM	M	7	S	6,83	66	CIV	97	2,1	23,3	16
41	ASNA	F	14	S	6,40	67	DSAV	96	1,5	27,2	20
42	BFBS	M	5	N	5,08	60	CIV	96	2,5	25,7	12
43	LAP	F	5	S	4,49	40	DSAV	94	2,5	18,9	13
44	JXS	F	5	S	3,68	56	CIV CIA	96	2,9	25,3	19
45	ILLSC	F	4	S	7,79	58	DSAV	89	0,8	17,0	14
46	JSCA	M	3	S	3,80	55	CIV CIA	96	2,0	16,5	16
47	NBP	M	5	N	5,43	62	CIV	96	1,7	18,6	12
48	MJV	M	10	S	7,10	68	DSAV	92	1,9	18,5	14
49	ASFS	F	15	S	5,00	58	DSAV PCA	90	1,8	22,0	16
50	VCA	F	13	S	6,78	64	CIV CIA	96	1,5	20,0	14

Anexo C- Dados antropométricos, demográficos e diagnósticos (conclusão)

Pacientes Nº Identificação	Gênero	Idade (meses)	Síndrome de Down	Peso (Kg)	Altura (cm)	Diagnóstico	SpO ₂ (%)	Qp/Qs basal	VTI _{VP} basal (cm)	TAPSE (mm)	
51	IRG	F	28	S	10,10	80	CIV	97	1,3	19,0	13
52	JAC	M	15	N	8,28	75	CIV	96	2,8	21,0	19
53	IFS	M	10	S	7,60	67	DSAV CIA EST_VVPPEE	89	2,8	22,0	15
54	FVRP	F	18	S	7,00	47	JAoP	99	1,6	18,6	19
55	PHAS	M	17	N	7,33	72	CIV	98	2,4	18,0	18
56	KO	M	8	S	6,76	64	DSAV CIA PCA	89	3,0	28,0	13
57	DPCS	M	12	S	6,62	68	DSAV CIV PCA	96	3,6	25,4	17
58	MVR	F	20	N	9,20	75	CIV	98	3,6	23,5	13
59	LBN	F	8	S	6,60	65	DSAV	90	1,8	22,4	12
60	LML	M	11	N	5,90	67	CIV PCA	93	1,3	25,0	11

BANVD, banda muscular anômala em ventrículo direito; CIA, comunicação interatrial; CIV, comunicação interventricular; DSAV, defeito septal atrioventricular; IAo, insuficiência aórtica; IM, insuficiência mitral; IT, insuficiência tricúspide; PCA, persistência do canal arterial; Qp/Qs, relação entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico; SpO₂, saturação periférica de oxigênio; TAPSE, excursão sistólica do anel tricúspideo (medida de função ventricular direita); VTI_{VP} basal, integral velocidade-tempo do fluxo sanguíneo em veias pulmonares (medida indireta do fluxo pulmonar).

10. Referências

1. Heath d, edwards JE. 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*. 1958 Oct;18(4 Part 1):533–47.
2. Rabinovitch M, Haworth SG, Vance Z, Vawter G, Castaneda AR, Nadas AS, et al. Early pulmonary vascular changes in congenital heart disease studied in biopsy tissue. *Hum Pathol*. 1980 Sep;11(5 Suppl):499–509.
3. Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR, Reid L. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation*. 1984 Apr;69(4):655–67.
4. Thomaz AM, Kajita LJ, Aiello VD, Zorzaneli L, Galas FRBG, Machado CG, et al. Parameters associated with outcome in pediatric patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension subjected to combined vasodilator and surgical treatments. *Pulm Circ*. 2019 Jul;9(3):1–13.
5. Souza MFS, Penha JG, Maeda NY, Galas FRBG, Abud KCO, Carvalho ES, et al. Postoperative Pulmonary Hemodynamics and Systemic Inflammatory Response in Pediatric Patients Undergoing Surgery for Congenital Heart Defects. *Mediators Inflamm*. 2022 Jan 15;2022:1–12.
6. Carvalho E, Souza M, Abud K, Castro C, Penha J, Thomaz A, et al. Prediction of Pulmonary Arterial Pressure Level after Repair of Congenital Cardiac Communications and Discharge from the Hospital: Role of Down Syndrome and Early Postoperative Hemodynamics. *Congenit Heart Dis*. 2022;17(3):351–63.
7. Wilson SK, Hutchins GM, Neill CA. Hypertensive pulmonary vascular disease in Down syndrome. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 1):722–6.
8. McLaughlin V V, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1417–31.
9. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):537–46.
10. Cua CL, Rogers LK, Chicoine LG, Augustine M, Jin Y, Nash PL, et al. Down syndrome patients with pulmonary hypertension have elevated plasma

-
- levels of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pediatr.* 2011 Jul;170(7):859–63.
11. Korhonen P, Hyödynmaa E, Lautamatti V, Iivainen T, Tammela O. Cardiovascular findings in very low birthweight schoolchildren with and without bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* 2005 Jun;81(6):497–505.
 12. Thottam PJ, Choi S, Simons JP, Kitsko DJ. Effect of Adenotonsillectomy on Central and Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2015 Oct 4;153(4):644–8.
 13. Joffre C, Lesage F, Bustarret O, Hubert P, Oualha M. Children with Down syndrome: Clinical course and mortality-associated factors in a French medical paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 2016 Jun;52(6):595–9.
 14. Hilton J, Fitzgerald D, Cooper D. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health.* 1999 Aug;35(4):383–6.
 15. Galambos C, Minic AD, Bush D, Nguyen D, Dodson B, Seedorf G, et al. Increased Lung Expression of Anti-Angiogenic Factors in Down Syndrome: Potential Role in Abnormal Lung Vascular Growth and the Risk for Pulmonary Hypertension. *PLoS One.* 2016 Aug 3;11(8):e0159005.
 16. Bush D, Galambos C, Ivy DD, Abman SH, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. *J Pediatr.* 2018 Nov;202:212-219.e2.
 17. Zorzanelli L, Maeda N, Clavé M, Thomaz A, Galas F, Rabinovitch M, et al. Relation of Cytokine Profile to Clinical and Hemodynamic Features in Young Patients With Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol.* 2017 Jan;119(1):119–25.
 18. Lopes AA, O’Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young.* 2009 May 1;19(S1):8–12.
 19. Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: Is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatric Critical Care Medicine.* 2010 Mar;11:S57–69.

20. Berger R. Possibilities and impossibilities in the evaluation of pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2000 Jan 1;21(1):17–27.
21. Wilkinson JL. Congenital heart disease: Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart*. 2001 Jan 1;85(1):113–20.
22. Dyer KL, Pauliks LB, Das B, Shandas R, Ivy D, Shaffer EM, et al. Use of Myocardial Performance Index in Pediatric Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006 Jan;19(1):21–7.
23. Alkon J, Humpl T, Manlihot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio to Predict Functional Capacity and Survival in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 Aug;106(3):430–6.
24. Ajami GH, Cheriki S, Amoozgar H, Borzouee M, Soltani M. Accuracy of Doppler-Derived Estimation of Pulmonary Vascular Resistance in Congenital Heart Disease: An Index of Operability. *Pediatr Cardiol*. 2011 Dec 22;32(8):1168–74.
25. Cevik A, Kula S, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Oguz AD, Pektas A, et al. Quantitative Evaluation of Right Ventricle Function by Transthoracic Echocardiography in Childhood Congenital Heart Disease Patients with Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. 2012 Aug;29(7):840–8.
26. Laird TH, Stayer SA, Rivenes SM, Lewin MB, McKenzie ED, Fraser CD, et al. Pulmonary-to-Systemic Blood Flow Ratio Effects of Sevoflurane, Isoflurane, Halothane, and Fentanyl/Midazolam with 100% Oxygen in Children with Congenital Heart Disease. *Anesth Analg*. 2002 Nov;95(5):1200–6.
27. Ribeiro ZV de S, Tsutsui JM, Miranda R dos A, Mohry S, Mathias W, Lopes AA. Ecocardiografia-doppler e parâmetros hemodinâmicos em cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2010 May;94(5):592–600.
28. Rivera IR, Mendonça MA, Andrade JL, Moises V, Campos O, Silva CC, et al. Pulmonary Venous Flow Index as a Predictor of Pulmonary Vascular Resistance Variability in Congenital Heart Disease with Increased

- Pulmonary Flow: A Comparative Study before and after Oxygen Inhalation. *Echocardiography*. 2013 Sep;30(8):952–60.
29. Zhang X, Sun Y, Zhu J, Zhu Y, Qiu L. Epidemiology, prenatal diagnosis, and neonatal outcomes of congenital heart defects in eastern China: A hospital-based multicenter study. *BMC Pediatr*. 2020 Sep 2;20(1).
 30. Lopes AAB, Barreto AC, Moreira VM, Tavares GMP. Cardiopatias congênitas com comunicações intra ou extracardíacas no paciente pediátrico. *Medicina cardiovascular: reduzindo o impacto das doenças*. In: Kalil Filho R, Fuster V, Albuquerque CP de, editors. *Medicina Cardiovascular: Reduzindo o Impacto das Doenças*. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 1441–74.
 31. Botto LD, Correa A, David Erickson J. Racial and Temporal Variations in the Prevalence of Heart Defects [Internet]. 2001. Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/>
 32. Hoffman JIE, Kaplan S. The Incidence of Congenital Heart Disease. 2002.
 33. Yeh SJ, Chen HC, Lu CW, Wang JK, Huang LM, Huang SC, et al. National database study of survival of pediatric congenital heart disease patients in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015 Feb 1;114(2):159–63.
 34. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. Vol. 58, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2011. p. 2241–7.
 35. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: Birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2009 Mar;98(3):472–7.
 36. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019 Apr 1;48(2):455–63.
 37. BRASIL M da S. Síntese de evidências para políticas em saúde: diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas. Brasília: Ministerio da Saude; 2017.

38. Ministerio da Saude B. Informações de Saúde (TABNET). In: Saúde Md., 1st ed.
39. Kádár K. What Is New in Critical Congenital Heart Defects? *Journal Of Cardiovascular Emergencies*. 2017 Dec 1;3(4):157–9.
40. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
41. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014.
42. Lopes AA, Flores PC, Diaz GF, Mesquita SMF. Congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension in South America (2013 grover conference series). Vol. 4, *Pulmonary Circulation*. University of Chicago Press; 2014. p. 370–7.
43. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *European Respiratory Review*. 2009 Sep 1;18(113):154–61.
44. Bermudez BEBV, Medeiros SL, Bermudez MB, Novadzki IM, Magdalena NIR. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(6):521–4.
45. Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal LM, Berger F, Bauer UMM, Schmitt KR. Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):107–15.
46. Hoffmann J, Marsh LM, Pieper M, Stacher E, Ghanim B, Kovacs G, et al. Compartment-specific expression of collagens and their processing enzymes in intrapulmonary arteries of IPAH patients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2015;308:1002–13. Available from: <http://www.ajplung.org>L1002
47. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, al Dabbagh M, del Cerro MJ, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: What are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the congenital heart disease and pediatric task forces, pulmonary vascular research institute (PVRI). *Pulm Circ*. 2014 Jun 1;4(2):330–41.

48. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
49. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension. Vol. 132, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 2037–99.
50. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016 May;102(Suppl 2):ii42–8.
51. Galiè N, McLaughlin V V., Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
52. Frank BS, Ivy DD. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Clin North Am*. 2020 Oct;67(5):903–21.
53. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016 May 1;102:ii42–8.
54. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, 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. Vol. 38, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier USA; 2019. p. 879–901.
55. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, Dabbagh M Al, Cerro MJ, et al. Repair of Congenital Heart Disease with Associated Pulmonary Hypertension in Children: What are the Minimal Investigative Procedures? Consensus Statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric

-
- Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ.* 2014 Jun;4(2):330–41.
56. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, Beghetti M, Ivy DD, Berger RMF, et al. Acute Vasodilator Response in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar;67(11):1312–23.
57. Laird TH, Stayer SA, Rivenes SM, Lewin MB, McKenzie ED, Fraser CD, et al. Pulmonary-to-Systemic Blood Flow Ratio Effects of Sevoflurane, Isoflurane, Halothane, and Fentanyl/Midazolam with 100% Oxygen in Children with Congenital Heart Disease. *Anesth Analg.* 2002 Nov;95(5):1200–6.
58. Caicedo L, Hopper R, Garcia Aguilar H, Ivy D, Haag D, Fineman J, et al. Acute vasoreactivity testing in pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension: an international survey on current practice. *Pulm Circ.* 2019 Oct;9(4):1–9.
59. Myers PO, Tissot C, Beghetti M. Assessment of Operability of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. *Circulation Journal.* 2014;78(1):4–11.
60. Lopes AA, Thomaz AM. When to Operate on Pediatric Patients with Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2017;
61. Cordina RL, Playford D, Lang I, Celermajer DS. State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ.* 2019 Sep;28(9):1351–64.
62. Goda A, Ryo K, Delgado-Montero A, Tayal B, Handa R, Simon MA, et al. The Prognostic Utility of a Simplified Biventricular Echocardiographic Index of Cardiac Remodeling in Patients with Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016 Jun;29(6):554–60.
63. Meinel K, Koestenberger M, Sallmon H, Hansmann G, Pieles GE. Echocardiography for the Assessment of Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease in the Young. *Diagnostics.* 2020 Dec 31;11(1):49.
64. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio to

-
- Predict Functional Capacity and Survival in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2010 Aug;106(3):430–6.
65. Van Der Feen DE, Bartelds B, De Boer RA, Berger RMF. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: Translational opportunities to study the reversibility of pulmonary vascular disease. Vol. 38, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2017. p. 2034–40.
66. Egito ESET, Aiello VD, Bosisio IBJ, Lichtenfels AJ, Horta ALM, Saldiva PHN, et al. Vascular Remodeling Process in Reversibility of Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease. *Pathol Res Pract.* 2003 Jan;199(8):521–32.
67. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease.
68. Toba M, Alzoubi A, O KD, Gairhe S, Matsumoto Y, Oshima K, et al. Temporal hemodynamic and histological progression in Sugen5416/hypoxia/ normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2014;306:15. Available from: www.ajpheart.org
69. Dony E, Lai YJ, Dumitrascu R, Pullamsetti SS, Savai R, Ghofrani HA, et al. Partial reversal of experimental pulmonary hypertension by phosphodiesterase-3/4 inhibition. *European Respiratory Journal.* 2008 Mar;31(3):599–610.
70. Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2016 Dec 20;17(1):88.
71. Yamaji-Kegan K, Takimoto E, Zhang A, Weiner NC, Meuchel LW, Berger AE, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM α) induces endothelial cell apoptosis and subsequent interleukin-4-dependent pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2014 Jun 15;306(12):L1090–103.
72. Kumar R, Mickael C, Chabon J, Gebreab L, Rutebemberwa A, Garcia AR, et al. The Causal Role of IL-4 and IL-13 in *Schistosoma mansoni* Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Oct 15;192(8):998–1008.
73. Park S, Chen W, Esmaeil N, Lucas B, Marsh LM, Reibman J, et al. Interleukin 13– and Interleukin 17A–Induced Pulmonary Hypertension

-
- Phenotype Due to Inhalation of Antigen and Fine Particles from Air Pollution. *Pulm Circ.* 2014 Dec;4(4):654–68.
74. Chen G, Zuo S, Tang J, Zuo C, Jia D, Liu Q, et al. Inhibition of CRTH2-mediated Th2 activation attenuates pulmonary hypertension in mice. *Journal of Experimental Medicine.* 2018 Aug 6;215(8):2175–95.
75. Adatia I, Beghetti M. Immediate postoperative care. *Cardiol Young.* 2009 May 1;19(S1):23–7.
76. HEATH D, EDWARDS JE, SMITH LA. The rheologic significance of medial necrosis and dissecting aneurysm of the ascending aorta in association with calcific aortic stenosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1958 Apr 30;33(9):228–34.
77. Frank DB, Hanna BD. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current practice in pediatrics. *Minerva Pediatr.* 2015 Apr;67(2):169–85.
78. Wu J, Morris JK. The population prevalence of Down's syndrome in England and Wales in 2011. *European Journal of Human Genetics.* 2013 Sep 16;21(9):1016–9.
79. Alexander M, Ding Y, Foskett N, Petri H, Wandel C, Khwaja O. Population prevalence of Down's syndrome in the United Kingdom. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2016 Sep;60(9):874–8.
80. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current Estimate of Down Syndrome Population Prevalence in the United States. *J Pediatr.* 2013 Oct;163(4):1163–8.
81. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(3):221–7.
82. Calkoen EE, Hazekamp MG, Blom NA, Elders BBLJ, Gittenberger-de Groot AC, Haak MC, et al. Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up. *Int J Cardiol.* 2016 Jan;202:784–95.
83. Tóth R, Szántó P, Prodán Z, Lex DJ, Sápi E, Szatmári A, et al. Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Oct;17(4):691–7.

84. Liao P, Vajdic C, Trollor J, Reppermund S. Prevalence and incidence of physical health conditions in people with intellectual disability - a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256294.
85. Donoso F A, Montes F S, Neumann B M, Ulloa V D, Contreras E D, Arriagada S D. [Down Syndrome child in the Intensive care unit]. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(5):668–76.
86. Zakharchenko L, El-Khuffash A, Molloy EJ, Breatnach C, Franklin O. Perioperative myocardial performance in infants with Down syndrome undergoing CHD repair. *Cardiol Young*. 2022 Jun;32(6):960–8.
87. Aziz S, Ayub M, Masood L, Amanullah M, Hameed R, Hashmi S, et al. Major Septal Defects: Comparative Study of Down Syndrome and Non-Down Syndrome Infants, Before and After Surgery. *Pak J Med Sci*. 36(5):925–9.
88. Santos FCGB, Croti UA, De Marchi CH, Murakami AN, Brachine JDP, Borim BC, et al. Surgical Treatment for Congenital Heart Defects in Down Syndrome Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(1).
89. Alhuzaimi AN, Alotaibi NM, Alsuhaibani GI, Alanazi RK, Temsah MH. Congenital Heart Defect and Pulmonary Hypertension in Children With Down Syndrome: Clinical Profile Over Two Decades. *Cureus*. 2021 Feb 7;13(2):e13212.
90. Bush D, Galambos C, Dunbar Ivy D. Pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Mar 12;56(3):621–9.
91. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics*. 2013 May 1;131(5):e1502–8.
92. Zhang X, Sun Y, Zhu J, Zhu Y, Qiu L. Epidemiology, prenatal diagnosis, and neonatal outcomes of congenital heart defects in eastern China: a hospital-based multicenter study. *BMC Pediatr*. 2020 Dec 2;20(1):416.
93. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, Altes TA. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol*. 2008 Mar 20;38(3):280–4.
94. Schloo BL, Vawter GF, Reid LM. Down syndrome: Patterns of disturbed lung growth. *Hum Pathol*. 1991 Sep;22(9):919–23.

-
95. Aboussouan LS, O'Donovan PB, Moodie DS, Gragg LA, Stoller JK. Hypoplastic Trachea in Down's Syndrome. *American Review of Respiratory Disease*. 1993 Jan;147(1):72–5.
 96. Ahmed I, Anjum F. Atrioventricular Septal Defect. 2022.
 97. Morsy MM, Algrigri OO, Salem SS, Abosedera MM, Abutaleb AR, Al-Harbi KM, et al. The spectrum of congenital heart diseases in down syndrome. *Saudi Med J*. 2016 Jul;37(7):767–72.
 98. AlAaraj N, Soliman AT, Itani M, Khalil A, De Sanctis V. Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. *Acta Biomed*. 2019;90(8-S):36–42.
 99. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*. 2014 Mar;183(1):1–6.
 100. Villani E, Onder G, Carfi A, Di Segni C, Raimondo S, Silvestrini A, et al. Thyroid Function and its Implications in Oxidative Stress Influencing the Pathogenesis of Osteoporosis in Adults with Down Syndrome: A Cohort Study. *Hormone and Metabolic Research*. 2016 Aug 24;48(09):565–70.
 101. Cebeci Ayşe N, Ayla G, Metin Y. Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013 May 30;5(2):116–20.
 102. Szeliga K, Antosz A, Skrzynska K, Kalina-Faska B, Januszek-Trzciakowska A, Gawlik A. Subclinical Hypothyroidism as the Most Common Thyroid Dysfunction Status in Children With Down's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:782865.
 103. Casto C, Pepe G, Li Pomi A, Corica D, Aversa T, Wasniewska M. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes (Basel)*. 2021;12(2).
 104. Soliman AT, Itani M, Jour C, Shaat M, Elsiddig S, Souieky F, et al. Relation between changes in weight parameters and height parameters in prepubertal children: daily weight gain and BMI changes in relation to linear growth during nutritional rehabilitation of underweight children. *Acta Biomed*. 2019;90(8-S):7–19.

105. Hill GE, Whitten CW. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997 May;11(3):316–21.
106. Gazit AZ, Huddleston CB, Checchia PA, Fehr J, Pezzella AT. Care of the Pediatric Cardiac Surgery Patient—Part 1. *Curr Probl Surg*. 2010 Mar;47(3):185–250.
107. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344–52.
108. Bush DS, Ivy DD. Pulmonary Hypertension in the Population with Down Syndrome. *Cardiol Ther*. 2022 Mar;11(1):33–47.
109. Sharma M, Khera S, Sondhi V, Devgan A. A study to determine the prevalence of pulmonary arterial hypertension in children with Down syndrome and congenital heart disease. *Med J Armed Forces India*. 2013 Jul;69(3):241–5.
110. Tanaka M, Abe K, Oka M, Saku K, Yoshida K, Ishikawa T, et al. Inhibition of nitric oxide synthase unmasks vigorous vasoconstriction in established pulmonary arterial hypertension. *Physiol Rep*. 2017 Dec;5(23).
111. Wu J, Morris JK. The population prevalence of Down's syndrome in England and Wales in 2011. *European Journal of Human Genetics*. 2013 Sep;21(9):1016–9.
112. Alexander M, Ding Y, Foskett N, Petri H, Wandel C, Khwaja O. Population prevalence of Down's syndrome in the United Kingdom. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2016 Sep 1;60(9):874–8.
113. Huggard D, Kelly L, Ryan E, McGrane F, Lagan N, Roche E, et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine*. 2020 Mar;127:154938.
114. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C–X–C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014 Mar;13(3):272–80.
115. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, Hraha TH, Smith KP, Markham N, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1):14818.
116. Souza MFS, Carvalho ES, Maeda NY, Thomaz AM, Zorzanelli L, Castro CR, et al. Macrophage migration inhibitory factor and chemokine RANTES in young pediatric patients with congenital cardiac communications:

-
- Relation to hemodynamic parameters and the presence of Down syndrome. *Cytokine*. 2020 Oct;134:155192.
117. Brun H, Ueland T, Thaulow E, Damas JK, Yndestad A, Aukrust P, et al. No Inflammatory Response Related to Pulmonary Hemodynamics in Children with Systemic to Pulmonary Shunts. *Congenit Heart Dis*. 2011 Jul;6(4):338–46.
 118. Maeda NY, Aiello VD, Santos PC, Thomaz AM, Kajita LJ, Bydlowski SP, et al. Relation of Macrophage Migration Inhibitory Factor to Pulmonary Hemodynamics and Vascular Structure and Carbamyl-Phosphate Synthetase I Genetic Variations in Pediatric Patients with Congenital Cardiac Shunts. *Mediators Inflamm*. 2019 Feb 6;2019:1–10.
 119. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. Vol. 34, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 451–72.
 120. Ikawa S, Shimazaki Y, Nakano S, Kobayashi J, Matsuda H, Kawashima Y. Pulmonary vascular resistance during exercise late after repair of large ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Jun;109(6):1218–24.
 121. Blackstone EH, Kirklin JW, Bradley EL, DuShane JW, Appelbaum A. Optimal age and results in repair of large ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976 Nov;72(5):661–79.
 122. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May;69(20):2551–69.
 123. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O’Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation*. 1993 Feb;87(2 Suppl):I38-51.
 124. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007 Jun 1;93(6):682–7.
 125. Canter JA, Summar ML, Smith HB, Rice GD, Hall LD, Ritchie MD, et al. Genetic variation in the mitochondrial enzyme carbamyl-phosphate synthetase I predisposes children to increased pulmonary artery pressure

- following surgical repair of congenital heart defects: A validated genetic association study. *Mitochondrion*. 2007 May;7(3):204–10.
126. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, et al. Neonatal Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2001 Jun 14;344(24):1832–8.
127. Maurer P, Barbisan F, Azzolin VF, Berro LF, Montagner R, Duarte MMMF, et al. Polymorphism eNOS Glu298Asp modulates the inflammatory response of human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine*. 2020 Jan;125:154812.
128. Loukanov T, Hoss K, Tonchev P, Klimpel H, Arnold R, Sebening C, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and acute pulmonary hypertension post cardiopulmonary bypass in children with congenital cardiac diseases. *Cardiol Young*. 2011 Apr 10;21(2):161–9.
129. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. *Annals of Thoracic Surgery*. 2006 Jun;81(6).
130. Tu LN, Hsieh L, Kajimoto M, Charette K, Kibiriyeva N, Forero A, et al. Shear stress associated with cardiopulmonary bypass induces expression of inflammatory cytokines and necroptosis in monocytes. *JCI Insight*. 2021 Jan 11;6(1).
131. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Feb 28;66(2):65–70.
132. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, et al. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019 Dec 4;13(2):158–73.
133. Tárnok A, Hamsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, et al. Complement Activation, Cytokines, and Adhesion Molecules in Children Undergoing Cardiac Surgery with or without Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Cardiol*. 1999 Mar 11;20(2):113–25.
134. Gorjipour F, Dehaki MG, Totonchi Z, Hajimiresmaiel SJ, Azarfarin R, Pazoki-toroudi H, et al. Inflammatory cytokine response and cardiac troponin I changes in cardiopulmonary bypass using two cardioplegia

- solutions; del Nido and modified St. Thomas': a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2017 Jul 3;32(5):394–402.
135. Ricci Z, Benegni S, Garisto C, Favia I, Haiberger R, Di Chiara L. Endotoxin Activity in Neonates Undergoing Cardiac Surgery: Cohort Study. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018 Jan 8;9(1):60–7.
136. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal*. 2019 Jan;53(1):1801887.
137. Durandy Y. Minimizing Systemic Inflammation During Cardiopulmonary Bypass in the Pediatric Population. *Artif Organs*. 2014 Jan;38(1):11–8.
138. Siemens K, Sangaran DP, Hunt BJ, Murdoch IA, Tibby SM. Strategies for Prevention and Management of Bleeding Following Pediatric Cardiac Surgery on Cardiopulmonary Bypass. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018 Jan;19(1):40–7.
139. Medikonda R, Ong CS, Wadia R, Goswami D, Schwartz J, Wolff L, et al. A Review of Goal-Directed Cardiopulmonary Bypass Management in Pediatric Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018 Sep 29;9(5):565–72.
140. Huber JN, Hilkin BM, Hook JS, Brophy PD, Davenport TL, Davis JE, et al. Neutrophil Phenotype Correlates With Postoperative Inflammatory Outcomes in Infants Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017 Dec;18(12):1145–52.
141. Inoue N, Oka N, Kitamura T, Shibata K, Itatani K, Tomoyasu T, et al. Neutrophil Elastase Inhibitor Sivelestat Attenuates Perioperative Inflammatory Response in Pediatric Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Int Heart J*. 2013;54(3):149–53.
142. Kohira S, Oka N, Inoue N, Itatani K, Hanayama N, Kitamura T, et al. Effect of the Neutrophil Elastase Inhibitor Sivelestat on Perioperative Inflammatory Response After Pediatric Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Prospective Randomized Study. *Artif Organs*. 2013 Dec;37(12):1027–33.

143. Amer GF, Elawady MS, ElDerie A, Sanad M. Normothermia versus Hypothermia during Cardiopulmonary Bypass in Cases of Repair of Atrioventricular Septal Defect. *Anesth Essays Res.* 14(1):112–8.
144. Pironkova RP, Giamelli J, Seiden H, Parnell VA, Gruber D, Sison CP, et al. Brain injury with systemic inflammation in newborns with congenital heart disease undergoing heart surgery. *Exp Ther Med.* 2017 Jul;14(1):228–38.
145. Floh AA, Nakada M, La Rotta G, Mah K, Herridge JE, Van Arsdell G, et al. Systemic Inflammation Increases Energy Expenditure Following Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2015 May;16(4):343–51.
146. Yang Q, Liao J, Huang J, Li YP, Huang S, Zhou H, et al. Cardiopulmonary Bypass Down-Regulates NOD Signaling and Inflammatory Response in Children with Congenital Heart Disease. *PLoS One.* 2016 Sep 13;11(9):e0162179.
147. Justus G, Walker C, Rosenthal LM, Berger F, Miera O, Schmitt KRL. Immunodepression after CPB: Cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery – A prospective trial. *Cytokine.* 2019 Oct;122:154018.
148. Li Y ping, Huang J, Huang S gen, Xu Y gen, Xu Y yun, Liao J yi, et al. The compromised inflammatory response to bacterial components after pediatric cardiac surgery is associated with cardiopulmonary bypass–suppressed Toll-like receptor signal transduction pathways. *J Crit Care.* 2014 Apr;29(2):312.e7-312.e13.
149. Huffmyer JL, Groves DS. Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015 Jun;29(2):163–75.
150. Serraf A, Robotin M, Bonnet N, Détruit H, Baudet B, Mazmanian MG, et al. Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Dec;114(6):1061–9.
151. Serraf A, Sellak H, Hervé P, Bonnet N, Robotin M, Detruit H, et al. Vascular endothelium viability and function after total cardiopulmonary bypass in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):544–51.
152. Khailova L, Robison J, Jaggars J, Ing R, Lawson S, Treece A, et al. Tissue alkaline phosphatase activity and expression in an experimental infant

- swine model of cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest. *J Inflamm (Lond)*. 2020;17:27.
153. Fujii Y. Evaluation of Inflammation Caused by Cardiopulmonary Bypass in a Small Animal Model. *Biology (Basel)*. 2020 Apr 20;9(4):81.
154. Michalski M, Pałowska-Klimek I, Thiel S, Świerzko AS, Hansen AG, Jensenius JC, et al. Factors involved in initiation and regulation of complement lectin pathway influence postoperative outcome after pediatric cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):2930.
155. Pałowska-Klimek I, Świerzko AS, Michalski M, Głowacka E, Szala-Póździej A, Sokołowska A, et al. Activation of the lectin pathway of complement by cardiopulmonary bypass contributes to the development of systemic inflammatory response syndrome after paediatric cardiac surgery. *Clin Exp Immunol*. 2016 Apr 20;184(2):257–63.
156. Stoica SC, Dorobantu DM, Vardeu A, Biglino G, Ford KL, Bruno D V., et al. MicroRNAs as potential biomarkers in congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Apr;159(4):1532-1540.e7.
157. Salameh A, Dhein S, Mewes M, Sigusch S, Kiefer P, Vollroth M, et al. Antioxidative or anti-inflammatory additives reduce ischemia/reperfusion injury in an animal model of cardiopulmonary bypass. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Jan;27(1):18–29.
158. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685–713; quiz 786–8.
159. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986 Sep;74(3):484–92.
160. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for

-
- new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine*. 2021 Apr;34:100822.
161. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Aug;6(2):359–65.
162. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12.
163. Abud KCO, Machado CM, Vilas Boas LS, Maeda NY, Carvalho ES, Souza MFS, et al. Respiratory viruses and postoperative hemodynamics in patients with unrestrictive congenital cardiac communications: a prospective cohort study. *Eur J Med Res*. 2023 Jan 20;28(1):38.
164. Pierre Louis ME, Bhutta A, Holloway A, Gaskin P. Post-operative course of pulmonary artery pressure after complete atrioventricular canal defect repair. *Cardiol Young*. 2022 Mar;32(3):398–404.
165. Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int*. 2014 Jun;56(3):297–303.
166. Malec E, Mroczek T, Pajak J, Januszewska K, Zdebska E. Results of surgical treatment of congenital heart defects in children with Down's syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(5):351–4.
167. Morris CD, Magilke D, Reller M. Down's syndrome affects results of surgical correction of complete atrioventricular canal. *Pediatr Cardiol*. 1992 Apr;13(2):80–4.
168. Yamaki S, Horiuchi T, Takahashi T. Pulmonary changes in congenital heart disease with Down's syndrome: their significance as a cause of postoperative respiratory failure. *Thorax*. 1985 May;40(5):380–6.
169. Lal PS, Chavan B, Devendran VR, Varghese R, Murmu UC, Kumar RS. Surgical outcome of congenital heart disease in Down's syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Apr 1;21(2):166–9.
170. Marino B. Ventricular Septal Defect in Down Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1990 May 1;144(5):544.

-
171. Ahmad S, SISNK. DOWN'S SYNDROME; Congenital heart disease in children, an experience in Faisalabad Pakistan. *Professional Med J*. 2013;20(6):898–903.
 172. Shultz B, Timek T, Davis AT, Heiser J, Murphy E, Willekes C, et al. Outcomes in patients undergoing complex cardiac repairs with cross clamp times over 300 minutes. *J Cardiothorac Surg*. 2016 Dec 12;11(1):105.
 173. Tumanyan MR, Filaretova O V., Chechneva V V., Gulasaryan RS, Butrim I V., Bockeria LA. Repair of Complete Atrioventricular Septal Defect in Infants with Down Syndrome: Outcomes and Long-Term Results. *Pediatr Cardiol*. 2015 Jan 7;36(1):71–5.
 174. Fudge JC, Li S, Jaggars J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, et al. Congenital Heart Surgery Outcomes in Down Syndrome: Analysis of a National Clinical Database. *Pediatrics*. 2010 Aug 1;126(2):315–22.
 175. Abijay CA, Tomkies A, Rayasam S, Johnson RF, Mitchell RB. Children With Down Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Outcomes After Tonsillectomy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2022 Mar 13;166(3):557–64.
 176. Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, Leahy TR, Franklin O, Roche E, et al. Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2020 Jun 24;109(6):1096–111.
 177. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome (DS). *Paediatr Respir Rev*. 2018 Mar;26:49–54.
 178. Watts R, Vyas H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 2013 Oct;98(10):812–7.
 179. Tahamtan A, Besteman S, Samadizadeh S, Rastegar M, Bont L, Salimi V. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: From harmful effects to therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2021 Feb 15;178(3):515–30.
 180. Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, et al. Airway CD8(+) T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Jun;54(6):822–30.
 181. Wark PAB, Bucchieri F, Johnston SL, Gibson PG, Hamilton L, Mimica J, et al. IFN-gamma-induced protein 10 is a novel biomarker of rhinovirus-

- induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):586–93.
182. Southworth T, Pattwell C, Khan N, Mowbray SF, Strieter RM, Erpenbeck VJ, et al. Increased type 2 inflammation post rhinovirus infection in patients with moderate asthma. *Cytokine.* 2020 Jan;125:154857.
183. Hasegawa K, Hoptay CE, Harmon B, Celedón JC, Mansbach JM, Piedra PA, et al. Association of type 2 cytokines in severe rhinovirus bronchiolitis during infancy with risk of developing asthma: A multicenter prospective study. *Allergy.* 2019 Jul;74(7):1374–7.
184. Klouda T, Yuan K. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:351–72.
185. Aldabbous L, Abdul-Salam V, McKinnon T, Duluc L, Pepke-Zaba J, Southwood M, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Angiogenesis: Evidence From Vascular Pathology in Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Oct;36(10):2078–87.
186. Hu Y, Chi L, Kuebler WM, Goldenberg NM. Perivascular Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Cells.* 2020 Oct 22;9(11).
187. Bauer EM, Zheng H, Comhair S, Erzurum S, Billiar TR, Bauer PM. Complement C3 deficiency attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *PLoS One.* 2011;6(12):e28578.
188. Khandagale A, Åberg M, Wikström G, Bergström Lind S, Shevchenko G, Björklund E, et al. Role of Extracellular Vesicles in Pulmonary Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Sep;40(9):2293–309.
189. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, Watson G, Girerd B, Howard LS, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):717–26.
190. Gessler P, Schmitt B, Prêtre R, Latal B. Inflammatory response and neurodevelopmental outcome after open-heart surgery in children. *Pediatr Cardiol.* 2009 Apr;30(3):301–5.
191. Yang Q, Liao J, Huang J, Li YP, Huang S, Zhou H, et al. Cardiopulmonary Bypass Down-Regulates NOD Signaling and Inflammatory Response in Children with Congenital Heart Disease. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162179.

-
192. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jun;81(6):S2347-54.
 193. Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Artif Organs.* 2014 Jan;38(1):11–8.
 194. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg.* 1998 Jan;86(1):28–33.
 195. Holzheimer RG, Molloy RG, Görlach H, Wilkert S, Hehrlein F. IL-6 and TNF alpha release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection.* 1994;22(1):37–42.
 196. Puchinger J, Ryz S, Nixdorf L, Edlinger-Stanger M, Lassnigg A, Wiedemann D, et al. Characteristics of Interleukin-6 Signaling in Elective Cardiac Surgery-A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022 Jan 25;11(3).
 197. Gorjipour F, Totonchi Z, Gholampour Dehaki M, Hosseini S, Tirgarfakheri K, Mehrabanian M, et al. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α , renal function biochemical parameters and clinical outcomes in pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion.* 2019 Nov;34(8):651–9.
 198. Kawamura T, Wakusawa R, Inada K. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1997 Jan;44(1):38–42.
 199. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4–5):323–40.
 200. Davì G, Ferroni P. CD40-CD40L interactions in platelet activation. *Thromb Haemost.* 2005 Jun;93(6):1011–2.
 201. Danese S, Fiocchi C. Platelet activation and the CD40/CD40 ligand pathway: mechanisms and implications for human disease. *Crit Rev Immunol.* 2005;25(2):103–21.
 202. Büchner K, Henn V, Gräfe M, de Boer OJ, Becker AE, Kroccek RA. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+ T cells and platelets: implications

- for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis. *J Pathol.* 2003 Oct;201(2):288–95.
203. Nakano M, Fujii T, Hashimoto M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, et al. Type I interferon induces CX3CL1 (fractalkine) and CCL5 (RANTES) production in human pulmonary vascular endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2012 Oct;170(1):94–100.
204. Lotan D, Zilberman D, Dagan O, Keller N, Ben-Abraham R, Weinbroum AA, et al. Beta-chemokine secretion patterns in relation to clinical course and outcome in children after cardiopulmonary bypass: continuing the search to abrogate systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jan;71(1):233–7.
205. Ide H, Kakiuchi T, Furuta N, Matsumoto H, Sudo K, Furuse A, et al. [The effect of cardiopulmonary bypass on T-cells and their subpopulations--changes in their proportion in peripheral blood]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1987 Aug;35(8):1089–95.
206. Leonard EJ, Yoshimura T. Neutrophil attractant/activation protein-1 (NAP-1 [interleukin-8]). *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990 Jun;2(6):479–86.
207. Hébert CA, Baker JB. Interleukin-8: a review. *Cancer Invest.* 1993;11(6):743–50.
208. Cassatella MA, Gasperini S, Calzetti F, Bertagnin A, Luster AD, McDonald PP. Regulated production of the interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokine by human neutrophils. *Eur J Immunol.* 1997 Jan;27(1):111–5.
209. Wang X, Yue TL, Ohlstein EH, Sung CP, Feuerstein GZ. Interferon-inducible protein-10 involves vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammatory response. *J Biol Chem.* 1996 Sep 27;271(39):24286–93.
210. Zuojun H, Lingyu H, Wei H, Henghui Y, Chonggang Z, Jingsong W, et al. Interference of IP-10 expression inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and intimal hyperplasia in carotid artery: a new insight in the prevention of restenosis. *Cell Biochem Biophys.* 2012 Jan;62(1):125–35.
211. Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol.* 2018 Apr;15(4):299–311.

-
212. McQuibban GA, Butler GS, Gong JH, Bendall L, Power C, Clark-Lewis I, et al. Matrix metalloproteinase activity inactivates the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1. *J Biol Chem*. 2001 Nov 23;276(47):43503–8.
 213. Ho TK, Shiwen X, Abraham D, Tsui J, Baker D. Stromal-Cell-Derived Factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as Potential Target of Therapeutic Angiogenesis in Critical Leg Ischaemia. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:143209.
 214. Bouyssou JMC, Ghobrial IM, Roccaro AM. Targeting SDF-1 in multiple myeloma tumor microenvironment. *Cancer Lett*. 2016 Sep 28;380(1):315–8.
 215. Segers VFM, Revin V, Wu W, Qiu H, Yan Z, Lee RT, et al. Protease-resistant stromal cell-derived factor-1 for the treatment of experimental peripheral artery disease. *Circulation*. 2011 Mar 29;123(12):1306–15.
 216. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1987 Nov;76(5):1037–42.
 217. Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, et al. Inhaled Nitric Oxide as a Preoperative Test (INOP Test I): the INOP Test Study Group. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I76-81.
 218. Lock JE, Einzig S, Bass JL, Moller JH. The pulmonary vascular response to oxygen and its influence on operative results in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol*. 1982;3(1):41–6.
 219. Ian Adatia. Pulmonary Hypertension and Postoperative Congenital Heart Disease. In: *Pediatric Pulmonary Hypertension*. 2011. p. 209–32.

11. Apêndice

Apêndice A - Estudo publicado durante o doutorado



Congenital Heart Disease

Tech Science Press

DOI: 10.32604/chd.2022.019382

ARTICLE

Prediction of Pulmonary Arterial Pressure Level after Repair of Congenital Cardiac Communications and Discharge from the Hospital: Role of Down Syndrome and Early Postoperative HemodynamicsEloisa Sassá Carvalho^{*}, Maria Francilene S. Souza, Kelly Cristina O. Abud, Claudia R. P. Castro, Juliano G. Penha, Ana Maria Thomaz, Vanessa A. Guimarães and Antonio Augusto Lopes[†]

Heart Institute (InCor), University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

^{*}Corresponding Author: Antonio Augusto Lopes. Email: aablopes@usp.br[†]Part of a doctoral thesis by Eloisa S. Carvalho to the Program in Cardiology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

Received: 21 October 2021 Accepted: 11 January 2022

ABSTRACT

Background: Postoperative pulmonary hypertension limits the success of surgical treatment in some patients with unrestrictive congenital cardiac communications. Identifying patients at risk of developing postoperative pulmonary hypertension is important to individualize follow-up strategies. **Methods:** We analyzed a prospective cohort of 52 pediatric patients (age 3 to 35 months) looking for perioperative predictors of mildly elevated pulmonary arterial pressure 6 months after surgery, defined as a systolic pressure greater than 30 mmHg by trans-thoracic echocardiography. This corresponds to a mean pulmonary arterial pressure of >20 mmHg. Clinical, echocardiographic and hemodynamic parameters were investigated. Perioperative hemodynamics was assessed by directly measuring pulmonary and systemic arterial pressures using indwelling catheters. Early postoperative pulmonary hemodynamics was defined as the mean pulmonary/systemic mean arterial pressure ratio (PAP/SAP) obtained per patient during the first 6 h of postoperative care. **Results:** Among the factors that were investigated as possible predictors, perioperative hemodynamics and the presence of Down syndrome were initially selected using univariate analysis ($p < 0.030$). Early postoperative PAP/SAP was correlated with PAP/SAP obtained in the operating room just after cardiopulmonary bypass ($r = 0.70$, $p < 0.001$), and it was higher in subjects with Down syndrome than in nonsyndromic individuals ($p = 0.003$). Early postoperative PAP/SAP was the only predictor selected using multivariate analysis. It was characterized as an independent predictor after adjustments for possible confounders. An early postoperative PAP/SAP of >0.35 was 76% sensitive and 74% specific at predicting a systolic pulmonary arterial pressure of >30 mmHg 6 months after surgery (hazard ratio with 95% CI 8.972 [2.428–33.158], $p = 0.002$). **Conclusion:** The hypertensive early postoperative behavior of the pulmonary circulation was strongly but not exclusively associated with Down syndrome, and it was characterized as an independent predictor of altered pulmonary arterial pressure after discharge from the hospital.

KEYWORDS

Pulmonary hypertension; congenital heart disease; Down syndrome; pediatric cardiac surgery



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1 Introduction

Pulmonary vascular abnormalities are present in almost all patients with unrestrictive congenital cardiac communications and may either constitute a problem while assigning them to surgical repair of cardiac lesions or limit the success of treatment if surgery is not offered in a timely fashion (early in life) [1–4]. In addition to the age at operation, the presence of extracardiac syndromes, especially Down syndrome (trisomy 21), and the complexity of the cardiac anomaly have been considered classical risk factors for perioperative complications and progression of pulmonary vascular disease postoperatively [5,6]. The potential for reversion of pulmonary vascular abnormalities following surgery has been estimated based on pulmonary vascular responsiveness to vasodilator agents, which is generally assessed during preoperative cardiac catheterization. It can also be predicted based on the structure of pulmonary vessels, biological behavior of pulmonary vascular cells, and circulating and tissue biomarkers [7–10]. However, there have been relatively few follow-up studies to confirm predictions in the pediatric population.

Cardiac catheterization with pulmonary vasodilator testing has been considered the gold standard procedure to evaluate cardiopulmonary hemodynamics and decide about surgery in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension [4]. Nevertheless, cardiac catheterization is not performed in all patients, and it is widely known that hemodynamic parameter estimation is difficult in subjects for whom pulmonary blood flow and systemic blood flow need to be calculated separately [11]. On the other hand, theoretically, preoperative hemodynamic evaluation should be considered to be limited in providing adequate prognostic information in the sense that parameters are obtained in the presence of cardiac lesions and therefore altered blood flow conditions. Postoperatively, patients can be evaluated free of cardiac shunts, but except for instances where they are seen for research purposes, invasive procedures are performed late after surgery to confirm the diagnosis of postoperative pulmonary hypertension, which is associated with poor prognosis [12].

To start dealing with this “too-early-or-too-late” dilemma, we decided to assess pulmonary hemodynamics just after surgical repair of cardiac communications in pediatric subjects and verify whether hemodynamic parameters could predict mild elevations of pulmonary arterial pressure after discharge from the hospital. Several studies have focused on pulmonary vascular tone instability following cardiac surgery, and much has been learned about patient management in the setting of postoperative intensive care [13]. Less is known about the behavior of the pulmonary circulation after hospital discharge. In a recent study, we looked for possible predictors of persistent pulmonary hypertension in patients with moderate to severe pulmonary vasculopathy who were given oral sildenafil pre- and postoperatively [14]. The present study involved patients with less severe pulmonary hypertension who were discharged from the hospital under no specific medications. We analyzed potential predictors of pulmonary artery pressure level 6 months after surgery and examined the particular role of Down syndrome.

2 Methods

2.1 Patients

The study was based on a prospective cohort of pediatric patients who were referred to the Heart Institute (InCor), University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil for surgical repair of congenital cardiac anomalies. Patients were consecutively enrolled from November 2016 to July 2020 on the basis of the following criteria: age 1 month to 3 years; hearts with biventricular physiology; presence of unrestrictive post tricuspid communications; clinical and echocardiographic features suggestive of at least moderately elevated pulmonary arterial pressure: a loud second heart sound in the pulmonary area, absence of intense systolic murmurs over the precordium and absence of significant interventricular pressure gradients thus suggesting elevation of right ventricular systolic pressure; absence of features suggestive of advanced pulmonary vasculopathy with significant right-to-left shunting across the septal

defects and peripheral oxygen saturation <85%; absence of extra cardiac syndromes except for Down syndrome. Having met the inclusion criteria, patients entered the study if their parents or relatives agreed to participate and signed an informed consent form.

2.2 Preoperative Evaluation

The initial evaluation consisted of a detailed clinical history, physical examination, chest radiographs, and ECG. The diagnosis of Down syndrome was confirmed by genetic testing prior to referral to the Heart Institute. Transthoracic echocardiography was used for assessing cardiovascular anatomy and hemodynamic parameters. Patients were assigned to surgery on the basis of noninvasive diagnostic evaluation. Clinical and radiographic signs of pulmonary over circulation were generally associated with a pulmonary/systemic blood flow ratio greater than 2.50 by transthoracic echocardiography and normal (>93%) peripheral oxygen saturation. Patients with a pulmonary/systemic blood flow ratio <2.00 and peripheral oxygen saturation <93% with no signs of congestive heart failure or failure to thrive were presumed to have higher levels of pulmonary vascular resistance, thus requiring special attention perioperatively. Systolic and mean pulmonary arterial pressure were estimated by transthoracic echocardiography based on parameters derived from the tricuspid regurgitant jet and pulmonary regurgitant jet, respectively. The pulmonary/systemic blood flow ratio was calculated based on systolic flow parameters in the right and left ventricular outflow tracts. Pulmonary venous flow was estimated by measuring the velocity-time integral of blood flow in pulmonary veins. Values <20.0 cm are generally associated with heightened pulmonary vascular resistance in pediatric patients with congenital cardiac communications [15,16]. All patients were deemed operable and assigned to total repair of the cardiac anomalies. None of them presented with features that generally preclude surgery in this population: pulmonary/systemic blood flow ratio <1.50 with predominant right-to-left flow across the septal defect and peripheral oxygen saturation persistently below 85%.

2.3 Perioperative Monitoring and Care

All patients underwent open cardiac surgery for repair of cardiac lesions. Intraoperatively, levels of pulmonary arterial pressure and systemic arterial pressure were recorded before and after cardiopulmonary bypass (CPB). Pulmonary and systemic arterial lines were placed for postoperative hemodynamic monitoring. In our institution, a pulmonary catheter is routinely inserted by the surgeon intraoperatively in patients with unrestrictive cardiac communications with moderate to severe pulmonary hypertension. Inhaled nitric oxide was started after CPB termination (20 ppm) and maintained in the postoperative intensive care unit. We routinely use inhaled nitric oxide postoperatively in these patients as an attempt to prevent life-threatening hemodynamic disturbances associated with right and left heart failure. Postoperatively, patients received fentanyl, midazolam, and ketamine singly or in combination for analgesia/sedation and milrinone, epinephrine and norepinephrine as inotropic/vasoactive agents. The amount of drugs used was computed using the *vasoactive-inotropic score* [17]. Mild cardiopulmonary instabilities characterized by a rise in pulmonary arterial pressure with a decrease in peripheral oxygen saturation were generally reversed by manual ventilation and chest physiotherapy. Severe and sustained instabilities associated with systemic hypotension were managed by means of deep sedation, systemic alkalization, changes in mechanical ventilation parameters and doses of inotropic/vasoactive drugs, and use of pulmonary vasodilators (milrinone, sildenafil, and prostaglandin E1 in addition to inhaled nitric oxide).

2.4 Postoperative Pulmonary Arterial Pressure

Pulmonary and systemic arterial pressure levels were subsequently recorded in the postoperative intensive care unit with readings taken at 2-h intervals (12 times a day) for 2.5 days. This was the minimum time of invasive monitoring required for study purposes. Longer periods of hemodynamic

monitoring were necessary in patients with unstable clinical course. Curves were constructed for mean pulmonary arterial pressure and pulmonary/systemic mean arterial pressure ratio (PAP/SAP) and were comparatively analyzed between patients with and without Down syndrome. We also analyzed pulmonary and systemic arterial pressures specifically during the first 6 h of intensive care unit stay. In that period, patients were still deeply sedated, stable on mechanical ventilation receiving 20 ppm inhaled nitric oxide, and free of major post-CPB instabilities. We computed the PAP/SAP ratio and used the mean of the first four values to define early postoperative hemodynamics (early postoperative PAP/SAP). This parameter was compared to the PAP/SAP ratio registered in the operating room (post-CPB PAP/SAP) in terms of the ability to predict the outcome.

2.5 Outcome

Patients were followed up for 6 months after hospital discharge and then re-evaluated noninvasively. We assessed pulmonary hemodynamics by measuring systolic pulmonary arterial pressure using transthoracic echocardiography. In particular, we looked for possible perioperative predictors of a systolic pulmonary arterial pressure of >30 mmHg. We chose this level because it corresponds to a mean pulmonary arterial pressure of >20 mmHg (mean PAP $\sim 0.61 \times$ systolic PAP + 2 mmHg), i.e., the lower limit of mild pulmonary hypertension according to current literature [18,19]. Echocardiographic evaluation 6 months after surgery was performed by a single professional (CRPC, coauthor) in a blinded fashion. Post-CPB PAP/SAP, early postoperative PAP/SAP, and the presence of Down syndrome were among the potential predictors we analyzed.

2.6 Statistical Analysis

Unless otherwise specified, results of numeric variables are presented as medians with interquartile ranges. Categorical variables are reported as the number of cases and proportions or percentages. All numeric variables had their distributions tested for closeness to the normal (Gaussian) distribution. Whenever necessary, dependent variables were subjected to Box-Cox transformation before applying statistical tests. Differences within subjects were analyzed using the *t* test for paired data. Differences between groups were tested using the general linear model. The relationship between variables was tested by calculating Pearson's coefficient of correlation. Postoperative pulmonary arterial pressure curves were analyzed using the general linear model for repeated measures. Logistic regression analysis was used to identify possible predictors of hemodynamic outcome. The corresponding hazard ratios with 95% confidence intervals (CIs) are provided. All variables with a *p*-value of <0.10 in univariate analysis were included in multivariate analysis. Once a predictor was identified, bivariate analysis was performed to look for possible confounders. A confounder was defined as a variable causing a >20% change in the hazard ratio associated with the predictor. Receiver operating characteristic curves were constructed, and cutoff values for predictors are provided with respective sensitivity and specificity levels. In all assessments, 0.05 was assumed to be the level of significance. All tests were performed using the IBM SPSS Statistical software (version 26, Armonk, NY, USA). The sample size was calculated based on the following: approximately one-third of patients were expected to have abnormal pulmonary arterial pressure 6 months after surgery, and 5 to 10 events (abnormal pulmonary pressure) would be necessary to analyze each of the main predictors under investigation, namely, early postoperative hemodynamics and Down syndrome (~15 events required). Thus, the study was planned to include ~45 patients.

3 Results

3.1 Clinical Data

A flow diagram showing how patients were selected is depicted in Fig. 1. Fifty-two patients were enrolled with an age range of 3 to 35 months (11(7–15) months, median with interquartile range) and male to female ratio of 17:35. The weight and height were 6.42(5.45–7.80) Kg and 66(62–74) cm, respectively. Phenotypic characteristics of Down syndrome were present in 34 of them (65%). All

patients had unrestrictive post tricuspid cardiac communications (ventricular septal defect [n = 32] or atrioventricular septal defect [n = 20]) either isolated or associated with atrial septal defect (secundum type) or patent ductus arteriosus. Baseline pulmonary/systemic blood flow ratio (2.15[1.73–2.90]), velocity-time integral of blood flow in pulmonary veins (21.2[19.9–24.9] cm) and peripheral oxygen saturation (96%[93%–98%]) suggested that pulmonary vascular resistance was elevated in some individuals. Preoperative systolic pulmonary artery pressure and mean pulmonary artery pressure were 75 (64–80) mmHg and 45(33–55) mmHg, respectively.

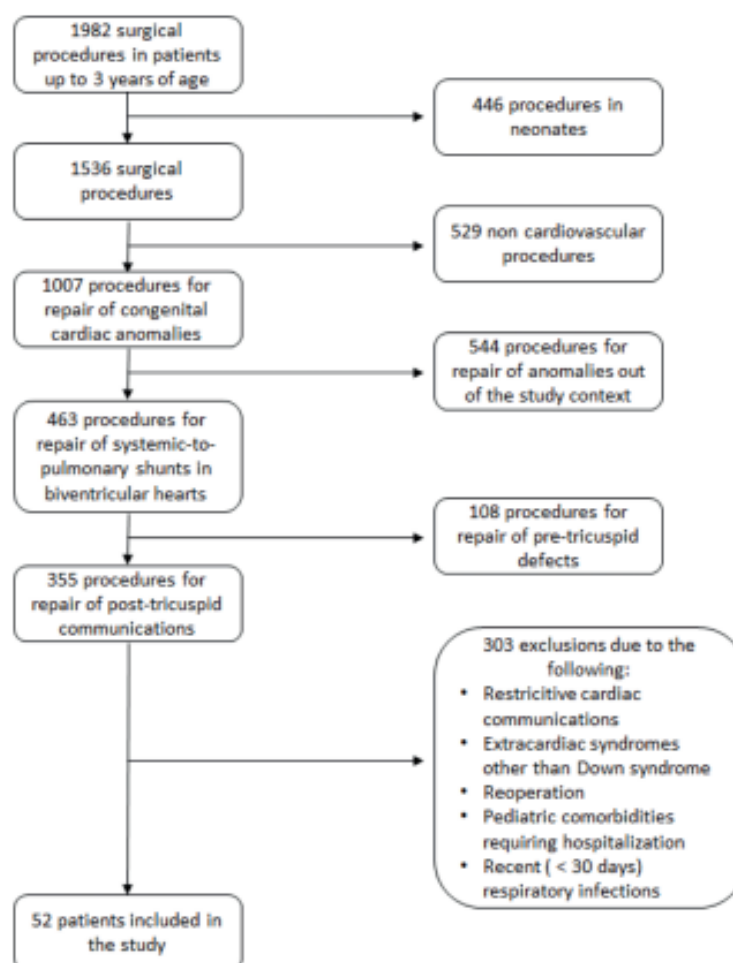


Figure 1: Flow diagram showing included and excluded patients in the period of the study

3.2 Hemodynamic Findings

All patients underwent surgical repair of cardiac lesions under CPB. Postoperative hemodynamic measurements were performed under inhaled nitric oxide. The mean pulmonary arterial pressure

decreased, and the mean systemic arterial pressure increased after CPB in comparison with pre-CPB levels (32(26–38) mmHg to 21(18–25) mmHg, $p < 0.001$ and 46(39–53) mmHg to 53(49–59) mmHg, $p < 0.001$, respectively). As a result, PAP/SAP ratio decreased from 0.74(0.61–0.87) to 0.39(0.33–0.47) ($p < 0.001$). Despite the continuous use of inhaled nitric oxide postoperatively, several patients had heightened pulmonary arterial pressure with mean pressure levels approaching or exceeding 30 mmHg in many instances. Pressure curves for subjects with and without Down syndrome are shown in Fig. 2. Patients with Down syndrome had higher pulmonary arterial pressure during the first 20 h of postoperative care than nonsyndromic individuals. Early postoperative PAP/SAP (0.37[0.32–0.46], range 0.19 to 0.74) was significantly correlated with PAP/SAP registered in the operating room immediately after CPB ($r = 0.70$, $p < 0.001$), and it was higher in patients with Down syndrome than in nonsyndromic patients (0.40[0.33–0.48] and 0.34[0.29–0.39], $p = 0.003$, respectively). When the general linear model was used to investigate multiple factors that might have influenced early postoperative PAP/SAP, post-CPB PAP/SAP and Down syndrome but not CPB time or the *vasoactive-inotropic score* in the early postoperative period remained in the model (respective p -values, <0.001 , 0.024, 0.354 and 0.877). In addition, there was a weak but significant correlation between early postoperative PAP/SAP and the duration of mechanical ventilation ($r = 0.32$, $p = 0.021$).

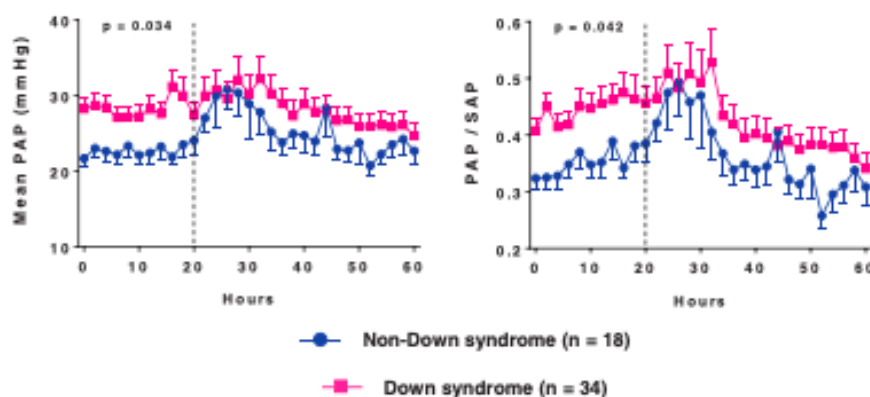


Figure 2: Mean pulmonary arterial pressure (PAP) and pulmonary/systemic mean arterial pressure ratio (PAP/SAP) during the first 2.5 days of postoperative care (readings at 2-h intervals)

Data are presented as means with SE. The p -values correspond to the analysis of the first 20 h. They were obtained using the general linear model for repeated measures after Box-Cox transformation of the dependent variables

3.3 Relevant Postoperative Events

Postoperatively, 17 patients had elevations of pulmonary arterial pressure above the systemic arterial pressure level. Some episodes were isolated and promptly reversed by manual ventilation and sedation. Others were associated with a $>20\%$ decrease in systemic arterial pressure and/or a decrease in peripheral oxygen saturation to levels $<90\%$. Eventually, instabilities were not severe enough to require major changes in therapeutic strategies but lasted long or were clustered. There were no deaths associated with these events, although some influenced the duration of mechanical ventilation. One patient died of septicemia. Another patient died of severe and sustained systemic hypotension followed by bradycardia unresponsive to vasoactive drugs, including vasopressin. The fatal outcome was unrelated to pulmonary hypertension, infection, or relevant residual cardiac lesions.

Patients were mechanically ventilated for 7(6–10) days. The duration of mechanical ventilation was influenced by early postoperative hemodynamics (early postoperative PAP/SAP) but not Down syndrome

($p = 0.027$ and $p = 0.775$, respectively, in bivariate analysis). Factors associated with long times of mechanical ventilation (e.g., >10 days) other than pulmonary hypertension were delayed sternal closure, respiratory disturbances, infection, arrhythmias, seizures, and other neurological events. Inhaled nitric oxide was maintained during the entire period of mechanical ventilation, except in patients in whom ventilation was prolonged for reasons other than pulmonary hypertension.

3.4 Outcome Predictors

Fifty patients were discharged from the hospital and subjected to echocardiographic evaluation 6 months after surgery as an attempt to identify perioperative predictors of a postoperative systolic pulmonary arterial pressure >30 mmHg. Twenty-five patients were above this level. By univariate analysis, five potential predictors were identified with a p -value < 0.10 (Table 1). However, using the forward LR procedure for variable selection in multivariate analysis, only early postoperative PAP/SAP remained in the model as a predictor. Subsequently, we performed bivariate analysis to investigate whether variables not included in the model (i.e., the presence of Down syndrome, baseline peripheral oxygen saturation and pre- and post-CPB PAP/SAP) could act as confounders. Table 2 shows that the hazard ratio associated with early postoperative PAP/SAP was not significantly changed by any of the aforementioned variables. Receiver operating characteristic curves further confirmed that early postoperative PAP/SAP was even better than post-CPB PAP/SAP in predicting postoperative systolic pulmonary arterial pressure levels greater than 30 mmHg. The cutoff level of 0.35 was associated with the best levels of sensitivity and specificity at predicting postoperative pulmonary arterial pressure (Fig. 3). The hazard ratio associated with an early postoperative PAP/SAP of >0.35 vs. values ≤ 0.35 was 8.97 (95% CI 2.43–33.16, $p = 0.001$). Early postoperative PAP/SAP was also tested for prediction of postoperative systolic pulmonary artery pressure > 40 mmHg. Because only five patients were above this level, the prediction was less robust. The hazard ratio associated with an early postoperative PAP/SAP of >0.43 (best cutoff value) was 11.64 (95% CI 1.17–115.59, $p = 0.048$).

Table 1: Prediction of systolic PAP >30 mmHg 6 months after surgery: univariate analysis

Variables	Hazard ratio	95% Confidence interval		p -value
		Lower	Upper	
Age at operation	0.984	0.921	1.052	0.642
Type of cardiac anomaly*	1.796	0.547	5.894	0.334
Presence of Down syndrome	4.364	1.217	15.691	0.024
Baseline peripheral oxygen saturation	0.815	0.655	1.015	0.068
Baseline systolic PAP†	1.027	0.978	1.078	0.286
Baseline mean PAP†	1.023	0.962	1.089	0.461
Baseline pulmonary/systemic blood flow ratio†	0.676	0.344	1.330	0.257
Baseline VTI _{pv} †	1.068	0.912	1.249	0.414
Pre-CPB PAP/SAP‡	1.505	1.058	2.139	0.023
Post-CPB PAP/SAP‡	2.594	1.265	5.319	0.009
Early postoperative PAP/SAP§†	4.937	1.760	13.848	0.002

Note: *Atrioventricular septal defect compared with ventricular septal defect.

†Transthoracic echocardiography.

‡Mean of the first four values obtained at 2-hour intervals in the postoperative intensive care unit.

§Direct measurements using arterial catheters. The hazard ratio corresponds to an increase of 0.10 in each of these variables.

CPB, cardiopulmonary bypass; PAP, pulmonary arterial pressure; PAP/SAP, pulmonary/systemic mean arterial pressure ratio; VTI_{pv}, velocity-time integral of blood flow in pulmonary veins.

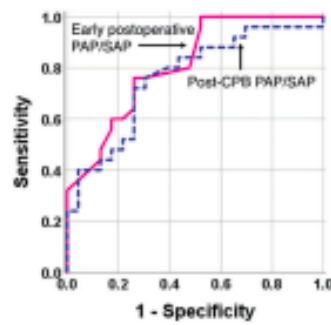
Table 2: Prediction of systolic PAP > 30 mmHg 6 months after surgery: analysis of potential confounders*

	Hazard ratio†	95% Confidence interval		p-value
		Lower	Upper	
Early postoperative PAP/SAP, unadjusted	4.937	1.760	13.848	0.002
<i>Adjusted for:</i>				
Presence of Down syndrome	4.469	1.542	12.955	0.006
Baseline oxygen saturation	4.591	1.579	13.350	0.005
Pre-CPB PAP/SAP	4.396	1.527	12.661	0.006
Post-CPB PAP/SAP	4.030	1.268	12.806	0.018

Note: *A confounder was defined as a variable causing a >20% change in the hazard ratio associated with the variable under investigation in bivariate analysis.

†The hazard ratio corresponds to an increase of 0.10 in early postoperative PAP/SAP.

Post-CPB PAP/SAP promoted a 18.4% reduction in the hazard ratio associated with early postoperative PAP/SAP.



	Area under the curve	95% CI		p-value
		Lower	Upper	
Early postoperative PAP/SAP	0.810	0.691	0.930	<0.001
Post-CPB PAP/SAP	0.762	0.625	0.898	0.002

Cut-off values	Sensitivity	Specificity	Hazard ratio	95% CI		p-value
				Lower	Upper	
Early postoperative PAP/SAP >0.35	0.76	0.74	8.972	2.428	33.158	0.002
Post-CPB PAP/SAP >0.39	0.72	0.74	6.021	1.718	21.098	0.009

Figure 3: Receiver operating characteristic curves showing the role of post-cardiopulmonary bypass (CPB) pulmonary/systemic mean arterial pressure ratio (PAP/SAP) and early postoperative PAP/SAP in predicting a systolic pulmonary arterial pressure >30 mmHg 6 months after cardiac surgery

3.5 The Role of Down Syndrome

The interaction that we observed between early postoperative PAP/SAP and Down syndrome, i.e., higher values of the former in syndromic individuals, made it difficult to interpret prediction when both factors were included in the statistical model. To solve this problem, we performed subgroup analysis working with the outcome as a numeric variable. The results are shown in Fig. 4. For the entire cohort,

the 6-month postoperative systolic pulmonary arterial pressure was 32(23–35) mmHg (range 19 to 54 mmHg). In patients with early postoperative PAP/SAP ≤ 0.35 , those with Down syndrome had higher 6-month postoperative pulmonary arterial pressure levels than the nonsyndromic patients, although the mean values were below 30 mmHg in both subgroups. In patients with early postoperative PAP/SAP > 0.35 , 6-month postoperative pulmonary arterial pressure was elevated (>30 mmHg), with similar levels in the subgroups. The ratio of syndromic to nonsyndromic individuals in this group was 2.7:1. Thus, early postoperative PAP/SAP, which was higher but not exclusively elevated in syndromic subjects, seemed to be the link between Down syndrome and abnormal pulmonary artery pressure 6 months after surgery. Of the 32 Down syndrome patients who were evaluated after hospital discharge, 12 had normal systolic pulmonary arterial pressure. In this subgroup, the age at operation was 4 to 35 months (11(6–24) months); eight patients had complete atrioventricular septal defect; eight had early postoperative PAP/SAP ≤ 0.35 ; and only one had major postoperative cardiopulmonary instabilities as described.

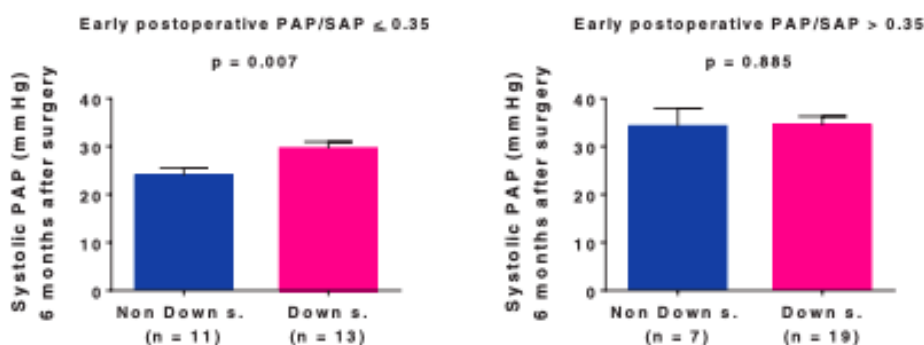


Figure 4: Role of early postoperative pulmonary/systemic mean arterial pressure ratio (PAP/SAP) and Down syndrome in determining pulmonary arterial systolic pressure 6 months after surgical repair of unrestrictive congenital cardiac communications

Data are presented as means with SE. Comparisons between subgroups was carried out using the general linear model after Box-Cox transformation of the dependent variable

4 Discussion

In this study, we looked for possible predictors of abnormal pulmonary arterial pressure 6 months after surgical repair of congenital cardiac communications. In some sense, our results contrast with the common belief that young patients not presenting with signs of moderate to severe pulmonary hypertension and therefore not requiring preoperative cardiac catheterization or pulmonary vasodilator therapy generally have complete normalization of pulmonary hemodynamics postoperatively. In the present cohort, 25% of patients had a 6-month postoperative pulmonary arterial pressure greater than 35 mmHg. Five of them were above 40 mmHg with levels up to 54 mmHg. Identifying patients with mild elevation of pulmonary pressure after discharge from the hospital sounds like a good strategy for early diagnosis of postoperative pulmonary hypertension. In a previous series (unpublished observations), a young patient had systolic pulmonary arterial pressure levels of 37, 37, 38, 46 and 52 mmHg at 6, 12, 42, 72 and 84 months after surgery, respectively, thus requiring postoperative cardiac catheterization and specific therapeutic measures. In the present study, early postoperative PAP/SAP, as defined, was identified as an independent predictor of 6-month postoperative systolic pulmonary arterial pressure by univariate, bivariate and

multivariate analyses. Down syndrome per se and other parameters that were assessed perioperatively did not remain in the predictive model using multivariate analysis.

To establish the study outcome, we assumed that a relationship does exist between systolic pulmonary artery pressure and mean pulmonary artery pressure. In fact, this relationship has been consistently demonstrated in most forms of pulmonary hypertension [20]. Using transthoracic echocardiography to look for a possible association between systolic and mean pulmonary artery pressure in pediatric subjects with congenital cardiac shunts (unpublished data), the regression equation we obtained ($mPAP = 0.62 sPAP - 3 \text{ mmHg}$, $R^2 = 0.79$, $p < 0.001$) was very similar to that reported for adults with pulmonary hypertension ($mPAP = 0.61 sPAP + 2 \text{ mmHg}$) [21]. Postoperatively, we were able to estimate systolic pulmonary arterial pressure in all patients based on reliable flow curves of tricuspid valve regurgitation. Although the limits of the echocardiographic estimation of systolic pulmonary arterial pressure are widely known, we think that we had a favorable scenario for obtaining accurate data. First, no patients had pulmonary stenosis pre- or postoperatively. Second, residual right atrioventricular valve regurgitation is almost always present after repair of atrioventricular septal defects. Third, tricuspid valve leaflets are frequently desinserted and reinserted during the repair of ventricular septal defects, leading to residual tricuspid regurgitation in most patients.

By measuring post-CPB PAP/SAP and early postoperative PAP/SAP, which were significantly correlated, we were able to examine the behavior of the pulmonary circulation just after elimination of the cardiac shunt. Of course, parameters were still assessed in the presence of factors that could potentially affect pulmonary vascular tone, such as the presence of vasoconstrictor substances in circulation, post-CPB systemic inflammatory reaction, pre- and postoperative endothelial cell dysfunction and transient changes in pH and alveolar oxygen tension [22]. However, both post-CPB PAP/SAP and early postoperative PAP/SAP were obtained during nitric oxide administration, which was expected to reduce the effects of pulmonary vasoconstrictors [13,23]. Postoperative pulmonary hemodynamics is also influenced by preoperative factors, of which the severity of pulmonary vascular remodeling plays a pivotal role [24]. Furthermore, there have been studies supporting a role for genetic factors. Reports by Summar et al. [25] and Canter et al. [26] showed a relationship between postoperative elevation of pulmonary arterial pressure and genetic variations of the mitochondrial enzyme carbamyl-phosphate synthetase I. An amino acid change from threonine to asparagine at residue 1405 (within the binding site of enzyme cofactor N-acetylglutamate) is associated with changes in the bioavailability of arginine (hepatic urea cycle), which is the precursor for nitric oxide synthesis [27]. In another line of investigation, Loukanov and coworkers demonstrated an association between post-CPB elevation of pulmonary arterial pressure and the endothelial nitric oxide synthetase gene polymorphism Glu298Asp in children with congenital heart disease [28]. Based on then findings, we speculate that postoperative elevation of pulmonary arterial pressure, as observed in some of our patients, is not merely a result of the global response to surgery with the release of pulmonary vasoconstrictors but rather a phenotypic manifestation modulated by genes that need to be further studied and characterized. The association we observed between early postoperative, and 6-month postoperative pulmonary arterial pressure is alignment with this possibility.

There is general agreement that Down syndrome is associated with early development of pulmonary hypertension. Several disturbances have been pointed out as causes of pulmonary vascular abnormalities in subjects with Down syndrome, including abnormal lung development and pulmonary hypoplasia, airway obstruction and acquired lung disease, increased hemodynamic stress secondary to left-to-right intracardiac shunting, and endothelial dysfunction either related or unrelated to hemodynamic changes [6]. Genetic and proteomic components have also been identified, including increased expression of antiangiogenic factors encoded on chromosome 21 [29] and heightened circulating levels of specific proinflammatory cytokines, suggesting increased interferon signaling [30]. Although congenital heart

disease is considered a major risk factor for developing pulmonary hypertension in this population, it is known that some patients do surprisingly well perioperatively and postoperatively. In the present study, 12 of 32 Down syndrome patients who were evaluated after hospital discharge had normal pulmonary arterial pressure according to the established criterion. It seems that patients with Down syndrome and congenital heart disease constitute a heterogeneous population in terms of pulmonary vasoreactivity and postoperative pulmonary hypertension. Further studies are required for a better characterization of patient subpopulations based on new methodologies for structural quantification of the pulmonary arterial tree, new blood biomarkers, genetic testing, and transcriptomic analysis of circulating cells [31]. Until then, preoperative hemodynamic evaluation and postoperative hemodynamic monitoring will continue providing data of potential prognostic value in terms of identifying patients at risk for pulmonary hypertension late after surgery.

In summary, we observed that even patients with moderate to severe pulmonary hypertension, i.e., those not requiring preoperative invasive diagnostic evaluation or pulmonary vasodilator therapy, may have abnormal levels of pulmonary arterial pressure after repair of cardiac communications and discharge from the hospital. Unsuspected systolic pressure levels greater than 40 mmHg may be found in some of them. In our cohort, the hypertensive behavior of the pulmonary circulation in the early postoperative period was tightly associated with Down syndrome. However, because it was not observed exclusively in syndromic individuals, it became a better predictor of elevated pulmonary arterial pressure after hospital discharge than Down syndrome itself. Importantly, postoperative hemodynamics was assessed invasively and with the use of inhaled nitric oxide. Therefore, our conclusions cannot be generalized. Down syndrome patients not presenting with significant changes in pulmonary hemodynamics early after surgery did not seem to be at risk of developing pulmonary hypertension thereafter, although longer follow-up observations are necessary to confirm this hypothesis. Further studies are required for a better characterization of factors that determine the behavior of the pulmonary circulation pre- and postoperatively in this population.

Ethical Approval and Consent: The study protocol was approved by the Institutional Scientific and Ethics Committee—Heart Institute—InCor—University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil, Approval No. 2.068.696.

Author Contribution: **Eloisa Sassá Carvalho:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Data curation, Writing—original draft. **Maria Francilene S. Souza:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Data curation, Writing—original draft. **Kelly Cristina O. Abud, Claudia R. P. Castro and Juliano G. Penha:** Methodology, Investigation, Data curation, Writing—original draft. **Ana Maria Thomaz and Vanessa A. Guimarães:** Investigation, Data curation, Writing—original draft. **Antonio Augusto Lopes:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Investigation, Project administration, Supervision, Formal analysis, Writing—review & editing.

Acknowledgement: We acknowledge the collaborative work of Pediatric Cardiologists and Cardiac Surgeons and all colleagues of the multiprofessional team involved in assisting patients at the Heart Institute (InCor), São Paulo, Brazil. We also express our gratitude to Mrs. Roseli Polo for her technical assistance in all phases of the study.

Funding Statement: This work was supported by FAPESP—Foundation for Research Support of the State of São Paulo, São Paulo, Brazil [Grant # 2015/21587-5].

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest to report regarding the present study.

References

1. Lindberg, L., Olsson, A. K., Jögi, P., Jonmarker, C. (2002). How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 123(6), 1155–1163. DOI 10.1067/mtc.2002.121497.
2. Giglia, T. M., Humpl, T. (2010). Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: Is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatric Critical Care Medicine*, 11, S57–S69. DOI 10.1097/PCC.0b013e3181d10cce.
3. Myers, P. O., Tissot, C., Beghetti, M. (2014). Assessment of operability of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Circulation Journal*, 78(1), 4–11. DOI 10.1253/circj.cj-13-1263.
4. Kozlik-Feldmann, R., Hansmann, G., Bonnet, D., Schranz, D., Apitz, C. et al. (2016). Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 102(Suppl 2), ii42–ii48. DOI 10.1136/heartjnl-2015-308378.
5. D'Alto, M., Mahadevan, V. S. (2012). Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Respiratory Review*, 21(126), 328–337. DOI 10.1183/09059180.00004712.
6. Bush, D., Galambos, C., Dunbar Ivy, D. (2021). Pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 56(3), 621–629. DOI 10.1002/ppul.24687.
7. Rabinovitch, M. (2000). Pathobiology of pulmonary hypertension: Impact on clinical management. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 3, 63–81. DOI 10.1053/tc.2000.6507.
8. Lévy, M., Maurey, C., Celermajer, D. S., Vouhé, P. R., Danel, C. et al. (2007). Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Journal of American College of Cardiology*, 49(7), 803–810. DOI 10.1016/j.jacc.2006.09.049.
9. Smadja, D. M., Gaussem, P., Mauge, L., Israël-Biet, D., Dignat-George, F. et al. (2009). Circulating endothelial cells: A new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation*, 119(3), 374–381. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808246.
10. van der Feen, D. E., Bossers, G. P. L., Hagdorn, Q. A. J., Moonen, J. R., Kurakula, K. et al. (2020). Cellular senescence impairs the reversibility of pulmonary arterial hypertension. *Science Translational Medicine*, 12(554), 1–28. DOI 10.1126/scitranslmed.aaw4974.
11. Wilkinson, J. L. (2001). Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart*, 85(1), 113–120. DOI 10.1136/heart.85.1.113.
12. Haworth, S. G., Hislop, A. A. (2009). Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK pulmonary hypertension service for children 2001–2006. *Heart*, 95(4), 312–317. DOI 10.1136/hrt.2008.150086.
13. Kaestner, M., Schranz, D., Warnecke, G., Apitz, C., Hansmann, G. et al. (2016). Pulmonary hypertension in the intensive care unit. expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. the european paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 102(Suppl 2), ii57–ii66. DOI 10.1136/heartjnl-2015-307774.
14. Thomaz, A. M., Kajita, L. J., Aiello, V. D., Zorzaneli, L., Galas, F. R. et al. (2019). Parameters associated with outcome in pediatric patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension subjected to combined vasodilator and surgical treatments. *Pulmonary Circulation*, 9(3), 1–13. DOI 10.1177/2045894019837885.
15. Ribeiro, Z. V., Tsutsui, J. M., Miranda, R., Mohry, S., Mathias, W. et al. (2010). Ecocardiografia-Doppler e parâmetros hemodinâmicos em cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar [Doppler echocardiography and hemodynamic parameters in congenital heart disease with increased pulmonary flow]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(5), 592–600. DOI 10.1590/S0066-782X2010005000042.
16. R Rivera, I. R., Mendonça, M. A., Andrade, J. L., Moises, V., Campos, O. et al. (2013). Pulmonary venous flow index as a predictor of pulmonary vascular resistance variability in congenital heart disease with increased pulmonary flow: A comparative study before and after oxygen inhalation. *Echocardiography*, 30(8), 952–960. DOI 10.1111/echo.12163.

References

1. Lindberg, L., Olsson, A. K., Jögi, P., Jonmarker, C. (2002). How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 123(6), 1155–1163. DOI 10.1067/mtc.2002.121497.
2. Giglia, T. M., Humpl, T. (2010). Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: Is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatric Critical Care Medicine*, 11, S57–S69. DOI 10.1097/PCC.0b013e3181d10cce.
3. Myers, P. O., Tissot, C., Beghetti, M. (2014). Assessment of operability of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Circulation Journal*, 78(1), 4–11. DOI 10.1253/circj.cj-13-1263.
4. Kozlik-Feldmann, R., Hansmann, G., Bonnet, D., Schranz, D., Apitz, C. et al. (2016). Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 102(Suppl 2), ii42–ii48. DOI 10.1136/heartjnl-2015-308378.
5. D'Alto, M., Mahadevan, V. S. (2012). Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Respiratory Review*, 21(126), 328–337. DOI 10.1183/09059180.00004712.
6. Bush, D., Galambos, C., Dunbar Ivy, D. (2021). Pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 56(3), 621–629. DOI 10.1002/ppul.24687.
7. Rabinovitch, M. (2000). Pathobiology of pulmonary hypertension: Impact on clinical management. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 3, 63–81. DOI 10.1053/tc.2000.6507.
8. Lévy, M., Maurey, C., Celermajer, D. S., Vouhé, P. R., Danel, C. et al. (2007). Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Journal of American College of Cardiology*, 49(7), 803–810. DOI 10.1016/j.jacc.2006.09.049.
9. Smadja, D. M., Gaussem, P., Mauge, L., Israël-Biet, D., Dignat-George, F. et al. (2009). Circulating endothelial cells: A new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation*, 119(3), 374–381. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808246.
10. van der Feen, D. E., Bossers, G. P. L., Hagdorn, Q. A. J., Moonen, J. R., Kurakula, K. et al. (2020). Cellular senescence impairs the reversibility of pulmonary arterial hypertension. *Science Translational Medicine*, 12(554), 1–28. DOI 10.1126/scitranslmed.aaw4974.
11. Wilkinson, J. L. (2001). Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart*, 85(1), 113–120. DOI 10.1136/heart.85.1.113.
12. Haworth, S. G., Hislop, A. A. (2009). Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK pulmonary hypertension service for children 2001–2006. *Heart*, 95(4), 312–317. DOI 10.1136/hrt.2008.150086.
13. Kaestner, M., Schranz, D., Warnecke, G., Apitz, C., Hansmann, G. et al. (2016). Pulmonary hypertension in the intensive care unit. expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. the european paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 102(Suppl 2), ii57–ii66. DOI 10.1136/heartjnl-2015-307774.
14. Thomaz, A. M., Kajita, L. J., Aiello, V. D., Zorzaneli, L., Galas, F. R. et al. (2019). Parameters associated with outcome in pediatric patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension subjected to combined vasodilator and surgical treatments. *Pulmonary Circulation*, 9(3), 1–13. DOI 10.1177/2045894019837885.
15. Ribeiro, Z. V., Tsutsui, J. M., Miranda, R., Mohry, S., Mathias, W. et al. (2010). Ecocardiografia-Doppler e parâmetros hemodinâmicos em cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar [Doppler echocardiography and hemodynamic parameters in congenital heart disease with increased pulmonary flow]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(5), 592–600. DOI 10.1590/S0066-782X2010005000042.
16. R Rivera, I. R., Mendonça, M. A., Andrade, J. L., Moises, V., Campos, O. et al. (2013). Pulmonary venous flow index as a predictor of pulmonary vascular resistance variability in congenital heart disease with increased pulmonary flow: A comparative study before and after oxygen inhalation. *Echocardiography*, 30(8), 952–960. DOI 10.1111/echo.12163.