

Comparative trial of the use of antiplatelet and oral anticoagulant in thrombosis prophylaxis in patients undergoing total cavopulmonary operation with extracardiac conduit: echocardiographic, tomographic, scintigraphic, clinical and laboratory analysis

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

Cristiane Felix Ximenes Pessotti¹, MD, PhD; Marcelo Biscegli Jatene², MD, PhD; Ieda Biscegli Jatene², MD, PhD; Patrícia Marques Oliveira³, MD; Fabiana Moreira Passos Succi³, MD; Valeria de Melo Moreira³, MD; Rafael Willain Lopes², MD, PhD; Simone Rolim Fernandes Fontes Pedra², MD, PhD

DOI 10.5935/1678-9741.20140111

RBCCV 44205-1595

Abstract

Objective: To compare the efficacy of aspirin and warfarin for prophylaxis of thrombosis in patients undergoing total cavopulmonary anastomosis. Evaluate whether coagulation factors (VII, VIII and protein C), clinical data, fenestration or hemodynamic factors, interfere with postoperative thrombosis.

Methods: A prospective, randomized study of 30 patients, randomized into Group I (Warfarin) and Group II (AAS), underwent total cavopulmonary shunt with extracardiac conduit, between 2008 and 2011, with follow-up by clinical visits to evaluate side effects and adhesion. Performed transesophageal echocardiography in post operative time, 3, 6, 12 and 24 months; angiotomography at 6, 12 and 24 months to evaluate changes in

the internal tube wall or thrombi and pulmonary scintigraphy to evaluate possible PTE.

Results: Two deaths in group I; 33.3% of patients had thrombus (46.7% in Group II). The previous occurrence of thrombus and low levels of coagulation protein C were the only factors that influenced the time free of thrombus ($P=0.035$ and 0.047). Angiotomographic evaluation: 35.7% in group II presented material accumulation greater than 2 mm ($P=0.082$). Scintigraphy: two patients had PTE in group II. Five patients had difficulty to comply with the treatment, 4 in group I with INR ranging from 1 to 6.4.

Conclusion: The previous occurrence of thrombus is a risk factor for thrombosis in the postoperative period. Patients using AAS tend to deposit material in the tube wall. The small sample

¹ Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

² Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

³ Hospital do Coração, ASS, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo InCor-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Não houve suporte financeiro.

Endereço para correspondência:

Cristiane Felix Ximenes Pessotti

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil – CEP: 05403-000

E-mail: crsximenes08@gmail.com

Abreviações, acrônimos e símbolos	
AAS	Ácido acetil salicílico
POI	Pós-operatório imediato
SHCE	Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo
TEP	Tromboembolismo pulmonar

size did not allow to conclude which is the most effective drug in the prevention of thrombosis in this population.

Descriptors: Fontan Procedure. Thrombosis. Warfarin. Aspirin. Prospective Studies.

Resumo

Objetivo: Comparar a eficácia do AAS e da Varfarina na profilaxia da trombose em pacientes submetidos a operação cavopulmonar total. Avaliar se fatores de coagulação (VII, VIII e Proteína C), dados clínicos, fenestração ou fatores hemodinâmicos, interferem na trombose no pós-operatório.

Métodos: Estudo prospectivo e randomizado de 30 pacientes, randomizados em Grupo I (Varfarina) e Grupo II (AAS), submetidos à derivação cavopulmonar total com tubo extracardiaco, entre

2008 e 2011, com seguimento de dois anos. Foram realizadas consultas clínicas que avaliavam efeitos colaterais e aderência. Realizado ecocardiograma transesofágico no pós-operatório imediato, 3, 6, 12 e 24 meses; angiogramografia aos 6, 12 e 24 meses de pós-operatório para avaliação de alterações na parede interna do tubo ou trombos e cintilografia pulmonar, para avaliar possível TEP.

Resultados: Dois óbitos no grupo I; 33,3% dos pacientes apresentaram trombo (46,7% no Grupo II). A ocorrência prévia de trombo e baixos níveis de proteína C da coagulação foram os únicos fatores que influenciaram no tempo livre de trombo ($P=0,035$ e $0,047$). Avaliação angiogramográfica: 35,7% dos pacientes do grupo II tinham atapeteamento maior que 2 mm ($P=0,082$). Cintilografia: dois pacientes apresentaram TEP no grupo II. Cinco pacientes tiveram dificuldade de aderência, 4 no grupo I com INR variando de 1 a 6,4.

Conclusão: A ocorrência prévia de trombo é um fator de risco para trombose no pós-operatório. Pacientes em uso de AAS tendem a depósito de material na parede do tubo. O número reduzido da amostra não permitiu concluir qual a droga mais eficaz na prevenção da trombose na população estudada.

Descritores: Técnica de Fontan. Embolia e Trombose. Varfarina. Aspirina. Estudos Prospectivos.

INTRODUÇÃO

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

Entre as formas anatômicas mais comuns está a Atresia Tricúspide, em suas diferentes apresentações, responsável por 0,3-5,3% das cardiopatias congênitas, presente em aproximadamente 0,6 de cada 10.000 nascidos vivos^[1]. No que diz respeito ao ventrículo direito dominante, a principal apresentação anatômica fica por conta da Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo (SHCE), que representa cerca de 3,8% das cardiopatias congênitas, presente em aproximadamente 1,8 a 3,65 de cada 10.000 nascidos vivos^[2].

A partir do diagnóstico no período neonatal, diferentes estratégias cirúrgicas podem ser adotadas, de acordo com o achado anatômico e fisiopatológico, de maneira que o ventrículo dominante fique exclusivamente responsável pela circulação sistêmica e o retorno venoso sistêmico seja direcionado diretamente para as artérias pulmonares. Para tanto, uma série de cirurgias paliativas é realizada de maneira estadiada, até o estágio final, a operação cavopulmonar total, atualmente realizada através de conexão extracardiaca com tubo interposto entre a veia cava inferior e a artéria pulmonar direita (APD).

A ocorrência de fenômenos tromboembólicos na evolução

pós-operatória da operação cavopulmonar total pode chegar a 20%. Em metanálise publicada recentemente^[3], a incidência de tromboembolismo encontrada variou de 3 a 20%, com diferenças relacionadas à técnica cirúrgica, população considerada e acurácia dos métodos de imagem. A manifestação pode se dar pela formação de trombo venoso, arterial ou intracardiaco, evoluindo para óbito em cerca de 25% dos pacientes, mesmo quando instituído tratamento específico imediato^[4,5].

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

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

Baseados nos achados de desbalanço entre estes fatores pró e anticoagulantes, muitos estudos sugerem que estes pacientes mantenham um estado de resistência a anticoagulação, ou hipercoagulabilidade^[3,6].

Não há, até o momento, um consenso na literatura mundial a respeito da melhor droga na prevenção da formação de trombo no paciente em pós-operatório da derivação cavopulmonar total com tubo extracardiaco, sendo as drogas habitualmente utilizadas, o ácido acetil salicílico (AAS) e a varfarina.

OBJETIVOS

Objetivos primários

1. Comparar a eficácia do uso do anticoagulante oral (Varfarina), e do antiagregante plaquetário (AAS), na profilaxia

de trombose e fenômenos tromboembólicos, no pós-operatório da operação cavopulmonar total com tubo extracardiaco.

2. Identificar eventuais alterações laboratoriais: hematócrito, função hepática e fatores de coagulação; nos períodos pré e pós-operatórios.

3. Identificar e comparar a viabilidade dos diferentes tratamentos, quanto a aspectos clínicos, adesão, segurança e implicações sociais.

Objetivos secundários

1. Identificar alterações de fluxo pelo tubo extracardiaco, em crianças em pós-operatório da derivação cavopulmonar total, avaliando a ocorrência de fluxo lento e/ou autocontraste, por meio de estudo ecocardiográfico seriado.

2. Identificar alterações na parede interna do tubo extracardiaco, por meio de exames seriados ecocardiográficos e angiotomográficos.

3. Identificar a ocorrência de tromboembolismo pulmonar (TEP) subclínico por meio da cintilografia ventilação/perfusão pulmonar.

MÉTODOS

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

Trata-se de estudo prospectivo e randomizado, com seguimento pós-operatório de 2 anos, com inclusão de 30 pacientes submetidos a operação cavopulmonar total com tubo extracardiaco no período entre 2008 e 2011. O seguimento pós-operatório foi realizado no setor ambulatorial da mesma instituição, com consultas e avaliações realizadas pela investigadora, nos períodos pré determinados pelo protocolo de pesquisa.

Foram critérios de inclusão:

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

Foram critérios de exclusão:

1. Algum aspecto de caráter anatômico ou angiográfico, que contraindicasse a operação cavopulmonar, entre eles:

a. Fração de ejeção do ventrículo principal inferior a 60%, ou disfunção importante da valva atrioventricular relacionada ao ventrículo predominante.

b. Alteração anatômica grave, não tratável, do retorno venoso pulmonar

c. Anatomia da árvore pulmonar gravemente desfavorável.

2. Impossibilidade de realizar o acompanhamento ambulatorial;

3. Qualquer condição clínica que impedisse a randomização,

como por exemplo qualquer indicação de que o paciente usasse necessariamente uma das duas drogas avaliadas, ou contraindicação no uso de uma delas.

4. Recusa do responsável legal, em assinar o Termo de Consentimento Pós-Informação

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

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

Fez parte da avaliação pré-operatória, o Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Colorido, Eletrocardiograma e Cateterismo Cardíaco. Sendo elegível para a realização da derivação cavopulmonar total, e assinado o Termo de Consentimento pós-informação, o paciente era randomizado como Grupo I ou Grupo II, seguindo lista de randomização gerada por programa específico.

A partir deste momento, a criança era submetida à avaliação das características demográficas e clínicas, constando de história e exame físico e, então, avaliada conforme previsto pelo protocolo de estudo. Os dados eram registrados em uma ficha de avaliação e seguimento. Dependendo do grupo alocado pela randomização, o paciente recebia o ACO Varfarina (Grupo I), na dose inicial de 0,1mg/kg/dia; ou o antiagregante plaquetário AAS (Grupo II), na dose de 10mg/kg/dia (dose máxima de 100mg/dia). Ambos eram iniciados no momento em que o paciente tinha condição de receber medicação oral, sendo que até então, ficava em uso de heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina) subcutânea na dose de 1mg/kg/dia, uma vez ao dia. Nos casos randomizados para uso de ACO, os pacientes eram mantidos em uso de heparina subcutânea, até o INR entrar na faixa desejada de 2 a 3.

Na avaliação pré-operatória (Momento 1), era realizado um ecocardiograma bidimensional com Doppler colorido, via transtorácica, eletrocardiograma, e estudo hemodinâmico por cateterismo cardíaco. Era, ainda, realizada avaliação laboratorial com dosagem de enzimas hepáticas, INR, hematócrito, e fatores de coagulação VII, VIII e Proteína C da coagulação. No pós-operatório imediato (Momento 2), considerado até o décimo dia de pós-operatório (PO), era registrada a técnica cirúrgica utilizada (realização ou não de fenestração e tamanho do tubo extracardiaco), evolução e intercorrências no período, era realizado um ecocardiograma transesofágico, eletrocardiograma e controle de INR.

O seguimento ambulatorial, iniciava com 3 meses de PO (Momento 3), sendo avaliada evolução e intercorrências clínicas, eletrocardiograma, ecocardiograma transesofágico e análise laboratorial: INR, Hematócrito, enzimas hepáticas e fatores de coagulação: Proteína C da coagulação, Fator VII e Fator VIII. A avaliação de 6 meses (Momento 4) era semelhante ao momento 3, sendo agora realizada a angiotomogra-

fia de tórax. No momento 5 (um ano de pós operatório), era realizada avaliação idêntica ao momento 4, agora acrescida de cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão. A última avaliação, de dois anos de pós operatório, momento 6, era idêntica ao momento 5.

A coleta de amostra sanguínea foi realizada por punção periférica. A metodologia de avaliação da amostra consiste em Método Coagulométrico para dosagem de Fator VII, VIII e TP/AP/INR, Método Funcional para dosagem de Proteína C da coagulação e Método de Química Seca na dosagem de AST, ALT E GGT.

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

A angiogramia foi realizada por dois examinadores médicos radiologistas. Foi aplicado contraste iodado endovenoso, na dose de 1,5 ml/kg de peso, e realizada única aquisição durante apneia; dois minutos após a injeção do contraste, sem sincronização com o eletrocardiograma.

A cintilografia, ventilação/perfusão, foi realizada após um e dois anos de pós-operatório. Os exames foram realizados com câmara à cintilação com dois detectores, equipada com colimador de baixa energia, canais paralelos e alta resolução.

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

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

Os critérios de interpretação seguiram esquema de padronização conforme *guidelines* estabelecidas pelo PIODED. A dose de exposição para as crianças foi de aproximadamente 1 mSv por procedimento.

Os dados foram registrados em uma ficha de seguimento sendo computados e analisados periodicamente.

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

Análise Estatística

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

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

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

- Teste de Qui-quadrado de Pearson, teste Exato de Fisher ou sua extensão para o estudo da comparação dos perfis dos grupos de tratamento, segundo gênero, diagnóstico, primeira e segunda cirurgia, ocorrência prévia de trombo, hematócrito, função hepática, proteína C, fatores VII e VIII, disfunção ventricular, e técnica cirúrgica (com ou sem fenestração do tubo extracardíaco);

- Teste t-Student para amostras independentes na comparação dos níveis médios da pressão pulmonar no pré-operatório entre os grupos de tratamento;

- Teste de Mann-Whitney na comparação da idade dos grupos de tratamento;

- Estimativa das curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) e teste de Log-rank na comparação do tempo (dias) livre de trombo, segundo grupo de tratamento, faixa etária, diagnóstico, pressão pulmonar no pré-operatório, técnica cirúrgica, história prévia de trombo, proteína C, fatores VII e VIII, disfunção ventricular em cada momento de tempo, alto contraste em cada momento pós-operatório, óbito e reintervenção.

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

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

RESULTADOS

Os aspectos clínicos e demográficos estão apresentados na Tabela 1.

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

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

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

Tabela 2. Procedimento cirúrgico realizado na anastomose cavopulmonar total.

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

TEC=Tubo Extracardiaco

Todos os procedimentos foram realizados com tubo extracardiaco de PTFE (politetrafluoroetileno expandido), variando de número 16 mm a 20 mm, e 19 (63,3%) pacientes foram operados com circulação extracorpórea (CEC). Nos casos em que foi necessário corrigir defeito intracardiaco ou atriosseptostomia, foi instalado circuito de CEC.

O uso da fenestração entre o tubo extracardiaco e o átrio direito foi essencialmente uma decisão da equipe cirúrgica nos casos menos favoráveis, nos quais estivessem presentes leves alterações da árvore pulmonar ou pressão pulmonar limítrofe (16-18 mmHg).

O tipo de procedimento cirúrgico associado a derivação cavopulmonar total com tubo extracardiaco, está ilustrado na Tabela 2.

Seguimento Clínico

Dos 30 pacientes acompanhados, seis apresentaram for-

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

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

A Tabela 3 resume a ocorrência de trombo desde o pré-operatório até o 24º mês do pós-operatório. Até o final do acompanhamento (24 meses pós-operatório), o grupo AAS apresentou 46,7% (7/15) de crianças com trombo. No grupo ACO, observamos 20,0% (3/15) crianças com trombo, apesar da diferença, esta não teve significância estatística $P=0,121$. A ocorrência de trombo para os demais momentos está descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da ocorrência de trombo entre as crianças dos grupos AAS e ACO, segundo momento de tempo.

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

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

Os resultados desses testes confirmaram que o tempo livre de trombo não está relacionado aos fatores:

- Uso de AAS ou ACO ($P=0,156$) – Figura 1
- Faixa etária ($P=0,471$);
- Diagnóstico ($P=0,960$),
- PAPm no pré-operatório ($P=0,606$),
- Fenestração ($P=0,477$),
- Disfunção ventricular nos momentos pré-operatório ($P=0,224$) no pós-operatório imediato ($P=0,329$), 3 meses

de pós-operatório ($P=0,967$), 6 meses de pós-operatório ($P=0,664$), 12 meses de pós-operatório ($P=0,458$) e 24 meses de pós-operatório ($P=0,409$).

Dentre todas as variáveis avaliadas, a principal que mostrou influenciar na ocorrência de trombo, na evolução pós-operatória, foi a presença de trombo prévio: o tempo livre de trombo das crianças sem história prévia de trombo é estatisticamente maior quando comparado às crianças com história prévia de trombo ($P=0,035$) - Figura 2.

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

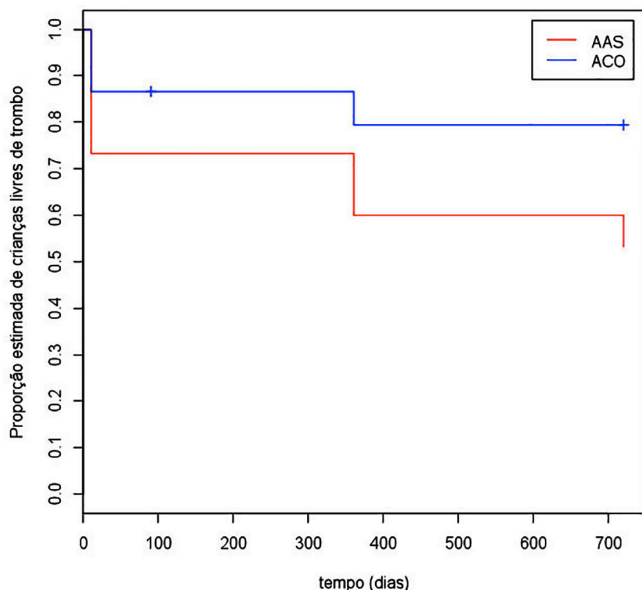


Fig. 1 - Curva de sobrevivência livre de trombo comparando o Grupo em uso de AAS ao Grupo em uso de ACO.

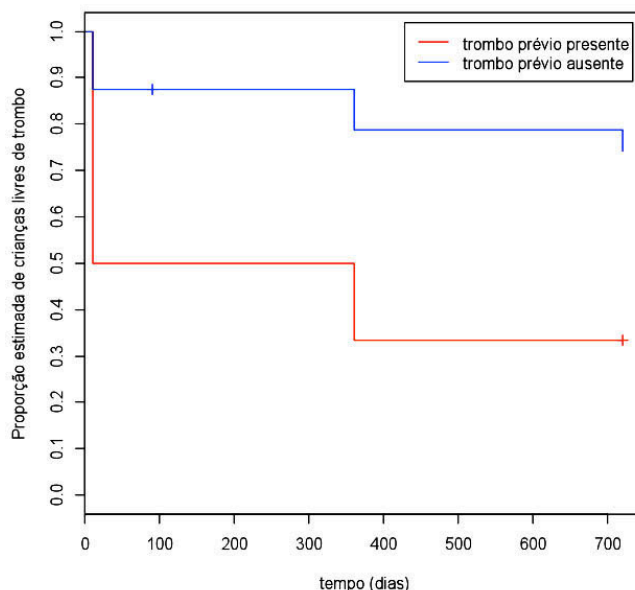


Fig. 2 - Curva de sobrevivência livre de trombo comparando pacientes com história de ocorrência prévia de trombo e sem ocorrência prévia de trombo.

Já o nível sérico pré-operatório dos fatores VII e VIII não teve influência no tempo livre de trombo no pós-operatório dos pacientes avaliados com valores de $P=0,550$ e $P=0,329$, respectivamente. A comparação dos níveis séricos dos fatores de coagulação avaliados, no pós-operatório, não pode ser considerada por sofrerem forte influência da varfarina.

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

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

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

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

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

contraste no tubo extracardíaco, avaliado pelo ecocardiograma transesofágico do pós-operatório imediato, não interferiu na evolução livre de trombo ($P=0,148$).

Alterações na parede interna do tubo extracardíaco, aqui descritas como depósito de material hipoatenuante, visibilizado pela angiotomografia de tórax, foi achado comum em ambos os grupos desde a primeira avaliação angiotomográfica, e pode ser visibilizada nas imagens abaixo (Figura 3A e 3B).

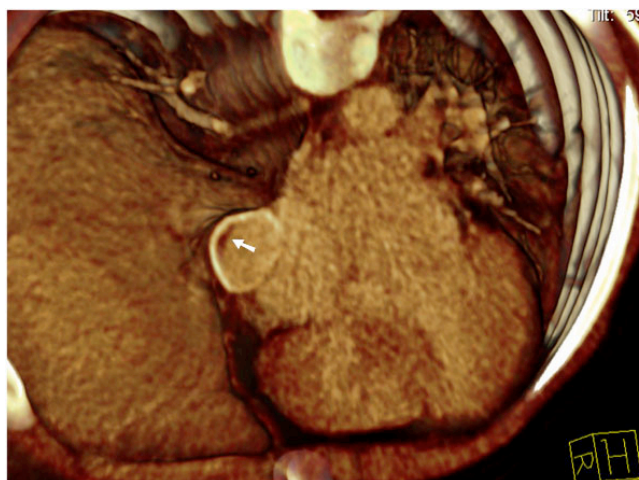


Fig. 3A - Material depositado em Tubo Extracardíaco - Angiotomografia de tórax em eixo curto realizado após 6 meses da derivação cavopulmonar total com tubo extracardíaco. Corte de eixo curto (seta)



Fig. 3B - Material depositado no Tubo Extracardiaco - Imagem de angiotomografia de tórax em eixo longo realizada após 6 meses da derivação cavopulmonar total com tubo extracardiaco. Paciente estava em uso de AAS evoluiu com acotovelamento da parede do tubo com depósito de grande quantidade de material. Corte de eixo longo, com material depositado em local de dobra do tubo (seta)

A Tabela 4 descreve a ocorrência de material depositado na parede do tubo extracardiaco, visibilizado pela angiotomografia de tórax.

A espessura da imagem hiperecogênica em questão variou de 0,9 mm a 3,5 mm, sendo esta última correlacionada a imagem de trombo ao ecocardiograma transesofágico. Com

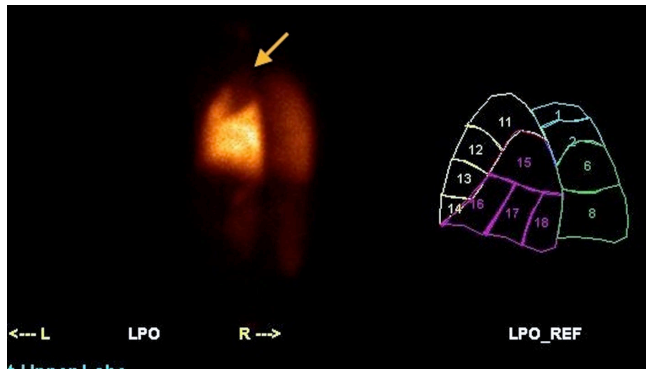


Fig. 4 - Tromboembolismo Pulmonar - Imagem de cintilografia de ventilação-perfusão de paciente em uso de AAS, realizada após dois anos da Derivação cavopulmonar Total com Tubo Extracardiaco, evidenciando tromboembolismo pulmonar no ápice do pulmão esquerdo (segmento 11)

o passar do tempo de pós-operatório, tal atapeteamento mostrou-se mais importante no grupo em uso do AAS no qual 35,7% tinham depósito de material com espessura maior que 2 mm, conforme a Tabela 5. Nenhum paciente no grupo em uso de ACO apresentava material que atingisse espessura desta dimensão, com $P=0,08$.

A ocorrência de TEP subclínico foi baixa. Apenas dois pacientes, ambos em uso de antiagregante plaquetário, apresentaram cintilografia pulmonar ventilação-perfusão com padrão de TEP (Figura 4), sem manifestar qualquer alteração clínica típica da ocorrência do mesmo. Uma das crianças evoluiu com comprometimento hemodinâmico do circuito tipo Fontan e enteropatia perdedora de proteína, seguido do achado diagnóstico descrito. Comparando a ocorrência de TEP no grupo em uso de AAS com o grupo em uso de ACO, não houve diferença estatisticamente significativa ($P=0,483$).

Tabela 4. Distribuição dos resultados da tomografia das crianças dos grupos AAS e ACO.

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

^cExato de Fisher

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

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

^ateste unilateral de comparação de proporções

DISCUSSÃO

Em 2011, Monagle et al.^[7] publicaram estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, de 111 pacientes em pós-operatório da operação de Fontan modificada comparando as duas estratégias de profilaxia primária habitualmente utilizadas: AAS (57 pacientes) e Varfarina (54 pacientes), sendo realizado diagnóstico de trombo em 21% dos pacientes em uso da primeira droga e 24% da segunda. Os pacientes foram avaliados por ecocardiograma transtorácico e transesofágico aos 3 e 24 meses de pós-operatório, confirmando alta incidência de trombose, independente da estratégia utilizada. Em 2012, Manlihot et al.^[8] se preocuparam em estudar os aspectos das complicações tromboembólicas, e da tromboprolifilia, nos três estágios de estadiamento cirúrgico do coração univentricular e mostraram que o uso de varfarina, como profilaxia, tem uma redução significativa no risco de trombose, quando comparado ao uso de AAS ou ausência de profilaxia.

A comparação da eficácia do uso do ACO e do antiagregante plaquetário é uma discussão bastante antiga, e a escolha de cada uma das drogas, bem como a associação das mesmas vem sendo realizada de acordo com a preferência e experiência de cada grupo. Uma meta-análise publicada em 2011^[3] avaliou 20 estudos relacionados ao assunto, com amostras que variaram de 6 a 282 pacientes. Sendo que, sete dos trabalhos cuja a profilaxia fora realizada com AAS, outros três com o uso apenas do anticoagulante oral e, as dez publicações restantes, com a aplicação de ambos, com taxa de tromboembolismo variando de 0 a 16%, sendo semelhante entre pacientes em independente da estratégia utilizada.

A ocorrência de trombo foi mais frequente na primeira avaliação pós-operatória, momento 2. Momento no qual 26,7% das crianças em uso de AAS e 13,3% das crianças em uso de Varfarina tiveram imagem de trombo diagnosticado

ao ecocardiograma transesofágico. Dados condizentes com publicações recentes que também mostraram maior incidência de trombo nos primeiros dias de pós-operatório da derivação cavopulmonar total (sem unanimidade na técnica com tubo extracardíaco)^[9].

Ao final de dois anos de seguimento, a ocorrência total de trombo foi de 46,7% dos pacientes em uso de AAS e 20% dos pacientes em uso de ACO. Fatores como: a idade da indicação; a PAPm no momento pré-operatório; o uso da fenestração; fluxo lento pelo tubo extracardíaco e disfunção sistólica do ventrículo único não tiveram interferência na ocorrência de trombo durante todo o seguimento.

Apenas o histórico de trombo prévio mostrou interferir na formação de trombo no pós-operatório. Fato que está relacionado ao estado de hipercoagulabilidade da criança portadora de coração univentricular. Já entre os estágios pré-derivação cavopulmonar total, o trombo ocorre tanto por alteração na quantidade quanto na atividade de fatores de coagulação; por alterações hemodinâmicas e de oximetria da fisiologia univentricular; assunto este de importantes publicações ao longo dos últimos anos, e já discutido previamente neste texto^[3,6,8,10].

Em ambos os momentos acima citados, a diferença na ocorrência de trombo entre os dois grupos não teve significância estatística, provavelmente pelo número reduzido da amostra deste estudo. É difícil, no entanto, ignorar o fato do número de pacientes que evoluíram com trombo no grupo em uso de AAS, ser maior do que o dobro do número dos pacientes do grupo em uso de Varfarina.

A proteína C da coagulação é um anticoagulante natural, sintetizado no fígado, como uma proteína dependente da vitamina K. Após ser ativada pela trombina, ela inibe os fatores de coagulação Va e VIIIa, estimulando a fibrinólise. Sendo assim, a deficiência desta proteína está associada a um estado trombogênico. Do mesmo modo que a deficiência de

tal fator de coagulação no pré-operatório da derivação cavopulmonar total, também no pós-operatório, vários estudos tem demonstrado tal deficiência^[3,10] e que existe ainda uma redução gradual nessa deficiência com o aumento do tempo de seguimento^[11].

Em nossa amostra, 33,3% dos pacientes tinham deficiência da proteína C da coagulação na avaliação pré-operatória. Dentre estes pacientes, cerca de 90% cursaram livres de trombo, mostrando que a proteína C da coagulação, no pré-operatório, não foi fator de proteção contra a ocorrência de trombo. No entanto, não é possível avaliar o comportamento deste fator de coagulação em todos os pacientes desta amostra no pós-operatório, uma vez que os pacientes em uso de varfarina teriam os resultados comprometidos.

A segurança em usar a varfarina na faixa etária pediátrica é uma preocupação de todos nós que lidamos com esse tipo de paciente. Em 1999, uma ampla avaliação de 319 crianças entre 1 mês a 18 anos de vida em uso de Varfarina por diferentes motivos, acompanhados em um centro de anticoagulação, encontrou dados importantes aplicáveis a população por nós aqui estudada^[12]:

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

Em nossa amostra, cinco pacientes (16,6%) tiveram falta de aderência ao seguimento, sendo a manutenção deste só possível por constante insistência dos pesquisadores e com o apoio da equipe de assistência social do Hospital, estando quatro (80%) em uso de varfarina, e, conseqüentemente, o INR oscilava fora da faixa, com valores entre 1 e 6,4. Além disso, de maneira geral, no grupo em uso da varfarina 93,3% apresentou, pelo menos, um INR abaixo da faixa desejada, o que aumenta significativamente o risco de trombose, como mostra estudo prospectivo multicêntrico já citado anteriormente, no qual, o grupo em uso de varfarina, durante avaliação do INR, tinha menos do que 30% com RNI superior a 2^[7].

Alterações na parede interna do tubo extracardiaco utilizado na derivação cavopulmonar total ainda vem sendo pobremente estudada, com dados escassos a este respeito. Em nossa casuística, aos dois anos de pós-operatório, tanto o número de crianças com material depositado na parede do tubo era maior no grupo do AAS (83,3%), quanto a espessura do material (que variou em toda a avaliação de 0,9 a 3,5 mm) era maior (superior a 2 mm). Imagem superior a 2 mm não foi visualizada nas crianças em uso de varfarina neste momento, com $P=0,082$; mostrando assim uma tendência em se

afirmar que o depósito de material, com aumento do tempo de seguimento, é maior no grupo em uso de AAS. O material aqui descrito como atapeteamento, em estudo publicado recentemente^[13], foi chamado de trombo de base larga, aderido à parede interna do tubo extracardiaco em 3 de 10 pacientes. A abordagem e interpretação do material encontrado traz à tona uma importante discussão, tanto no que diz respeito ao tamanho quanto ao aspecto, podendo ser a tomografia uma importante ferramenta no diagnóstico precoce do trombo, evitando o tromboembolismo pulmonar.

A ocorrência do TEP subclínico, com liberação de pequenos êmbolos para a circulação pulmonar, é um importante problema na fisiologia do tipo Fontan pela queda na saturação de oxigênio e aumento da resistência vascular pulmonar.

A cintilografia pulmonar não é realizada rotineiramente em pacientes submetidos a derivação cavopulmonar total, o que torna difícil a comparação. No entanto, foi diagnosticado TEP em dois pacientes, ambos em uso de AAS, após um e dois anos de pós-operatório. Pela importância do comprometimento hemodinâmico do circuito de Fontan na vigência do tromboembolismo pulmonar, estratégias devem ser traçadas em busca de um diagnóstico prático e seguro desta alteração, sendo a princípio, a tomografia uma opção possível^[13].

A baixa incidência do coração com fisiologia univentricular entre as cardiopatias congênitas, somado à mortalidade no período interestágio, limita significativamente o número de pacientes a ser incluídos em um estudo, prospectivo e randomizado, do pós-operatório da derivação cavopulmonar total. O fenômeno tromboembólico no pós-operatório deste procedimento é muito importante, tanto no que diz respeito a alta incidência, quanto ao comprometimento na morbimortalidade.

Entre os achados desta amostra, há sugestão de que o grupo em uso de AAS tenha sido mais comprometido em todas as frentes de investigação de ocorrência de trombo. Entretanto, devido à pequena amostragem, faz-se mandatório um esforço cooperado em se conseguir uma amostra com poder estatístico maior para comprovação final dessa teoria. Possivelmente de maneira multicêntrica e com a colaboração conjunta de cardiopediatras e cirurgiões cardíacos pediátricos para vencer esse desafio que muda o curso prognóstico de tantas crianças.

CONCLUSÃO

1 - A ocorrência de trombo foi nitidamente maior no grupo submetido ao uso de AAS, no entanto, esta diferença não teve diferença estatística.

a - quando avaliamos cada um dos fatores estudados na interferência da sobrevida livre de trombo, notamos que os únicos fatores que realmente interferem são a ocorrência prévia de trombo ($P=0,035$) e deficiência da concentração de proteína C da coagulação no pré-operatório ($P=0,047$).

2 - Função Hepática e de fatores de coagulação:

a - com exceção da proteína C da coagulação, os fatores de coagulação e enzimas hepáticas não mostraram interferência na evolução livre de trombo.

3 - Quanto à viabilidade da profilaxia habitual para tromboembolismo, nenhuma das duas drogas avaliadas levou a efeitos colaterais importantes, bem como sangramentos. Nenhuma das crianças teve a droga suspensa por intolerância.

4 - A velocidade de fluxo é reduzida pelo tubo extracardíaco e a ocorrência de trombo foi mais frequente em pacientes com fluxo lento, sem significância estatística.

5 - No grupo em uso de AAS, encontramos uma tendência a maior ocorrência de atapetamento com espessura maior (superior a 2 mm), quando comparado ao grupo em uso de ACO ($P=0,082$).

6 - Tromboembolismo pulmonar subclínico ocorreu em dois pacientes, sem significância estatística.

Pacientes com história prévia de trombose, e que serão submetidos à derivação cavopulmonar total tipo Fontan, deverão ser mantidos no pós-operatório em uso de Varfarina. É necessário ampliar o número da amostra deste estudo para darmos força estatística ao fato de que o dobro de crianças em uso de AAS evolui com fenômeno tromboembólico; pacientes em uso de AAS têm maior quantidade de material aderido à parede do tubo, atingindo espessura superior a 2 mm, e têm maior chance de tromboembolismo pulmonar comprometendo o circuito tipo Fontan, e, com isso, poderemos preconizar que estes pacientes, sempre que sua condição social permitir, sejam anticoagulados com uso de Varfarina no pós-operatório da derivação cavopulmonar total.

Papéis & responsabilidade dos autores	
CFXP	Desenho do estudo, coleta de dados, pesquisa de referências
MBJ	Desenho do estudo
IBJ	Desenho do estudo
PMO	Coleta de dados
FMPS	Coleta de dados
VMM	Coleta de dados
RWL	Coleta de dados
SRFFP	Coleta de dados

REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti CV, Ikari NM, Hazin SMV. Atresia tricúspide. In: Croti UA, Mattos SS, Pinto Jr VC, Aiello VD, eds. *Cardiologia e cirurgia cardiovascular Pediátrica*. São Paulo: Roca; 2008. p.522-34.
2. Taussig HB, Blalock A. The tetralogy of Fallot; diagnosis and indications for operation; the surgical treatment of the tetralogy of Fallot. *Surgery*. 1947;21(1):145.
3. Marrone C, Galasso G, Piccolo R, de Leva F, Paladini R, Piscione F, et al. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(1):32-9.
4. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after Fontan procedure: the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(3):493-8.
5. Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, Kopf GS, Rosenfeld LE, Hellenbrand WE. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II287-93.
6. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1990-4.
7. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):645-51.
8. Manlhiot C, Brandão LR, Kwok J, Kegel S, Menjak IB, Carew CL, et al. Thrombotic complications and thromboprophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation. *J Pediatr*. 2012;161(3):513-9.
9. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):346-53.
10. Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA, Castro RA, McGowan FX Jr, Neufeld EJ, et al. Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2009;137(4):934-41.
11. van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JG, Mulder BJ. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart*. 1999;82(1):40-6.
12. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood*. 1999;94(9):3007-14.
13. Grewal J, Al Hussein M, Feldstein J, Kiess M, Ellis J, Human D, et al. Evaluation of silent thrombus after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(1):40-7.