

Preditores Contemporâneos de Morte e Taquicardia Ventricular Sustentada em Pacientes com Tetralogia de Fallot Corrigida Incluídos no Registro INDICATOR

Ivan Romero Rivera

Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Alagoas

Contemporary Predictors of Death and Sustained Ventricular Tachycardia in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot Enrolled in the INDICATOR Cohort

Heart Online First, published on October 31, 2013 as 10.1136/heartjnl-2013-304958

Anne Marie Valente, Kimberlee Gauvreau, Gabriele Egidy Assenza, Sonya V Babu-Narayan, Jenna Schreier, Michael A Gatzoulis, Maarten Groenink, Ryo Inuzuka, Philip J Kilner, Zeliha Koyak, Michael J Landzberg, Barbara Mulder, Andrew J Powell, Rachel Wald, Tal Geva

Objetivo

Pacientes com tetralogia de Fallot (TF) corrigida apresentam aumento das taxas de mortalidade e morbidade na idade adulta. O presente estudo foi desenhado para identificar fatores de risco para morte e taquicardia ventricular (TV) em uma grande coorte de pacientes com TF corrigida

Métodos

Foram incluídos pacientes com TF corrigida de quatro grandes centros de cardiopatia congênita nos EUA, Canadá e Europa. Foram analisados os dados clínicos, eletrocardiográficos, de exercício, ressonância magnética nuclear (RMN) e evolução.

Resultados

Dos 873 pacientes (mediana de idade de 24,4 anos), 32 (3,7%) atingiram o desfecho primário (28 mortes, 4 TV sustentada; mediana de idade no momento do desfecho 38 anos e mediana de tempo da RMN até o desfecho de 1,9 anos). A regressão de risco proporcional de Cox identificou a relação massa-volume do ventrículo direito $\geq 0,3$ g/ml (HR 5,04, IC de 95%: 2,3 a 11; $p < 0.001$), escore z $< -2,0$ da FEVE (HR 3,34, IC de 95%: 1,59 a 7,01; $p < 0.001$) e história de taquiarritmia atrial (HR 3,65; IC de 95%: 1,75 a 7,62; $p < 0,001$) como preditores dos desfechos. A disfunção do ventrículo direito foi preditiva do resultado de forma similar à disfunção do ventrículo esquerdo. Na análise de um subgrupo de 315 indivíduos com avaliação ecocardiográfica da pressão sistólica do ventrículo direito, a pressão mais elevada (HR 1,39, IC de 95%: 1,19 a 1,62; $p < 0,001$) foi associada

com morte e TV sustentada, independente da hipertrofia do ventrículo direito e da disfunção ventricular esquerda.

Conclusões

Hipertrofia do ventrículo direito, disfunção ventricular e taquiarritmias são preditivos de morte e TV sustentada em adultos com TF corrigida. Estes resultados podem ajudar na estratificação de risco e no delineamento de futuros ensaios terapêuticos.

Comentário

A Tetralogia de Fallot é a cardiopatia congênita cianótica mais frequente e representa de 8 a 10% de todas as malformações cardíacas congênitas 2. O tratamento cirúrgico precoce apresenta baixa mortalidade, inferior a 2% em alguns centros, e os pacientes operados apresentam expectativa de sobrevida de aproximadamente 85% em 36 anos 3-5. Acredita-se atualmente que a mortalidade tardia apresenta uma incidência de aproximadamente 0,2%/ano de acompanhamento, podendo atingir 6% após 35 anos de correção, sendo geralmente súbita e associada a arritmia ventricular, presente em aproximadamente 10% dos pacientes, embora a taquicardia atrial por reentrada esteja presente em até 30% dos casos 5-10.

Numerosos estudos foram realizados com a finalidade de identificar os parâmetros capazes de prever tanto a arritmia ventricular quanto a morte súbita que dela depende na maioria dos casos, tendo sido apontados, entre outros, a idade dos pacientes, o número de procedimentos realizados,

Artigo Comentado

a duração do QRS no eletrocardiograma e a presença de disfunção sistólica ou diastólica no ecocardiograma 10. De todos estes parâmetros, a duração do QRS ≥ 180 ms no eletrocardiograma tem sido frequentemente associada a maior mortalidade (9,10). Além disso, o refluxo da valva pulmonar, muitas vezes importante, frequente no pós-operatório, está associado a dilatação ventricular progressiva, com impacto na morbidade e mortalidade em longo prazo 11.

Embora vários parâmetros ecocardiográficos tenham sido descritos com a finalidade de prever a evolução pós-operatória dos pacientes, o ecocardiograma bidimensional apresenta muitas limitações na avaliação do ventrículo direito e foi sugerido que o ecocardiograma tridimensional subestima os volumes e superestima a fração de ejeção do ventrículo direito 12,13. Considerando os métodos não invasivos, a ressonância magnética nuclear (RMN) é considerada, neste momento, o método mais acurado tanto para a quantificação do tamanho e função ventricular, quanto dos fluxos intracardíacos 13,14, tendo sido mostrado em estudo recente com este método, que a dilatação importante do ventrículo direito e a disfunção do ventrículo direito e/ou esquerdo foram preditores independentes de insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular sustentada e morte cardíaca súbita 15 em pacientes com TF corrigida.

Valente et al 1 apresentam acima o resultado do registro multicêntrico INDICATOR, no qual 873 pacientes no pós-operatório de correção de tetralogia de Fallot foram seguidos e avaliados através de um protocolo muito bem delineado, com a finalidade de investigar a associação da evolução tardia com parâmetros da RMN 1. Na análise multivariada, os autores identificaram a história de taquiarritmia atrial, a relação massa/volume do ventrículo direito $> 0,3$ g/ml, o índice de massa do ventrículo direito e a fração de ejeção dos ventrículos esquerdo e direito, como preditores da evolução dos pacientes, fato provavelmente já esperado, face aos resultados de estudos prévios. De forma interessante, o volume diastólico final do ventrículo direito e a relação ventrículo direito/ventrículo esquerdo do volume diastólico não apresentaram associação com a evolução, como seria esperado ocorrer.

Em estudo do mesmo grupo, apresentado previamente, a associação das alterações identificadas à RMN com a duração do QRS no eletrocardiograma evidenciou maior probabilidade de mortalidade e de taquicardia ventricular 16.

No presente estudo de Valente et al 1, um resultado em especial, chama a atenção: o aumento da pressão sistólica do ventrículo direito teve associação com maior mortalidade e com taquicardia ventricular sustentada, independentemente

da hipertrofia do ventrículo direito e da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Esta associação ficou evidente para aumentos da pressão do ventrículo direito de apenas 10 mm Hg acima dos valores considerados normais.

Embora no momento o refluxo importante da valva pulmonar seja frequentemente citado como um parâmetro preditor de mau prognóstico, ainda não está claro qual o papel da hipertrofia e/ou da pressão sistólica do ventrículo direito na evolução pós-operatória dos pacientes. Atualmente a reintervenção cirúrgica em pacientes com TF está indicada para pacientes sintomáticos com refluxo importante e/ou estenose pulmonar, com pressão sistólica do ventrículo direito superior a 60 mm Hg (classe I, nível de evidência C) (2) ou quando a estenose pulmonar residual produz aumento da pressão sistólica do ventrículo direito superior a dois terços da pressão sistêmica 17. Caso os dados do estudo de Valente et al sejam aceitos, esta recomendação deverá ser reconsiderada.

Estudo realizado por Yoo et al sugeriu que a estenose pulmonar residual, com elevação das pressões do ventrículo direito até 50 mm Hg e gradiente transvalvar pulmonar > 25 mmHg, poderia ter efeito benéfico, pois poderia prevenir o refluxo pulmonar e, portanto, todas as complicações decorrentes do mesmo 18, devido a fatores não bem definidos, mas aparentemente relacionados à diminuição da complacência do ventrículo direito pela fisiologia restritiva imposta pela estenose, reduzindo o grau de refluxo pulmonar e resultando em manutenção do tamanho do ventrículo direito e aumento da capacidade de exercício 19,20. Mais interessante ainda, um estudo experimental recente 21 mostrou que a hipertrofia do ventrículo direito poderia atenuar o processo de remodelamento do ventrículo direito relacionado ao refluxo crônico da valva pulmonar.

No estudo de Valente et al 1, durante o seguimento, ocorreram eventos em 32 pacientes (3,7%), dos quais 28 faleceram (4 morte cardíaca súbita; 6 insuficiência cardíaca; 4 morte de outras causas cardíacas; 9 morte não-cardíaca; 5 causa desconhecida) e 4 evoluíram com taquicardia ventricular sustentada. Assim, em relação ao desfecho primário relacionado às arritmias, a taquicardia ventricular e a morte cardíaca súbita determinaram 25% dos desfechos, mas acometendo apenas 0,9% da coorte. Nesse aspecto, o desconhecimento da causa da morte em 18% dos desfechos pode significar uma limitação do estudo, embora os autores informem que os fatores de risco identificados se aplicam a todos os pacientes independentemente da etiologia da morte.

Assim, a principal contribuição deste estudo parece residir na aquisição de novos parâmetros obtidos pela RMN para a predição de uma pior evolução dos pacientes no pós-

operatório de correção da tetralogia de Fallot, em especial a hipertrofia ventricular direita e o aumento da pressão sistólica intraventricular direita.

Referências

1. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, et al. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart* Published Online First: 31 Oct 2013
2. Baumgartner H, Bonhoeffer PH, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur heart J*, 2010; 31: 2915-57
3. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates less than three months of age. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60: S592-S596
4. Al Habib HF, Jacobs JP, Mayrodius C, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the society of thoracic surgeons database. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 813-20
5. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1374-83
6. Roos-Hesslink J, Perloth MG, McGhie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot: correlations with clinical, exercise, and echocardiographic findings. *Circulation*, 1995; 91:2214-9
7. Harrison DA, Harris L, Siu SC, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30:1368-73
8. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 245-51
9. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-81
10. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*, 2010;122:868-75
11. Therrien J, Marx GR, Gatzoulis MA. Late problems in tetralogy of Fallot - recognition, management and prevention. *Cardiol Clin*, 2002, 20: 395-404
12. Klitsie LM, Roest AA, Blom NA, Ten Harkel AD. Ventricular performance after surgery for a congenital heart defect as assessed using advanced echocardiography: from Doppler flow to 3D echocardiography and speckle-tracking strain imaging. *Pediatr Cardiol*, Published Online First, october 2013
12. Crean AM, Maredia N, Ballard G, et al. 3D echo systematically underestimates right ventricular volumes compared to cardiovascular magnetic resonance in adult congenital heart disease patients with moderate or severe right ventricular dilatation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:78.
13. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2010; 3: 794-805
14. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011; 13: 9
15. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart*, 2008; 94: 211-6
16. Valente AM, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, et al. Ventricular size and function measured by cardiac MRI improve prediction of major adverse clinical outcomes independent of prolonged QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot (abstr). *Circulation*, 2011; 124: A11414
17. Silversides CK, Kies M, Beauchesne K, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 consensus conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol*, 2010; 26: e80-e97
18. Yoo BW, Kim JO, Kim YJ, Choi JY, Park HK, Park YH, Sul JH. Impact of pressure load caused by right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volume overload in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143: 1299-304
19. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation*, 1995; 91: 1775-81
20. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation*, 1995; 91: 1782-9
21. Bove T, Vandekerckhove K, Bouchez S, Wouters P, Somers P, Van Nooten G. Role of myocardial hypertrophy on acute and chronic right ventricular performance in relation to chronic volume overload in a porcine model: relevance for a surgical management of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, Published Online First, 2013