

# Bases anatomofisiológicas da tetralogia de Fallot e suas implicações clínicas [44]

RAQUEL PACHECO DURO, CLÁUDIA MOURA, ADELINO LEITE-MOREIRA

Serviço de Fisiologia, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal

**Rev Port Cardiol 2010; 29 (04): 591-630**

## RESUMO

A tetralogia de Fallot é a cardiopatia congénita cianótica mais frequente. Os mecanismos fisiopatológicos desta cardiopatia têm vindo a ser progressivamente esclarecidos, permitindo uma optimização da terapêutica.

As quatro anomalias morfológicas características são: comunicação interventricular, estenose subpulmonar, cavalgamento da válvula aórtica e hipertrofia ventricular direita, as quais resultam de um desvio antero-cefálico do septo do tracto de saída e de hipertrofia das trabeculações septoparietais.

Estas alterações anatómicas condicionam uma diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar, resultando em hipóxia e cianose.

Os principais determinantes da magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar são a origem do fluxo sanguíneo para os pulmões, a gravidade e o comportamento funcional da obstrução subpulmonar, as pressões ventricular direita e arterial sistémica e o ducto arterioso.

A fisiopatologia das crises de hipóxia não está totalmente esclarecida, tendo sido propostos alguns mecanismos, tais como um aumento da contractilidade do músculo infundibular subpulmonar, vasodilatação periférica e a estimulação de mecanorreceptores no ventrículo direito.

Existem duas estratégias cirúrgicas possíveis em recém-nascidos/crianças com esta

## ABSTRACT

### **Anatomophysiologic basis of tetralogy of Fallot and its clinical implications**

Tetralogy of Fallot is the most frequent cyanotic congenital cardiopathy. Its physiopathology has been progressively described which has made better treatment possible.

The four characteristic morphologic abnormalities are: interventricular communication, subpulmonary stenosis, biventricular origin of the aortic valve and right ventricular hypertrophy, which are the direct result of the antero-cephalad deviation of the ventricular septal outlet and hypertrophy of the septoparietal trabeculations.

These anatomic abnormalities result in decreased pulmonary blood flow, leading to hypoxia and cyanosis. The main determinants of pulmonary blood flow are the source of the blood flow to the lungs, the severity and functional behaviour of the subpulmonary obstruction, the right ventricular and arterial systemic pressures and the ductus arteriosus.

The mechanism of cyanotic spells is not clear. Increases in infundibular contractility, peripheral vasodilatation and right ventricular mechanoreceptor stimulation are some of the proposed mechanisms. There are two surgical strategies in

cardiopatía: a estratégia faseada (procedimento paliativo inicial com correcção total posterior) ou a correcção total precoce.

Existem argumentos a favor e contra cada uma destas estratégias, não se encontrando o tratamento ideal ainda definido.

Conclui-se que a correcta compreensão dos mecanismos fisiopatológicos desta cardiopatía é essencial à optimização do tratamento da criança. Esta revisão é particularmente actual e relevante uma vez que o conhecimento da doença de base é essencial para um *follow-up* correcto de uma nova população de doentes: o adulto com Tetralogia de Fallot cirurgicamente corrigida.

**Palavras-chave:**

Tetralogia de Fallot; Defeito cardíaco congénito; Fisiopatologia; Hipóxia; Procedimentos cirúrgicos.

newborns/children: a staged approach (with a palliative procedure followed by the complete repair) or early complete repair. There are arguments for and against each of these strategies, and the debate about the ideal treatment continues.

In conclusion, the correct understanding of this cardiopathy's physiopathology is essential to improving the child's treatment. This review is particularly contemporary and relevant issue because one must always bear in mind the physiopathology of the original disease in order to correctly follow-up a new patient population: adults with surgically corrected Tetralogy of Fallot.

**Keywords:**

Tetralogy of Fallot; Congenital heart defect; Physiopathology; Hypoxia; Surgical procedures.

## INTRODUÇÃO

Há mais de um século, Arthur Louis Etienne Fallot demonstrou a co-existência de quatro anomalias morfológicas na maioria das autópsias dos pacientes com *la maladie blue*, ou cianose, como agora designamos. As lesões que ele identificou foram: uma comunicação interventricular, uma estenose subpulmonar, uma válvula aórtica com uma relação biventricular e hipertrofia ventricular direita<sup>(1)</sup>. Sabemos hoje que a combinação destas anomalias havia sido reconhecida muito antes de Fallot. De facto, é a Neil Stensen, o monge dinamarquês que também descreveu o ducto parotídeo, que se atribui o mérito da descrição da entidade que hoje designamos por tetralogia de Fallot<sup>(2,3)</sup>.

Trata-se da mais comum cardiopatía congénita cianótica, correspondendo a cerca de 5% de todas as cardiopatías congénitas, e com uma incidência de cerca de 1 em cada 2400 nados vivos<sup>(4)</sup>.

Embora seja uma entidade composta por quatro anomalias morfológicas facilmente reconhecidas, não tem sido fácil chegar a um

## INTRODUCTION

It is over a century since Arthur Louis Etienne Fallot demonstrated the co-existence of four morphological abnormalities in most post-mortem examinations on patients with *la maladie bleue* – blue baby syndrome or cyanosis, as we now call it. The lesions that characterised it were: ventricular septal defect; subpulmonary stenosis; overriding aorta, and right ventricular hypertrophy<sup>(1)</sup>. We know today that the combination of these abnormalities had been recognised long before Fallot. In fact Niels Stensen, the Danish monk who also described the parotid duct, is also held to have described the condition that we now call tetralogy of Fallot<sup>(2,3)</sup>.

It is the commonest congenital cyanotic cardiopathy and accounts for about 5% of all congenital cardiopathies, with an incidence of around 1 in 2400 live births<sup>(4)</sup>.

Although the condition is composed of four morphological abnormalities that are easily recognised it has been quite hard to arrive at a consensus for its anatomical description. There has, in fact, been a great deal of discus-

consenso na descrição anatómica desta cardiopatia. De facto, muito se debateu sobre a anatomia da tetralogia de Fallot, em grande parte devido a variações na nomenclatura que descreve os feixes musculares<sup>(1)</sup>. Neste trabalho encontra-se um resumo do que é consensual actualmente em termos de nomenclatura anatómica, a qual é essencial para um entendimento das implicações fisiopatológicas e para a correcção cirúrgica desta patologia congénita.

Quanto aos mecanismos fisiopatológicos, embora existam já muitos estudos, alguns dos quais antigos, os mais recentes têm acrescentado novos dados, que originaram novas teorias explicativas dos fenómenos característicos desta cardiopatia. E se parte destes estudos podem parecer de certa forma académicos, a verdade é que é na compreensão destes mecanismos fisiopatológicos que assenta o tratamento médico e cirúrgico da tetralogia de Fallot.

O tratamento tem evoluído ao longo dos anos, e são muito poucos, comparativamente com o passado, os pacientes com este diagnóstico que morrem na infância. No entanto, o tratamento óptimo ainda está longe de ser definido, tanto no que se refere à abordagem cirúrgica como à altura ideal para a sua substituição.<sup>(5)</sup>

Este trabalho procurará abordar esta cardiopatia congénita de uma forma fisiopatológica, iniciando com uma descrição anatómica, a qual permitirá entender a hemodinâmica global e as suas implicações, pilares essenciais na abordagem terapêutica, que se pretende a mais eficaz e a mais fisiológica possíveis.

## **CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DA TETRALOGIA DE FALLOT**

Antes de proceder à descrição das alterações observadas na tetralogia de Fallot, será necessário descrever a estrutura normal do tracto de saída do ventrículo direito, de modo a melhor compreender as alterações que caracterizam esta cardiopatia congénita.

sion about the anatomy of Tetralogy of Fallot, largely because of the variations in nomenclature of the muscle bands<sup>(1)</sup>. This article contains a summary of what is currently agreed with respect to the anatomical nomenclature, and this is essential for an understanding of the physiopathological implications and the surgical correction of this congenital disorder.

Although many studies have been published on the physiopathological mechanisms the more recent ones have contained new information and these have generated new theories to explain the typical features of this cardiopathy. While some studies may seem somewhat academic, in it is true to say that the medical and surgical treatment of tetralogy of Fallot depends on understanding the physiopathological mechanisms.

Treatment has evolved over the years and nowadays very few patients with this diagnosis die in infancy than did in the past. But we are a long way from defining the best treatment, in relation to either the surgical approach or the best time to start it<sup>(5)</sup>.

This work adopts a physiopathological approach to the tetralogy of Fallot; it starts with an anatomical description that will make it possible to understand the overall haemodynamics and its implications, essential pillars of the therapeutic approach which should be the most effective and most physiological possible.

## **MORPHOLOGY OF TETRALOGY OF FALLOT**

Before describing the changes observed in tetralogy of Fallot we shall describe the normal structure of the outflow tract from the right ventricle so as to better understand the changes found in this congenital cardiopathy.

### **Normal anatomy of outflow tracts**

The main difference between the right and left ventricle outflow tracts is that whereas there is fibrous continuity between the mitral and aortic valve rings, in the right ventricle the pulmonary valve is supported by a com-

### Anatomia normal dos tractos de saída

A grande diferença entre os tractos de saída do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo é que, enquanto que no ventrículo esquerdo existe uma continuidade fibrosa entre os anéis valvulares mitral e aórtico, no ventrículo direito a válvula pulmonar está suportada por um infundíbulo totalmente muscular<sup>(6)</sup>. Quando se observa do ápex do ventrículo direito, verifica-se a existência de uma crista muscular extensa que separa os folhetos das válvulas pulmonar e tricúspide<sup>(1)</sup>. Esta é designada por crista supraventricular (*crista supraventricularis*)<sup>(1, 7)</sup>.

Uma dissecação cuidadosa da crista supraventricular revela que esta estrutura tem três componentes: a parte maior da crista não é mais do que a curvatura interna da parede parietal do ventrículo direito, que separa a cavidade do ventrículo direito da raiz da aorta e da artéria coronária direita; a porção basal suporta os folhetos da válvula pulmonar; por último, a parte muscular que se encontra entre os ramos da trabeculação septomarginal, designada de septo do tracto de saída<sup>(1, 7)</sup>. No entanto, esta última porção pode ser removida de forma a criar uma comunicação com o ventrículo esquerdo, o que implica que nem toda a estrutura é de facto supraventricular, mas antes tem um componente interventricular<sup>(7)</sup>. Nesse sentido, para uniformizar a linguagem, foi sugerido que o termo crista supraventricular fosse reservado para o tecto do ventrículo direito num coração normal<sup>(8)</sup>. Isto porque as partes que compõem o tracto de saída do ventrículo direito apenas podem ser diferenciadas entre si nos corações congenitamente malformados<sup>(7)</sup>.

Assim, os componentes normais do tracto de saída do ventrículo direito foram designados da seguinte forma: a curva interna do coração foi denominada de prega ventrículo-infundibular, representando qualquer estrutura muscular que se interponha entre os locais de fixação dos folhetos das válvulas arteriais e aurículo-ventriculares; qualquer estrutura fibrosa ou muscular que se interponha entre os folhetos das válvulas arteriais in-

pletely muscular infundibulum<sup>(6)</sup>. The apex of the right ventricle reveals an extensive muscular crest that separates the leaflets of the pulmonary and tricuspid valves<sup>(1)</sup>. This is called the supraventricular crest (*crista supraventricularis*)<sup>(1, 7)</sup>.

Careful dissection of the supraventricular crest reveals that it has three parts: the largest part of the crest is simply the internal curvature of the parietal wall of the right ventricle which separates the cavity of the right ventricle from the aortic root and the right coronary artery; the basal part supports the leaflets of the pulmonary valve; finally, the muscular part which lies between the branches of the septomarginal trabeculation, called the outflow septum<sup>(1, 7)</sup>. This last portion can be removed, however, to create a connection with the left ventricle, which implies that not all the structure is in fact supraventricular, but that there is an interventricular component, too<sup>(7)</sup>. So, to harmonise the terminology it has been suggested that the term supraventricular crest only be used for the roof of the right ventricle in the normal heart<sup>(8)</sup>. This is because the parts making up the outflow tract of the right ventricle can be distinguished from one another in congenitally malformed hearts<sup>(7)</sup>.

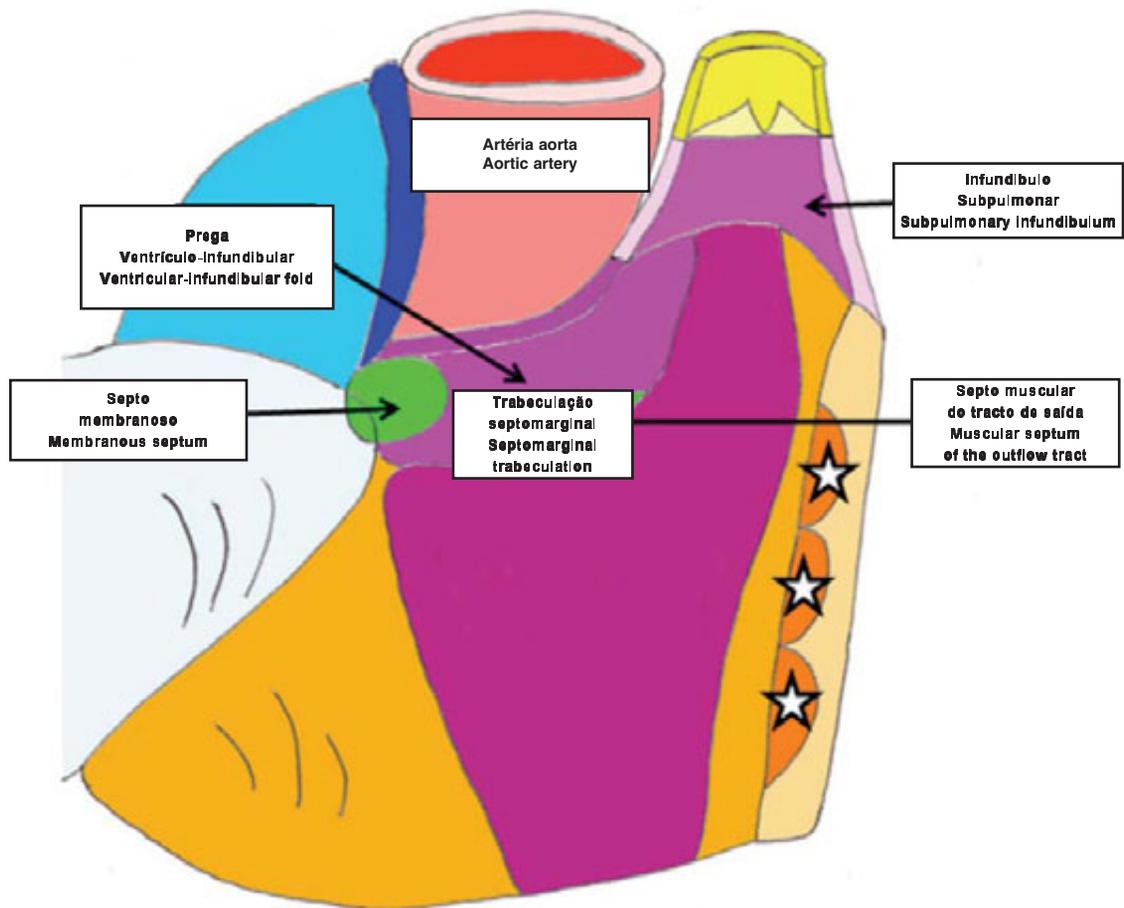
The normal components of the right ventricle outflow tract have therefore been designated as follows: the inner heart curve has been called the ventrículo-infundibular fold, representing any muscular structure interposing between the attachment of the leaflets of the arterial and atrioventricular valves; any muscular or fibrous structure interposing between the leaflets of the arterial valves themselves obviously also separates the subarterial outlets and so is termed the outlet septum; the muscular band that reinforces the septal surface, with its antero-cephalad and postero-caudal limbs, and along with a body that extends into the apical trabecular component, has been called the septomarginal trabeculation; the septoparietal trabeculations are the muscular bundles that extend from the cephalad margin of the septomarginal trabeculation to the parietal wall of the outflow tract<sup>(1, 7)</sup>. The

terpõe-se naturalmente também entre os tractos de saída subarteriais, e deverá ser denominada de septo do tracto de saída; o feixe muscular que reforça a superfície septal, com os seus ramos antero-cefálico e póster-caudal, e com o seu corpo que se estende para o componente apical, denomina-se de trabeculação septomarginal; as trabeculações septoparietais correspondem aos feixes musculares que se estendem da margem cefálica da trabeculação septomarginal para a parede parietal do tracto de saída<sup>(1, 3)</sup>. A disposição dos feixes musculares num coração normal encontra-se retratada de um modo global na Figura 1.

layout of the muscular bundles in the normal heart is depicted in Figure 1.

### Clinical anatomy of tetralogy of Fallot

The essential difference between the tetralogy de Fallot and the normal heart is that in the former the components of the supraventricular crest are separated and keep their individuality. The anterocephalad deviation of the insertion of the muscular outlet septum is one of the cardinal manifestations of the tetralogy, but it is not the only change and it is not enough to produce this congenital abnormality. That is because the septum can be



O desenho esquemático representa os normais constituintes do tracto de saída do ventrículo direito normal. É impossível distinguir os componentes que representam o septo do tracto de saída e a prega ventrículo-infundibular numa situação normal sem recorrer à dissecação. As estrelas mostram o local de origem das trabeculações septoparietais (adaptado de Anderson e Col.7).

The schematic drawing represents the normal components of the normal right ventricular outflow tract. It is impossible to distinguish the components that represent the outlet septum and the ventricular-infundibular fold in the normal heart without dissection. The stars indicate the site of origin of the septoparietal trabeculations (adapted from Anderson et al.7).

### Anatomia clínica da tetralogia de Fallot

A diferença essencial entre a tetralogia de Fallot e o coração normal é que, na tetralogia de Fallot, os componentes da crista supraventricular se separaram, mantendo a sua individualidade. O desvio antero-cefálico do septo do tracto de saída é uma das manifestações cardinais da tetralogia, quer ele seja muscular ou fibroso, mas não é a única alteração e não é suficiente para produzir esta anomalia congénita. Isto porque o septo pode sofrer um desvio no sentido antero-cefálico, com uma grande comunicação interventricular em continuidade com a válvula aórtica, sem que haja estenose pulmonar, como acontece no defeito septal ventricular característico do complexo de Eisenmenger. Assim, para além deste desvio antero-cefálico, é necessária a existência de hipertrofia das trabeculações septoparietais para que ocorra estenose pulmonar. Estas são as duas características comuns a todos os casos de tetralogia de Fallot, verificando-se um espectro de apresentação clínica muito variável entre outras características.<sup>(1, 7)</sup>

A obstrução ao tracto de saída do ventrículo direito é produzida na entrada do infundíbulo pelo aperto provocado pelo septo do tracto de saída mal alinhado e pelas trabeculações septoparietais<sup>(7)</sup>.

O septo do tracto de saída é uma estrutura exclusivamente ventricular direita na tetralogia de Fallot. A comunicação interventricular é delimitado inferiormente pelos ramos da trabeculação septomarginal, com a origem ventricular direita da válvula aórtica suportada pela prega ventrículo-infundibular. Estas três alterações anatómicas da tetralogia de Fallot reflectem um denominador comum: a localização anormal do septo do tracto de saída, o qual, como já foi dito, pode encontrar-se mal alinhado sem no entanto produzir estenose pulmonar. É a combinação do desvio do septo do tracto de saída com a anormal relação entre as trabeculações septoparietais que produz a anatomia patognomónica da tetralogia de Fallot, observada na Figura 2<sup>(7)</sup>.

A hipertrofia ventricular direita, que também faz parte das características que compõem esta cardiopatia, é uma consequência

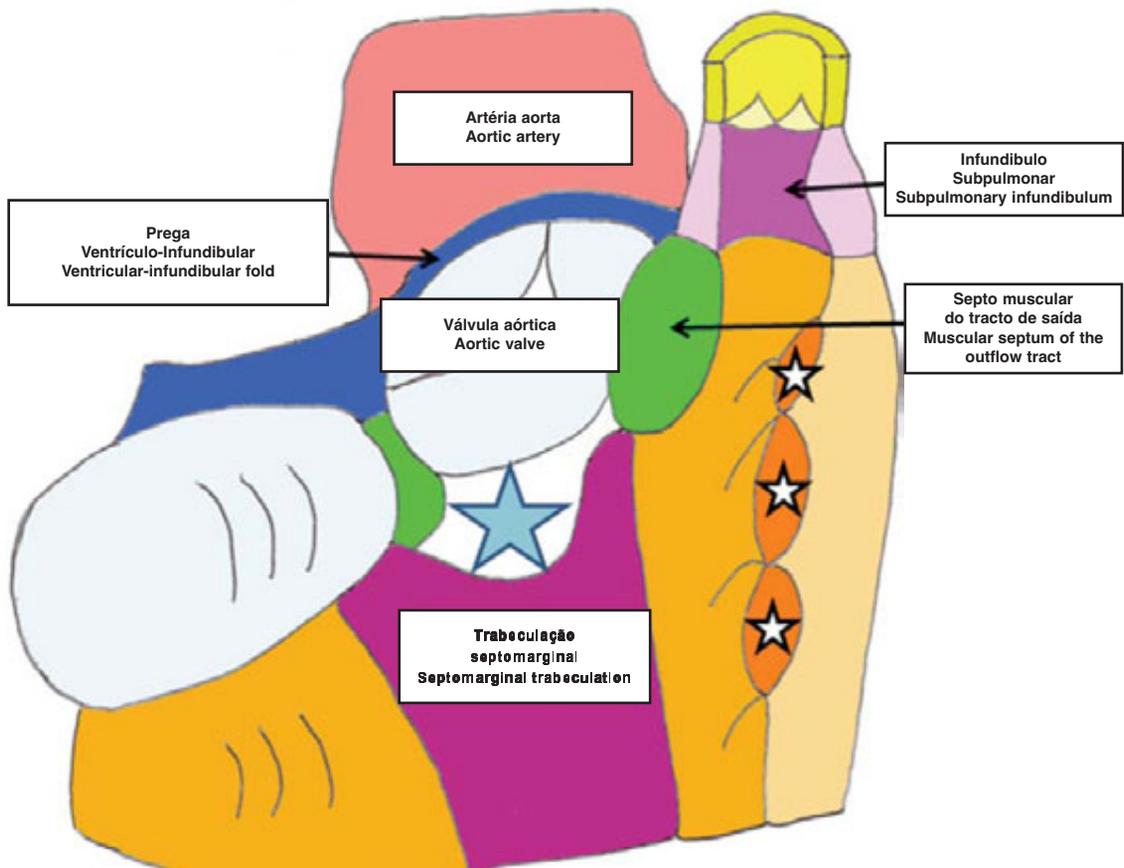
desviada na antero-cephalad direction, with major interventricular communication in continuity with the aortic valve, without there being pulmonary stenosis, as happens with the ventricular septal defect known as the Eisenmenger complex. So there must be hypertrophy of the septoparietal trabeculations for pulmonary stenosis to occur. These are the two characteristics common to all cases of Tetralogy of Fallot, whilst there is a highly variable spectrum with respect to other characteristics<sup>(1, 7)</sup>.

The obstruction of the right ventricular outlet tract that occurs at the entrance of the infundibulum by the squeeze is produced by the misaligned outlet septum and the septoparietal trabeculations<sup>(7)</sup>.

The outlet septum is exclusively a right ventricular structure in tetralogy of Fallot. The interventricular defect is bounded on the floor by the limbs of the septomarginal trabeculation, with the right ventricular origin of the aortic valve supported by the ventriculo-infundibular fold. These three anatomical changes in tetralogy of Fallot have a common denominator: the abnormal location of the outlet septum which, as mentioned earlier, can be misaligned but yet does not produce pulmonary stenosis. It is the combination of the deviation of the outlet tract and the abnormal relation between the septoparietal trabeculations that produces the pathognomnic anatomy of tetralogy of Fallot shown in Figure 2<sup>(7)</sup>.

The right ventricular hypertrophy that is also a feature of this cardiopathy is a haemodynamic consequence of the anatomic lesions described<sup>(9)</sup>. Sanchez-Quintana et al.<sup>(10)</sup> found that the right ventricle in the hearts of patients with tetralogy of Fallot had 3 layers of muscle (superficial, middle and deep), as opposed to the hearts of normal patients in whom there is no medial layer. Therefore, and given that this layer was also present in the heart of newborns, the authors suggest that this new muscle layer may not simply be a haemodynamic adaptation, but it could be an alteration in the ventricular myoarchitecture linked to the tetralogy of Fallot.

It is the change in length of the infundibulum and in the limits of ventricular septal



O desenho esquemático evidencia como os constituintes normais do tracto de saída do ventrículo direito se separam na Tetralogia de Fallot. A obstrução subpulmonar é produzida por um aperto entre o septo muscular do tracto de saída e as trabeculações septoparietais hipertrofiadas. Notar que a comunicação interventricular (estrela maior) está delimitada pelos ramos da trabeculação septomarginal (adaptado de Anderson e Col.7).

The schematic drawing shows how the normal components of the right ventricular outflow tract are separated in Tetralogy of Fallot. The subpulmonary obstruction is produced by a squeeze between the muscular septum of the outflow tract and the hypertrophied septoparietal trabeculations. Not that ventricular septal defect communication (large star) is delimited by the limbs of the septomarginal trabeculation (adapted from Anderson et al.7).

hemodinâmica das lesões anatómicas descritas<sup>(9)</sup>. No entanto, Sanchez-Quintana e Col.<sup>(10)</sup> verificaram que o ventrículo direito de pacientes com tetralogia de Fallot possuía três camadas musculares (superficial, média e profunda), contrariamente aos corações de pacientes normais, nos quais estava ausente a camada média. Assim, e atendendo a que esta camada estava presente também no coração de um recém-nascido, os autores sugerem que esta nova camada muscular possa não ser apenas uma adaptação hemodinâmica, mas sim uma alteração na mioarquitetura ventricular associada à tetralogia de Fallot.

defect and the degree of dextraposition of the aortic valve, which are thus also related to the right ventricle, that determines the anatomic and clinical variability of this disorder<sup>(7)</sup>.

### Ventricular septal defect

Ventricular septal defect through misalignment occurs below the aortic valve and determines a variable degree of aortic override and continuity between the leaflets of the aortic valve and the right ventricle<sup>(1, 7)</sup>. The outlet septum is usually well-formed although badly aligned in relation to the remaining interventricular septum. Part of the pathognomonic anatomy of tetralogy of Fallot is the fact that

É a variação no comprimento do infundíbulo, assim como nos limites da comunicação interventricular e no grau de dextroposição da válvula aórtica, que desta forma também se relaciona com o ventrículo direito, que determina a variabilidade anatómica e clínica desta patologia<sup>(7)</sup>.

### Comunicação interventricular

A comunicação interventricular, por malalinhamento, está posicionada por debaixo da válvula aórtica, determinando cavalgamento aórtico variável e continuidade entre os folhetos da válvula aórtica e o ventrículo direito<sup>(1, 7)</sup>. O septo do tracto de saída encontra-se normalmente bem formado, embora mal alinhado relativamente ao restante septo interventricular. Parte da anatomia patognomónica da tetralogia de Fallot é o facto de o septo ser uma estrutura exclusivamente do ventrículo direito e não interventricular<sup>(1, 7)</sup>.

Para podermos definir os limites do defeito do septo é necessário definir qual o plano pelo qual vamos analisar este defeito. Existem vários planos de interesse clínico. No entanto, o mais importante é sem dúvida aquele que se estende da margem direita dos folhetos da válvula aórtica ao topo do septo interventricular, uma vez que é este plano que o cirurgião irá corrigir de modo a realinhar a aorta com o ventrículo esquerdo.<sup>(1, 7)</sup> São estes os limites que nos interessa definir, os quais apresentam alguma variabilidade anatómica dependendo das relações específicas entre os diferentes constituintes do tracto de saída<sup>(1, 7)</sup>.

Em cerca de 80% dos pacientes caucásianos, a prega ventrículo-infundibular termina próximo do ramo pósterio-inferior da trabeculação septomarginal, permitindo continuidade fibrosa entre os folhetos das válvulas aórtica e tricúspide<sup>(7)</sup>; superiormente o defeito será delimitado pelo septo do tracto de saída<sup>(1)</sup>. Em numerosos casos, a área de continuidade fibrosa é reforçada por uma prega que representa o componente ventricular do septo membranoso<sup>(7)</sup>. Este tipo de defeito é directamente comparável aos defeitos perimembranosos típicos<sup>(11)</sup>, o que significa que as referências para a localização do eixo de con-

the septum is exclusively a right ventricular structure and not interventricular<sup>(1, 7)</sup>.

We have to establish the level for which we are going to analyse this defect so that we can define the limits of the septum defects. There are several levels of clinical interest, but the most important is undoubtedly the one that extends from the right margin of the leaflets of the aortic valve to the top of the interventricular septum, since this is the level that the surgeon will correct in order to realign the aorta with the left ventricle<sup>(1, 7)</sup>. These are the limits that we want to define, those which exhibit some anatomic variability, depending on the specific relations between the different components of the outflow tract<sup>(1)</sup>. In many cases the area of fibrous continuity is reinforced by a fold that represents the ventricular component of the membranous septum<sup>(7)</sup>.

In about 80% of caucasian patients the ventricular-infundibular fold ends next to the postero-inferior limb of the septomarginal trabeculation, thus permitting fibrous continuity between the leaflets of the aortic and tricuspid valves<sup>(7)</sup>; superiorly the defect will be limited by the outlet septum<sup>(7)</sup>. In many cases the area of fibrous continuity is reinforced by a fold that represents the ventricular component of the membranous septum<sup>(7)</sup>. This type of defect is directly comparable to the typical perimembranous defects<sup>(11)</sup>, which means that the references for locating the atrioventricular conduction axis are the apex of the triangle of Koch and the position of the medial papillary muscle<sup>(7)</sup>.

The second commonest variation, which occurs in around 20% of caucasians, is characterised by muscular continuity on the right margin of the ventricular septal defect and is caused by the fusion of the ventricular-infundibular fold and the postero-caudal limb of the septomarginal trabeculation<sup>(1, 7)</sup>. The atrioventricular conduction tissue is positioned postero-inferiorly in relation to this muscular septum and is separated from the top of the ventricular septum by the muscular fold and by the muscular septum itself, and so it is protected by muscle tissue<sup>(1)</sup>.

There is a third variant of the defect, char-

dução aurículo-ventricular são o ápice do triângulo de Koch e a posição do músculo papilar medial<sup>(7)</sup>.

A segunda variação mais comum, que ocorre em cerca de 20% dos caucasianos, caracteriza-se por continuidade muscular na margem direita da comunicação interventricular, e deve-se à fusão entre a prega ventrículo-infundibular e o ramo póstero-caudal da trabeculação septomarginal<sup>(11,7)</sup>. O tecido de condução aurículo-ventricular situa-se postero-inferiormente em relação a este septo muscular, encontrando-se separado do topo do septo ventricular pela prega muscular e pelo próprio septo muscular, pelo que está protegido por tecido muscular<sup>(1)</sup>.

Existe ainda uma terceira variante do defeito, caracterizada pela presença de um septo do tracto de saída fibroso e não muscular<sup>(7)</sup>. Assim, ao contrário dos outros dois tipos, aqui a diferença reside na margem superior, que normalmente é revestida pelo tecido muscular do septo do tracto de saída, mas neste caso é apenas constituída por tecido fibroso pois o septo do tracto de saída não se formou correctamente<sup>(1)</sup>. Trata-se de um defeito mais comum no Oriente e na América do Sul<sup>(1,7)</sup>. O defeito é tanto sub-aórtico como sub-pulmonar, como consequência de uma falha na formação de um infundíbulo sub-pulmonar muscular completo<sup>(7)</sup>. No entanto, tal como todos os outros casos de tetralogia de Fallot, estes pacientes também têm obstrução do tracto de saída do ventrículo direito<sup>(9)</sup>, o que vem reforçar a ideia de que a obstrução não se deve apenas ao mau alinhamento do septo. Estes defeitos tanto podem existir com continuidade fibrosa entre os folhetos das válvulas aórtica e tricúspide, sendo assim perimembranosos, ou com um resquício muscular póstero-inferior, sendo este último tipo o mais frequente. Neste caso, o resquício muscular irá proteger o feixe de condução aurículo-ventricular, que se encontra em risco no primeiro caso<sup>(7)</sup>.

O tamanho da comunicação interventricular pode variar, mas na maioria das situações a comunicação não é restritiva, permitindo passagem de sangue em sentido bidireccional<sup>(9)</sup>.

acterised by the presence of a fibrous, non-muscular, outlet septum<sup>(7)</sup>. So, contrary to the other two types, the difference here lies in the superior margin, which is normally lined by the muscular tissue of the outlet septum, but in this case it only consists of fibrous tissue since the outlet septum was not formed correctly<sup>(1)</sup>. This defect is more common in the East and South America<sup>(1,7)</sup>. The defect is as much sub-aortic as sub-pulmonary, as a result of a fault in the formation of a complete muscular sub-pulmonary infundibulum<sup>(7)</sup>. Nonetheless, as in all other cases of tetralogy of Fallot, these patients also have obstruction of the right ventricular outflow tract<sup>(9)</sup>, which reinforces the idea that the obstruction is not caused just by the misalignment of the septum. These defects can exist either with fibrous continuity between the leaflets of the aortic and tricuspid valves, and are thus perimembranous, or with a postero-inferior muscular remnant. This latter type is more common. In this case the muscular remnant will protect the atrioventricular bundle, which is at risk in the first example<sup>(7)</sup>.

The size of the ventricular septal defect communication can vary, but in most cases the communication is not restrictive and allows bi-directional blood flow<sup>(9)</sup>.

All the patients with tetralogy exhibit an ventricular septal defect with the characteristics of one of the variants just described. But these defects of the right ventricular outflow tract can extend to the mouth of the ventricle<sup>(7)</sup>.

### **Subpulmonary infundibulum**

Subpulmonary stenosis, which is the integrating part of tetralogy of Fallot, occurs through a narrowing of the zone between the anterocephalad deviated outlet septum and the abnormally located septoparietal trabeculations<sup>(1,7)</sup>, which makes this obstruction of the right ventricular outflow tract very particular, since it is a dynamic obstruction<sup>(9,12)</sup>. The septoparietal trabeculations, which are normally hypertrophied, too, though this is not a universal feature, extend to the free wall of the ventricle and can easily be removed surgically

Todos os pacientes com tetralogia apresentam uma comunicação interventricular com as características de uma das variantes descritas. No entanto, estes defeitos do tracto de saída do ventrículo direito podem estender-se ao componente de entrada do ventrículo, seja como componente ventricular de um defeito aurículo-ventricular do septo ou em associação a um mau alinhamento entre as estruturas auriculares e ventriculares, por exemplo.<sup>(7)</sup>

### **Infundíbulo subpulmonar**

A estenose subpulmonar, que é parte integrante da tetralogia de Fallot, ocorre, como já foi referido, por um estreitamento da zona localizada entre o septo do tracto de saída mal-alinhado anterocefalicamente e as trabeculações septoparietais anormalmente situadas<sup>(1,7)</sup>, o que torna esta obstrução do tracto de saída do ventrículo direito muito particular uma vez que é uma obstrução dinâmica<sup>(9,12)</sup>. As trabeculações septoparietais, que normalmente se encontram também hipertrofiadas, embora tal não seja um facto universal, estendem-se para a parede livre do ventrículo e podem facilmente ser removidas cirurgicamente sem o risco de lesar estruturas importantes (embora este tipo de ressecção tenha caído em desuso actualmente)<sup>(7)</sup>.

A área máxima de estenose, quando observada pelo ápice do ventrículo direito, encontra-se à entrada do infundíbulo subpulmonar, sendo denominada como *os infundibulum*. Algum grau de estenose adicional pode ser encontrado mais proximalmente no ventrículo, produzida por hipertrofia das trabeculações septoparietais ou por trabeculações apicais proeminentes<sup>(7)</sup>.

O infundíbulo subpulmonar na tetralogia de Fallot tem menor volume quando comparado com o normal e é sem dúvida mais estreito, embora na maioria dos casos seja curiosamente mais longo, (podendo, no entanto, ser mais curto do que o normal)<sup>(1,7)</sup>. No entanto, na tetralogia de Fallot, a entrada do infundíbulo é apenas um dos muitos locais onde podem existir estenoses. Estas podem também estar presentes quer ao nível da válvula pulmonar, que na maioria dos casos apenas tem dois fo-

without risk of harming important structures (though this kind of resection is currently little used)<sup>(7)</sup>.

The maximum area of stenosis, when observed from the right ventricle apex, is at the mouth of the subpulmonary infundibulum and is known as the 'os infundibulum'. Some degree of additional stenosis can be found more proximally in the ventricle and this is produced by hypertrophy of the septoparietal trabeculations or by prominent apical trabeculations<sup>(7)</sup>.

The subpulmonary infundibulum in tetralogy of Fallot has less volume than normal and is without doubt narrower, though in most cases it is, interestingly, longer (but it can be shorter than normal)<sup>(1,7)</sup>. In tetralogy of Fallot, however, the mouth of the infundibulum is just one of the many sites where these stenoses can exist. They can also occur at the level of the pulmonary valve, which in most cases only has two leaflets, and even in the pulmonary arteries themselves<sup>(1,7)</sup>.

### **Overriding aortic valve**

In the normal heart, even though the right aortic sinus of the aortic valve is immediately above the top of the interventricular septum, the leaflets of the valve are inserted exclusively within the left ventricle. In any circumstance in which the interventricular septum has a defect, part of the circumference of the aortic valve orifice remains inserted in or supported by right ventricular structures. This override of the aorta is more evident when the outlet septum is deviated so as to be an exclusively right ventricle structure, as it is in tetralogy of Fallot. The degree of override, that is, the proportion of the aortic valve circumference that is supported by right, and not left, ventricular structures can range from 5% to 100%. This aspect is obviously relevant to surgery. The greater the proportion the greater the anatomical deviation and the graft needed to reconnect the aorta to the left ventricle<sup>(7)</sup>.

This concept is also important for nomenclature. If more than half the circumference of both arterial valves is supported by the same ventricle, then we have a double-outlet ventric-

lhentos, quer mesmo nas próprias artérias pulmonares<sup>(1, 7)</sup>.

### **Cavalgamento da válvula aórtica**

No coração normal, embora o seio aórtico direito da válvula aórtica fique imediatamente acima do topo do septo interventricular, os folhetos da válvula inserem-se exclusivamente dentro do ventrículo esquerdo. Em qualquer circunstância em que o septo interventricular tenha um defeito, parte da circunferência do orifício valvular aórtico fica inserida em, ou suportada por, estruturas ventriculares direitas. Este cavalgamento da aorta é mais evidente quando o septo do tracto de saída está desviado de modo a ser uma estrutura exclusivamente do ventrículo direito, como é o caso da tetralogia de Fallot. O grau de cavalgamento, ou seja, a proporção da circunferência valvular aórtica que é suportada por estruturas ventriculares direitas e não esquerdas, pode variar entre 5% a 100%. Este é um aspecto com óbvia relevância cirúrgica. Quanto maior a proporção, maior será o desvio anatómico e o enxerto necessário para reconectar a aorta ao ventrículo esquerdo<sup>(7)</sup>.

Este conceito é também importante em termos de nomenclatura. Se mais do que metade da circunferência de ambas as válvulas arteriais se encontram suportadas pelo mesmo ventrículo, então estamos perante uma conexão ventrículo-arterial de dupla saída. Assim, no contexto da tetralogia de Fallot, se mais de metade da válvula aórtica se encontra suportada por estruturas ventriculares direitas, então a malformação deverá designar-se também de ventrículo direito com dupla câmara de saída<sup>(1, 7, 9)</sup>.

### **Outras lesões da circulação pulmonar**

Embora o infundíbulo subpulmonar seja normalmente a parte mais estreita do tracto de saída do ventrículo direito, tal como já foi referido, podem encontrar-se outras lesões tanto no tracto de saída como nas artérias pulmonares<sup>(7)</sup>.

A estenose da válvula pulmonar é frequente, sendo a causa mais frequente a estenose por válvula bicúspide, embora raramente seja esta a lesão principal<sup>(7)</sup>.

ular-arterial connection. In the tetralogy of Fallot context, then, if more than half the aortic valve is supported by right ventricular structures the malformation should also be called a double - outlet right ventricle<sup>(1, 7, 9)</sup>.

### **Other pulmonary circulation lesions**

Although the subpulmonary infundibulum is usually the narrowest part of the right ventricle outflow tract, as mentioned above, other lesions may be found in the outflow tract or the pulmonary arteries<sup>(7)</sup>.

Stenosis of the pulmonary valve is common and stenosis of the bicuspid valve is the most frequent cause, though it is only rarely the main lesion<sup>(7)</sup>.

The pulmonary trunk may also be atretic. In about half of these patients the right and left pulmonary arteries are confluent, with blood flowing to the arteries through the arterial duct that remains open. In the other half of cases the pulmonary supply is multifocal and normally originates only from major aorto-pulmonary collateral arteries<sup>(9)</sup>.

The absence of pulmonary valve leaflets is another important lesion that can be observed. This gives rise to the variant known as tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve<sup>(9, 13)</sup>. This is a rare variant found in around 3 to 6% of patients with tetralogy of Fallot<sup>(14, 5)</sup>. Here we most often see a ring of rudimentary fibrous tissue in the ventricular arterial junction (resulting from the inadequate formation of the pulmonary leaflets), associated with the dilatation of the pulmonary trunk and its branches<sup>(7, 15)</sup>, due to free pulmonary regurgitation throughout foetal life<sup>(9, 13)</sup>. The arterial duct (ductus arteriosus) is normally absent at birth, and so it is thought that these two abnormalities are related, even though the mechanism involved is not well known. There are two theories that are advance to explain this phenomenon. One argues that the primary lesion will be the absence of pulmonary valve leaflets through failure of migration of the cells from the neural crest, with the atretic arterial duct being a secondary modification. The other theory suggests that the absence of the arterial duct is the main lesion and this is

O tronco pulmonar pode também estar atrético. Em cerca de metade destes doentes, as artérias pulmonares direita e esquerda são confluentes, com o sangue a fluir para as artérias pelo canal arterial persistente. Na outra metade dos casos, o suprimento arterial é multifocal, tendo normalmente origem em artérias colaterais aorto-pulmonares *major*<sup>(9)</sup>.

A ausência dos folhetos da válvula pulmonar é outra lesão importante que pode ser observada, e que condiciona a variante designada por tetralogia de Fallot com agenesia da válvula pulmonar<sup>(9, 13)</sup>. Trata-se de uma variante rara, identificada em cerca de 3 a 6% dos pacientes com tetralogia de Fallot<sup>(14, 15)</sup>. Neste caso observa-se, mais frequentemente, um anel de tecido fibroso rudimentar na junção ventrículo-arterial (resultante da inadequada formação dos folhetos pulmonares), associada a dilatação do tronco pulmonar e dos seus ramos<sup>(7, 15)</sup>, provocada pela regurgitação pulmonar livre durante a vida fetal<sup>(9, 13)</sup>. O ducto arterioso está normalmente ausente ao nascimento, pelo que se pensa que estas duas anomalias estão relacionadas, embora ainda não se saiba bem qual o mecanismo envolvido. Existem duas teorias que procuram explicar este fenómeno. Uma defende que a lesão primária será a ausência de folhetos da válvula pulmonar por falha na migração das células da crista neural, sendo o ducto arterioso atrético uma alteração secundária. A outra teoria postula que a ausência de ducto arterioso é a lesão principal, a qual condicionará alterações hemodinâmicas que propiciam o não desenvolvimento dos folhetos da válvula pulmonar.<sup>(13)</sup> Independentemente do mecanismo da lesão, esta alteração resulta em regurgitação pulmonar importante na vida fetal, a qual vai condicionar dilatação exuberante das artérias pulmonares.<sup>(12)</sup>

As estenoses observadas nas próprias artérias pulmonares são lesões de grande importância cirúrgica e ocorrem sobretudo nos locais de ramificação<sup>(7)</sup>.

Também não é infrequente a observação de artérias pulmonares não confluentes, verificando-se mais frequentemente que a artéria pulmonar esquerda não tem origem no tronco

what influences the haemodynamic changes that favour the non-development of the pulmonary valve leaflets<sup>(13)</sup>. Regardless of the mechanism of the lesion, this change results in important regurgitation during foetal life, which will condition massive dilatation of the pulmonary arteries<sup>(12)</sup>.

The stenoses observed in the pulmonary arteries themselves are lesions of great interest surgically and occur mostly at the site of branching of the pulmonary arteries<sup>(7)</sup>.

It is also quite usual to find non-confluent pulmonary arteries, and most frequently it is the left pulmonary artery that does not originate in the pulmonary trunk (normally being connected by the arterial duct to the aortic arch)<sup>(7)</sup>.

#### **Other associated abnormalities**

Any lesions that could potentially be associated with tetralogy of Fallot should be considered in advance since some are common enough to require diagnostic tests to be carried out in order to exclude it.

Up to one-sixth of patients have anomalous origins of the coronary arteries, which should be documented prior to surgery<sup>(9)</sup>. The commonest and most significant abnormality is anterior descending artery originating in the right coronary artery (5% of cases)<sup>(1)</sup>, and then coursing anterior to the subpulmonary outflow tract, which could be a site of surgical incision<sup>(9)</sup>.

An atrioventricular defect of the septum combined with a common atrioventricular junction is found in around 2% of patients with tetralogy of Fallot, which complicates corrective surgery<sup>(14)</sup>.

Approximately a third of patients have a right aortic arch<sup>(1)</sup> which is of no haemodynamic consequence<sup>(9)</sup>. Other associated lesions may include atrial and additional ventricular septum defects<sup>(9)</sup>.

Another change associated with tetralogy of Fallot, in childhood and later life, is the dilatation of the descending aorta, even in patients who have undergone early surgery. The latest studies seem to indicate that, in addition to the initial haemodynamic stress

pulmonar (encontrando-se normalmente conectada pelo canal arterial ao arco aórtico)<sup>(7)</sup>.

### Outras anomalias associadas

Quaisquer lesões que possam, potencialmente, encontrar-se associadas à tetralogia de Fallot devem ser tidas em conta antecipadamente, sendo que algumas são suficientemente frequentes para requerer a realização de exames complementares de diagnóstico que permitam a sua exclusão<sup>(1)</sup>.

Até um sexto dos pacientes têm origem anómala das artérias coronárias, o que deverá ser documentado antes da cirurgia<sup>(9)</sup>. A anomalia mais comum e com mais significado é a artéria descendente anterior ter origem na artéria coronária direita (5% dos casos)<sup>(1)</sup>, cursando depois anteriormente ao tracto de saída subpulmonar, local onde poderá ser realizada a incisão cirúrgica<sup>(9)</sup>.

Um defeito aurículo-ventricular do septo combinado com uma junção aurículo-ventricular comum é encontrado em cerca de 2% dos pacientes com tetralogia de Fallot, o que torna a correcção cirúrgica mais complexa<sup>(14)</sup>.

Cerca de um terço dos pacientes têm arco aórtico direito<sup>(1)</sup>, o que não tem qualquer implicação hemodinâmica<sup>(9)</sup>. Podem associar-se também defeitos do septo auricular e defeitos adicionais no septo ventricular<sup>(9)</sup>.

Outra alteração associada à Tetralogia de Fallot, não tanto na infância mas mais tardiamente, é a dilatação da aorta ascendente, mesmo em pacientes que foram intervencionados precocemente. Os estudos mais recentes parecem indicar que, para além do *stress* hemodinâmico inicial por volume aórtico excessivo, alterações histológicas intrínsecas na camada média aórtica serão importantes para o aparecimento e desenvolvimento destas lesões<sup>(16, 18)</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA TETRALOGIA DE FALLOT

Após a caracterização da anatomia desta anomalia congénita, segue-se a análise das consequências fisiológicas destas alterações estruturais, tanto na circulação fetal como

due to excessive aortic volume, intrinsic histological changes in the medial aortic layer will be important for the appearance and development of these lesions<sup>(16, 18)</sup>.

## PHYSIOPATHOLOGY OF TETRALOGY OF FALLOT

Having characterised the anatomy of this congenital abnormality we now analyse the physiological consequences of the structural changes, in both foetal and postnatal circulation, in an attempt to link the physiopathology with the signs and symptoms.

### Foetal circulation

Foetuses with tetralogy of Fallot are typically those which have developed normally: the presence of the lesions does not seem to affect foetal circulation, nor to interfere with the umbilical-placental circulation. It can thus be assumed that there are no alterations in oxygen saturation and the flow in the oval foramen and the tricuspid valve is presumably normal<sup>(19)</sup>.

The volume and direction of the flow in the pulmonary trunk will essentially depend on the degree of obstruction of the right ventricle outflow tract: if obstruction is slight or moderate there will be blood flow in the pulmonary trunk, though less, and it will be sufficient to supply the lungs and provide some blood to the descending aorta through the arterial duct; if obstruction is severe or complete, the blood supply to the lungs will come from the blood that arrives in the pulmonary arteries from the arterial duct (in the opposite direction to normal)<sup>(19)</sup>.

Regardless of the direction of blood flow in the arterial duct, it will be substantially reduced in foetuses with tetralogy of Fallot compared with normal foetuses. Reduction in the volume of blood shunting in the arterial duct probably interferes with the development of its muscular wall, and if the direction of flow is from the aorta to the pulmonary artery, the actual orientation of the arterial duct will be different (it normally forms an obtuse infe-

pós-natal, tentando fazer uma ligação da fisiopatologia aos sinais e sintomas.

### Circulação fetal

Os fetos com tetralogia de Fallot são caracteristicamente fetos normalmente desenvolvidos: a presença das lesões não parece afectar a circulação fetal nem interferir com a circulação umbilico-placentária. Assim, pode assumir-se que não há alterações ao nível das saturações de oxigénio, sendo o fluxo no foramen oval e na válvula tricúspide presumivelmente normal.<sup>(19)</sup>

O volume e a direcção do fluxo no tronco pulmonar dependerão essencialmente do grau de obstrução do tracto de saída do ventrículo direito: se a obstrução for leve a moderada, haverá fluxo de sangue no tronco pulmonar, ainda que menor, e que será suficiente para suprir os pulmões e ainda fornecer algum sangue à aorta descendente através do ducto arterioso; no caso de obstrução grave ou completa, o suprimento sanguíneo para os pulmões terá origem no sangue que chega às artérias pulmonares proveniente do ducto arterioso (em sentido contrário ao normal)<sup>(19)</sup>.

Independentemente da direcção do fluxo sanguíneo no ducto arterioso, este encontra-se substancialmente reduzido nos fetos com Tetralogia de Fallot em comparação com os fetos normais. A redução no volume de sangue que passa no ducto arterioso provavelmente interfere com o desenvolvimento da sua parede muscular, e caso a direcção do fluxo seja da aorta para a artéria pulmonar, a própria orientação do ducto arterioso será diferente (normalmente faz um ângulo obtuso inferior com a aorta, mas em crianças com Tetralogia de Fallot o ângulo é frequentemente agudo)<sup>(19)</sup>.

A obstrução do tracto de saída do ventrículo direito tenderá a desviar sangue do tronco pulmonar para a aorta via comunicação interventricular (*Figura 3*); assim, a aorta comportará um volume de sangue superior ao normal (ou no caso de atresia pulmonar, a totalidade do volume de sangue ejectado pelos dois ventrículos). Tal explica o facto da artéria aorta ser normalmente mais larga do que o normal

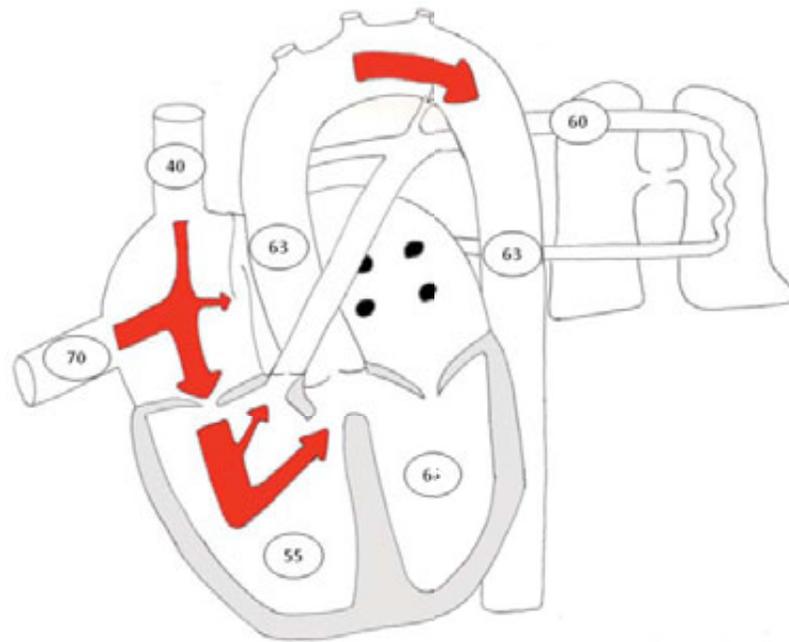
rior angle with the aorta, but in children with tetralogy of Fallot the angle is often acute<sup>(19)</sup>.

The obstruction of the outflow tract of the right ventricle will tend to divert blood from the pulmonary trunk to the aorta via ventricular septal defect (*Figure 3*); the aorta will thus contain a greater volume of blood than usual (or, in the case of pulmonary atresia, the total volume of blood ejected by the two ventricles). This explains why the aortic artery is usually wider than normal in children with tetralogy of Fallot<sup>(19)</sup>, although, as mentioned earlier, there is also evidence indicating intrinsic histological changes that are probably already manifested at this stage<sup>(16, 18)</sup>.

Since a large amount of blood shunts from the right ventricle to the aorta through the ventricular septal defect, the normally-existing difference in oxygen saturation between the descending aorta (higher) and descending aorta will tend to decrease or even disappear, and fetuses with Tetralogy of Fallot will exhibit slightly lower oxygen saturation than normal in the ascending aorta<sup>(19)</sup>.

Oxygen saturation in the descending aorta is slightly higher than normal since less blood shunts from the pulmonary trunk to the descending aorta (or there is the same flow in the opposite direction)<sup>(19)</sup>.

The changes described can have adverse effects in that the reduced saturation of oxygen in the ascending aorta implies the arrival of less well-oxygenated blood in the cerebral and coronary circulations<sup>(19)</sup>. According to a study by Zeltser et al.<sup>(20)</sup>, at one year of age most patients with corrected tetralogy of Fallot showed neurological development within normal limits, while genetic factors explain the differences between individuals (i.e. in the genetic syndromes often associated with tetralogy of Fallot there would likely be developmental delay). In fetuses with congenital cardiac disease, Donofrio et al.<sup>(21)</sup> suggest the existence of a cerebral self-regulation mechanism ('brain sparing') that lowers the resistance of the cerebral vascular bed and thereby increases blood flow. This offsets any anomaly in the distribution of oxygen/nutrients arising from the structural abnormality in question.



*Tetralogia de Fallot no feto. Nos círculos estão indicadas as saturações de oxigénio<sup>19</sup>*

*Tetralogy of Fallot in the foetus. Saturation of oxygen is indicated in the circles<sup>19</sup>*

em crianças com Tetralogia de Fallot<sup>(19)</sup>, embora, como já foi referido, existam também evidências que apontem para alterações histológicas intrínsecas que provavelmente já se manifestam nesta fase<sup>(16, 18)</sup>.

Uma vez que há passagem de grande quantidade de sangue do ventrículo direito para a aorta através da comunicação interventricular, a diferença de saturação de oxigénio que normalmente existe entre a aorta ascendente (mais elevada) e descendente tenderá a reduzir-se ou mesmo a desaparecer, apresentando os fetos com Tetralogia de Fallot uma saturação de oxigénio ligeiramente mais baixa do que o normal na aorta ascendente<sup>(19)</sup>.

A saturação de oxigénio na aorta descendente estará ligeiramente superior ao normal, uma vez que há menor passagem de sangue do tronco pulmonar para a aorta descendente (ou há mesmo fluxo em direcção contrária)<sup>(19)</sup>.

As alterações referidas podem ter efeitos adversos no sentido em que a diminuição da saturação de oxigénio da aorta ascendente implica chegada de sangue menos oxigenado às circulações cerebrais e coronária<sup>(19)</sup>. No entanto, segundo o estudo de Zeltser e Col<sup>(20)</sup>,

With respect to tetralogy of Fallot, the study did not show significant differences in the resistance of the cerebral vascular bed compared normal foetuses, and the author suggests that these foetuses manage to increase the cardiac output so as to improve oxygen distribution to the central nerve cells.

In the case of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve agenesis the arterial duct is normally atretic<sup>(13)</sup>. Here pulmonary regurgitation arising from the absence of the valve places the right ventricle in a situation of excessive volume at high pressure (since the ventricular septal defect determines equalisation of pressure). So it is common for these foetuses to exhibit heart failure (manifested as ascites, build-up of pericardial fluid accumulation, subcutaneous oedema or fetal hydrops), which is far less frequent in more severe obstruction since, although the pressure is maintained on one side, on the other the excess of volume is considerably less. Important degrees of regurgitation from the pulmonary valve can also compromise the oxygenation of the intrapulmonary vessels (reducing diastolic pressure in the pulmonary

ao ano de idade a maioria dos pacientes com tetralogia de Fallot corrigida tinham um desenvolvimento neurológico dentro dos limites da normalidade, sendo que factores genéticos explicariam as diferenças interindividuais encontradas (isto é, nas síndromes genéticas frequentemente associados à tetralogia de Fallot era mais provável existir um atraso do desenvolvimento). Nos fetos com doença cardíaca congénita, Donofrio e Col.<sup>(21)</sup> sugerem a existência de um mecanismo de auto-regulação cerebral que permitiria diminuir a resistência do leito vascular cerebral de modo a aumentar o fluxo sanguíneo (mecanismo denominado *brain sparing*), permitindo compensar qualquer anomalia na distribuição de oxigénio/nutrientes decorrentes da anomalia estrutural em questão. Em relação à tetralogia de Fallot, o estudo não mostrou diferenças significativas na resistência do leito vascular cerebral em relação a fetos normais, sugerindo o autor que estes fetos conseguem aumentar o débito cardíaco de modo a melhorar a distribuição de oxigénio às células nervosas centrais.

No caso de tetralogia de Fallot com agenesia da válvula pulmonar, o ducto arterioso é normalmente atrésico<sup>(13)</sup>. Nestes casos, a regurgitação pulmonar decorrente da ausência da válvula coloca o ventrículo direito numa situação de excesso de volume a pressão elevada (uma vez que a comunicação interventricular condiciona uma equalização de pressões). Assim, é comum estes fetos apresentarem insuficiência cardíaca (manifestada como ascite, acumulação de líquido pericárdico, edema subcutâneo ou hidrópsia fetal), muito menos frequente na presença de graus mais severos de obstrução pois, embora por um lado a pressão se mantenha, por outro o excesso de volume diminui consideravelmente. Graus importantes de regurgitação da válvula pulmonar podem também comprometer a oxigenação dos vasos intrapulmonares (diminuindo a pressão diastólica na artéria pulmonar, que normalmente se encontra igual à pressão sistémica, e consequentemente diminuindo a perfusão, o que pode explicar o anormal desenvolvimento destes vasos nesta

artery, which is normally equal to the systemic pressure, and thus reducing perfusion, which may explain the abnormal development of these vessels in this pathology)<sup>(19)</sup>. The dilatation of the pulmonary trunk that accompanies this disorder can compromise the airways, which often causes cyanosis in these infants<sup>(12)</sup>.

### Postnatal circulation

After birth the oxygenation function of the blood is transferred from the placenta to the lungs and relies on adequate pulmonary ventilation and blood flow. Pulmonary blood flow will tend to increase, usually by 8 to 10 times, because of the lowered pulmonary vascular resistance associated with the ventilation of the lungs with air. In tetralogy of Fallot the main factors that determine the magnitude of pulmonary blood flow are: the source of blood flow to the lungs; the severity and functional behaviour of the obstruction of the tract of the right ventricle, the right ventricle and systemic arterial pressure, and the arterial duct<sup>(19)</sup>.

### Source of blood flow in the lungs

In children with tetralogy of Fallot the source of blood flow to the lungs can be one of the following (or a combination of any of them): right ventricle; arterial duct; major aorto-pulmonary collateral arteries, and bronchopulmonary collateral arteries<sup>(19)</sup>.

Pulmonary blood flow can derive partly or even fully from the right ventricle outflow tract, in which case it is essentially determined by the latter's degree of obstruction. If there are no major aorto-pulmonary collateral arteries or if the arterial duct is not patent, this may be the only source of flow. Because of the obstruction this flow is not usually satisfactory. So, with age, collaterals often develop between the bronchial arteries and the precapillary pulmonary arteries. The factors responsible for this increased flow in the bronchial arteries have not been fully elucidated. It has been shown that bronchopulmonary arterial flow increases when there is an increase in systolic arterial pressure or a

patologia)<sup>(19)</sup>. A dilatação do tronco pulmonar que acompanha esta patologia pode comprimir as vias aéreas, o que condiciona frequentemente cianose nestes recém-nascidos<sup>(12)</sup>.

### **Circulação pós-natal**

Após o nascimento, a função de oxigenação do sangue é transferida da placenta para os pulmões, dependendo de uma ventilação e fluxo sanguíneo pulmonares adequados. O fluxo sanguíneo pulmonar tenderá a aumentar, normalmente entre 8 a 10 vezes, como resultado da diminuição da resistência vascular pulmonar associada à ventilação dos pulmões com ar. No caso da tetralogia de Fallot, os principais factores que determinam a magnitude do fluxo sanguíneo pulmonar são: a fonte do fluxo sanguíneo para os pulmões, a gravidade e o comportamento funcional da obstrução do tracto de saída do ventrículo direito, as pressões ventricular direita e arterial sistémica e o ducto arterioso<sup>(19)</sup>.

### **Fonte do fluxo sanguíneo para os pulmões**

Nas crianças com tetralogia de Fallot, a fonte de fluxo sanguíneo para os pulmões pode ser uma das seguintes (com possibilidade de combinação entre elas): ventrículo direito; ducto arterioso; artérias colaterais aorto-pulmonares e artérias colaterais broncopulmonares<sup>(19)</sup>.

O fluxo sanguíneo pulmonar pode derivar em parte, ou mesmo na sua totalidade, do tracto de saída do ventrículo direito, sendo neste caso determinado essencialmente pelo grau de obstrução deste. Se não existirem artérias colaterais aorto-pulmonares ou se o ducto arterioso não se encontrar patente, esta pode ser a única fonte de fluxo. Pela obstrução existente, este fluxo não é normalmente satisfatório. Assim, com a idade, é frequente o desenvolvimento de colaterais entre as artérias brônquicas e as artérias pulmonares pré-capilares. Os factores responsáveis por este aumento no fluxo das artérias brônquicas não estão totalmente esclarecidos. Foi demonstrado que o fluxo arterial broncopulmonar aumenta quando há um aumento na pressão arterial sistólica ou uma diminuição na pressão

fall in pulmonary arterial pressure, and so in patients with tetralogy of Fallot the two mechanisms are probably involved. These collateral arteries are not usually developed at birth, but they will develop with age to allow survival until adulthood<sup>(19)</sup>.

When blood flow depends predominantly on the arterial duct, as happens in severe obstruction or pulmonary atresia, the magnitude of blood flow is determined by the size of the duct and its degree of constriction. When the principal pulmonary trunk is missing and there is no confluence of the pulmonary arteries, the blood flow can originate in a unilateral or even in a bilateral arterial duct<sup>(19)</sup>.

In cases of more serious obstruction of the right ventricle outflow tract the major aorto-pulmonary collateral arteries are more relevant. These arteries are born directly from the aorta and communicate with the intrapulmonary portions of the pulmonary arteries. They probably represent persisting primitive embryological connections between the intrapulmonary vascular system and the dorsal aorta, which normally regress when that vascular system develops connections with the pulmonary arteries<sup>(19)</sup>.

Taking the specific case of pulmonary atresia, all the systemic and pulmonary venous blood is mixed in the ascending aorta so that the oxygen content of the blood in the systemic and pulmonary circulations is essentially the same. The degree of oxygen saturation is determined by the ratio between pulmonary and systemic blood flow. Immediately after birth the baby may be moderately cyanosed, but as pulmonary arteriolar resistance falls then pulmonary flow should increase if the major aorto-pulmonary collateral arteries are well-developed. The degree of cyanosis may fall but occasionally the infant develops heart failure due to excess volume in the left ventricle. Since the major aorto-pulmonary collateral arteries originate in the aorta they are subject to pressures similar to systemic ones, and so they will subject the pulmonary arterioles to high pressures and there is a risk of pulmonary vascular obstructive changes developing in the segments supplied by those vessels.

arterial pulmonar, pelo que nos pacientes com tetralogia de Fallot provavelmente os dois mecanismos estão envolvidos. Normalmente estas artérias colaterais não se encontram desenvolvidas à nascença, mas vão-se desenvolvendo com a idade, permitindo a sobrevivência até à idade adulta<sup>(19)</sup>.

Quando o fluxo sanguíneo depende predominantemente do ducto arterioso, como acontece nos casos de obstrução grave ou no caso de atresia pulmonar, a magnitude do fluxo sanguíneo é determinada pelo tamanho do ducto e pelo seu grau de constrição. Nos casos de ausência do tronco pulmonar principal e de não confluência das artérias pulmonares, o fluxo pulmonar pode ter origem num ducto arterioso unilateral ou mesmo num ducto arterioso presente bilateralmente<sup>(19)</sup>.

Nos casos mais graves de obstrução do tracto de saída do ventrículo direito, assumem maior relevo as designadas artérias colaterais aorto-pulmonares. São artérias que nascem directamente da aorta e que comunicam com as porções intrapulmonares das artérias pulmonares, representando provavelmente a persistência de conexões embriológicas primitivas entre a rede vascular intrapulmonar e a aorta dorsal, que normalmente regridem quando essa rede vascular desenvolve ligações com as artérias pulmonares<sup>(19)</sup>.

Analisando o caso particular da atresia pulmonar, todo o sangue sistémico e venoso pulmonar se mistura na aorta ascendente, de tal forma que o conteúdo em oxigénio do sangue das circulações sistémica e pulmonar é essencialmente igual. O grau de saturação em oxigénio é determinado pela razão entre o fluxo sanguíneo pulmonar e sistémico. Imediatamente após o nascimento, o bebé pode encontrar-se moderadamente cianosado, mas à medida que a resistência arteriolar pulmonar diminui, o fluxo pulmonar poderá aumentar se as artérias colaterais aorto-pulmonares *major* se encontrarem bem desenvolvidas. O grau de cianose pode diminuir mas ocasionalmente o recém-nascido desenvolve insuficiência cardíaca por excesso de volume no ventrículo esquerdo. Como as artérias colaterais aorto-pulmonares *major*

These collateral arteries tend to progressively develop a degree of stenosis, which protects the pulmonary circulation, albeit at the risk of reducing pulmonary flow and then increasing the level of cyanosis<sup>(19)</sup>.

### **Obstruction of the right ventricle outflow tract**

The site, as well as the degree of obstruction of the right ventricle outflow tract, have important haemodynamic consequences. As already noted, subpulmonary infundibular stenosis is characteristically found in tetralogy of Fallot, though we may find stenoses at other levels, too. Resistance at the outflow of the right ventricle results from the sum of the resistance of all these sites and the pulmonary vascular resistance. With ventricular septal defect normally being large enough to allow equalisation of pressure in the two ventricles the volume ejected by each ventricle will depend basically on the afterload to which it is subjected. So if total pulmonary resistance is greater than systemic vascular resistance this implies that there will be blood in the right ventricle to be sent to the aorta though the ventricular septal defect (right-left shunt), with a drop in the volume ejected to the pulmonary circulation, causing cyanosis. The greater the degree of stenosis the greater the shunt and the smaller the pulmonary blood flow<sup>(19)</sup>.

But if the degree of stenosis is such that the total pulmonary resistance is less than the systemic vascular resistance the blood flow in the ventricular septal defect will preferentially be in the left-right direction, leaving the heart through the pulmonary aorta. The pulmonary flow will thus exceed the systemic flow and there will be no cyanosis (pink tetralogy). In these infants, during the neonatal period the infundibular stenosis and the high vascular resistance may combine to limit left-right shunting, and even induce a right-left shunt, with varying degrees of cyanosis. As pulmonary vascular resistance falls, so does total pulmonary resistance, and a left-right shunt arises (*Figure 4*). This shunt can be enough to cause cardiac insufficiency due to

têm origem na aorta, estão sujeitas a pressões semelhantes às sistêmicas, pelo que irão sujeitar as arteríolas pulmonares a pressões elevadas, existindo o risco de desenvolvimento de alterações obstrutivas vasculares pulmonares nos segmentos supridos por esses vasos. Estas artérias colaterais tendem a desenvolver progressivamente algum grau de estenose, o que protege a circulação pulmonar, embora com o risco de diminuir o fluxo pulmonar e logo aumentar o grau de cianose<sup>(19)</sup>.

### **Obstrução do tracto de saída do ventrículo direito**

O local, bem como o grau de obstrução do tracto de saída do ventrículo direito, apresentam importantes consequências hemodinâmicas. Como já foi referido, na Tetralogia de Fallot caracteristicamente existe uma estenose ao nível do infundíbulo subpulmonar, embora possamos encontrar estenoses também a outros níveis. A resistência ao fluxo de saída do ventrículo direito resulta do somatório das resistências de todos estes locais com a resistência vascular pulmonar. Sendo a comunicação interventricular normalmente suficientemente grande para permitir equalização de pressões nos dois ventrículos, o volume ejetado por cada ventrículo vai depender essencialmente da pós-carga a que está sujeito. Assim, se a resistência pulmonar total exceder a resistência vascular sistémica, tal implica que vai existir sangue do ventrículo direito a dirigir-se para a aorta através da comunicação interventricular (*shunt* direito-esquerdo), com diminuição no volume ejetado para a circulação pulmonar, causando cianose. Quanto maior o grau de estenose, maior o *shunt* e menor o fluxo sanguíneo pulmonar<sup>(19)</sup>.

Se, no entanto, o grau de estenose for tal que a resistência pulmonar total seja inferior à resistência vascular sistémica, o fluxo de sangue na comunicação interventricular terá preferencialmente direcção esquerdo-direito, saindo do coração pela artéria pulmonar. Assim, o fluxo pulmonar será superior ao sistémico, e não existirá cianose (tetralogia cor-de-rosa). Nestas crianças, durante o período

an excess of left ventricular volume, although this is not usually important since the infundibular stenosis always acts to limit the left-right shunt (which also explains why pulmonary arterial pressure in these children is never very high, contrary to what happens in large and isolated, ventricular septal defect defect). The risk of morphological changes in pulmonary vasculature is therefore relatively low, especially with increasing age, with the tendency for the infundibular stenosis to increase (due to progressive hypertrophy of the muscle), which limits the left-right shunt and the excessive volume in the left ventricle. This progressive infundibular stenosis through muscular hypertrophy can condition the appearance of cyanosis, initially with physical exercises and afterwards persisting. The progress of the stenosis varies and it may appear between 6 and 8 months or only many years later<sup>(19)</sup>.

Stenosis in children with cyanosis at birth also increases due to muscular hypertrophy, with consequent increase in cyanosis and fall in pulmonary blood flow with greater right-left shunt<sup>(19)</sup>.

The functional behaviour of the subpulmonary infundibulum has been widely studied, especially with a view to determining its role in triggering hypoxia episodes. This issue will thus be looked at later.

### **Right ventricle pressure**

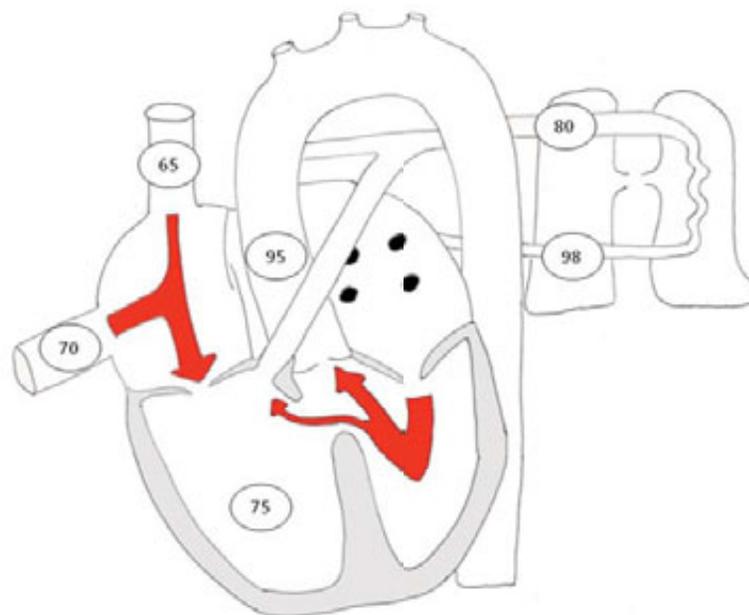
As noted earlier, ventricular septal defect is usually non-restrictive which implies equal pressure in the two ventricles. The pressure in the right ventricle follows the same pattern as that in the left one: rapid rise, with a plateau and a rapid fall<sup>(19)</sup>.

Since the pressure is the same in the two ventricles anything that changes the pressure in one will do so in the other. For instance, systemic venous return interferes with the pressure in the right ventricle, with posture being a major factor in venous return. Orthostatic position without motion leads to a build-up of blood in the lower limbs and abdomen and a fall in overall venous return such that the pressure in the right ventricle

neonatal, a estenose infundibular e a elevada resistência vascular pulmonar podem combinar-se de forma a reduzir o *shunt* esquerdo-direito, e mesmo induzir um *shunt* direito-esquerdo, com graus de cianose variáveis. À medida que a resistência vascular pulmonar diminui, a resistência pulmonar total diminui também, e surge um *shunt* esquerdo-direito (*Figura 4*). Este *shunt* pode ser suficiente para causar insuficiência cardíaca por excesso de volume ventricular esquerdo, embora esta não seja normalmente importante uma vez que a estenose infundibular actua sempre como factor limitante do *shunt* esquerdo-direito (o que explica também que a pressão arterial pulmonar nestas crianças nunca seja muito elevada, contrariamente ao que acontece no caso dos defeitos interventriculares isolados de grandes dimensões). O risco de alterações morfológicas ao nível da vasculatura pulmonar é, assim, relativamente baixo, sobretudo com o avançar da idade, pela tendência que a estenose infundibular tem em aumentar (por hipertrofia progressiva do músculo), o que vem limitar o *shunt* esquerdo-direito e o excesso de volume no ventrículo

decreases, resulting in a fall in pulmonary blood flow. This influence of posture on venous return is important in children with hypoxic crises, in response to physical exercise and it can also partly explain the hypoxaemia associated with anaesthesia and sedation (since patients are normally motionless on a flat surface, which leads to accumulation of blood in the lower limbs). Under the administration of anaesthetics and sedatives hypoxaemia is also due to the fact that these often produce peripheral vasodilatation, with a reduction in peripheral vascular resistance, in the pressure of the left and right ventricles and, consequently, a fall in pulmonary flow and a rise in right-left shunt, resulting in cyanosis<sup>(19)</sup>.

But an increase in peripheral vascular resistance will elevate aortic and left ventricle pressure, consequently increasing right ventricular pressure, pulmonary blood flow (which rises through increased perfusion pressure, since the infundibular stenosis is relatively fixed) and decreasing right-left shunting. This is the basis for the use of peripheral vasoconstrictors like phenylephrine to treat



*Tetralogia de Fallot com obstrução moderada do tracto de saída do ventrículo direito num recém-nascido. Neste caso, como a obstrução não é severa, existe um pequeno shunt esquerdo-direito. Nos círculos estão indicadas as saturações de oxigénio<sup>19</sup>.*

*Tetralogy of Fallot with moderate obstruction of the right ventricular outflow tract in a newborn. Here the obstruction is not severe; there is a small left-right shunt. Saturation of oxygen is indicated in the circles<sup>19</sup>.*

esquerdo. Esta progressão da estenose infundibular por hipertrofia muscular pode condicionar o aparecimento de cianose, inicialmente com o exercício físico e posteriormente de forma persistente. A progressão da estenose varia, podendo a cianose aparecer entre os 6 e 8 meses ou mesmo apenas muitos anos depois<sup>(19)</sup>.

Também nas crianças com cianose ao nascimento existe aumento da estenose por hipertrofia muscular, com aumento consequente da cianose e diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar com um aumento do *shunt* direito-esquerdo<sup>(19)</sup>.

O comportamento funcional do infundíbulo subpulmonar é objecto de muitos estudos, sobretudo numa tentativa de esclarecer qual o seu papel no desencadeamento das crises de hipóxia. Este assunto será por isso abordado posteriormente.

### **Pressão do ventrículo direito**

Como já foi referido previamente, a comunicação interventricular é normalmente não restritiva, o que implica uma equalização de pressões nos dois ventrículos. Assim, a pressão do ventrículo direito assume o mesmo perfil que a pressão no ventrículo esquerdo: subida rápida, com um *plateau* e uma descida rápida<sup>(19)</sup>.

Uma vez que as pressões nos ventrículos são idênticas, tudo que altere a pressão num ventrículo resultará também numa alteração no mesmo sentido da pressão no outro ventrículo. Assim, por exemplo, o retorno venoso sistémico interfere com a pressão no ventrículo direito, sendo a postura um grande determinante do retorno venoso. A posição ortostática na ausência de movimento resulta num acúmulo de sangue nas extremidades inferiores e abdómen, com diminuição do retorno venoso global, diminuição da pressão do ventrículo direito e logo diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar. Esta influência da postura no retorno venoso é importante nas crianças com crises de hipóxia, na resposta ao exercício físico e também pode explicar em parte a hipoxemia associada à anestesia e sedação (pois os doentes estão normalmente imóveis numa superfície plana, o que resulta numa acumulação de sangue ao nível das extremi-

hypoxic episodes in children. An increase in systemic venous return also raises right ventricular pressure and thus pulmonary blood flow: this explains the beneficial effect of posture in enhancing peripheral blood oxygenation in children with hypoxic episodes or after exercise. A rise in right ventricular pressure and volume can also be beneficial by distending the infundibular area, thereby reducing the obstruction of the right outflow tract<sup>(19)</sup>.

Although the equalisation of the pressure in the two ventricles is more common, sometimes the ventricular septal defect is small and does not allow this. This occurs very rarely in childhood and probably occurs from a partial closure of the defect with age. When the ventricular septal defect is restrictive, the pressure curves of the two ventricles are not now identical and the pressure curve of the right ventricle can have a contour that is more like the one typical of pulmonary stenosis with intact septum, that is, a triangular shape<sup>(19)</sup>.

### **The arterial duct (ductus arteriosus)**

This duct is important after birth to provide pulmonary blood flow when the obstruction of the right ventricular outflow tract is serious and there are few if any major aorto-pulmonary collateral arteries. But as it carries a reduced blood flow during foetal life it is much smaller than normal. With lower pulmonary vascular resistance after birth the flow through this duct usually increases, although not sufficiently to allow normal pulmonary blood flow. Even so, oxygen saturation in the peripheral blood generally rises and reaches between 85% and 92% (*Figure 5*)<sup>(19)</sup>.

The maintenance of oxygen saturation at levels above foetal ones depends on the patency of the arterial duct. The behaviour of the arterial duct in response to oxygen and other constrictors in children with tetralogy of Fallot is not known. As it is usually smaller than normal, its musculature is not likely to be well-developed, and so its behaviour may differ from the normal. If its response to oxygen were normal, then an increase in oxygen pressure (PO<sub>2</sub>) achieved by the increase in pulmonary blood flow after birth will tend to constrict the

dades inferiores). No caso particular da administração de anestésicos e sedativos, a hipoxemia advém também do facto de estes produzirem frequentemente vasodilatação periférica, com diminuição da resistência vascular periférica, das pressões dos ventrículos esquerdo e direito e conseqüentemente diminuição do fluxo pulmonar e aumento do *shunt* direito-esquerdo, traduzindo-se em cianose<sup>(19)</sup>.

Pelo contrário, um aumento da resistência vascular periférica irá aumentar as pressões aórtica e ventricular esquerda, aumentando conseqüentemente a pressão ventricular direita, o fluxo sanguíneo pulmonar (que aumenta por um aumento da pressão de perfusão, uma vez que a estenose infundibular é relativamente fixa) e diminuindo o *shunt* direito-esquerdo. É esta a base para o uso de agentes vasoconstritores periféricos tais como a fenilefrina no tratamento de crianças com crises hipóxicas. Um aumento do retorno venoso sistémico também aumenta a pressão ventricular direita e logo aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar: isto explica o efeito benéfico da postura no aumento da oxigenação do sangue periférico em crianças com crises hipóxicas ou após o exercício físico. Um aumento na pressão e no volume ventriculares direitos poderia ter ainda um efeito benéfico adicional pela distensão da área infundibular, reduzindo assim a obstrução do tracto de saída direito<sup>(19)</sup>.

Embora o mais comum seja uma equalização das pressões nos dois ventrículos, por vezes a comunicação interventricular é pequena e não permite que tal aconteça. É uma situação muito rara na infância e resultará provavelmente de um encerramento parcial do defeito com a idade. Quando a comunicação interventricular é restritiva, as curvas de pressões dos dois ventrículos já não são idênticas, e a curva de pressão do ventrículo direito pode assumir um contorno mais semelhante ao característico das situações de estenose pulmonar com septo intacto, isto é, uma forma triangular<sup>(19)</sup>.

### O ducto arterioso

Este ducto é importante após o nascimento para fornecer fluxo sanguíneo pulmonar quan-

duct. There could thus be a dynamic relationship between the systemic PO<sub>2</sub>, the degree of constriction of the duct and the pulmonary blood flow. Increased pulmonary blood flow would lead to higher systemic arterial PO<sub>2</sub> which in turn will tend to cause the duct to contract and so interfere with the pulmonary flow and thereby reduce the systemic PO<sub>2</sub>, consequently dilating the duct. A changing, unstable situation with intermittent cyanosis could occur<sup>(19)</sup>.

Systemic arterial pressure is important for its influence on pulmonary blood flow through the arterial duct. A fall in pressure thus has an adverse effect on pulmonary blood flow, not only for its effect of increasing right-left shunting by reducing the flow through the right ventricular outflow tract, but also by decreasing the flow through the arterial duct<sup>(19)</sup>.

In children with tetralogy of Fallot the closure of the arterial duct is usually delayed for a several days or even weeks. This may be related both to abnormalities in its morphological development and in its functional development<sup>(19)</sup>.

Constriction or closure of the arterial duct results in loss of oxygen saturation of the peripheral blood and a fall in PO<sub>2</sub> (Figure 6). The degree and speed of the fall in these figures depends on the extent to which the right ventricle outflow tract is obstructed and how long it takes the duct to close. If the pulmonary stenosis is severe and the duct closure is swift, peripheral arterial blood saturation will drop quickly to levels as low as 35% to 40%, and PO<sub>2</sub> will fall to between 20 and 30 mmHg. Hypoxia will then develop. If there is an adequate opportunity for collateral circulation to the lungs to develop the pulmonary blood flow will be sustained, even after closure of the duct<sup>(19)</sup>.

The arterial duct may not be so important in supplying blood flow to the pulmonary circulation for patients with pulmonary atresia since major aorto-pulmonary collateral arteries usually develop. It may be useful in the early neonatal period, however, since the fall in pulmonary vascular resistance in the pulmonary segments supplied by the collateral

do a obstrução do tracto de saída do ventrículo direito é grave e existem poucas ou mesmo nenhuma artérias colaterais aorto-pulmonares. No entanto, como durante a vida fetal conduz pouco fluxo sanguíneo, é consideravelmente mais pequeno do que o normal. Com a diminuição da resistência vascular pulmonar após o nascimento, o fluxo por este ducto normalmente aumenta, muito embora não de forma suficiente para permitir um fluxo sanguíneo pulmonar normal. Mesmo assim, a saturação em oxigénio do sangue periférico geralmente aumenta, atingindo níveis entre 85% e 92% (Figura 5)<sup>(19)</sup>.

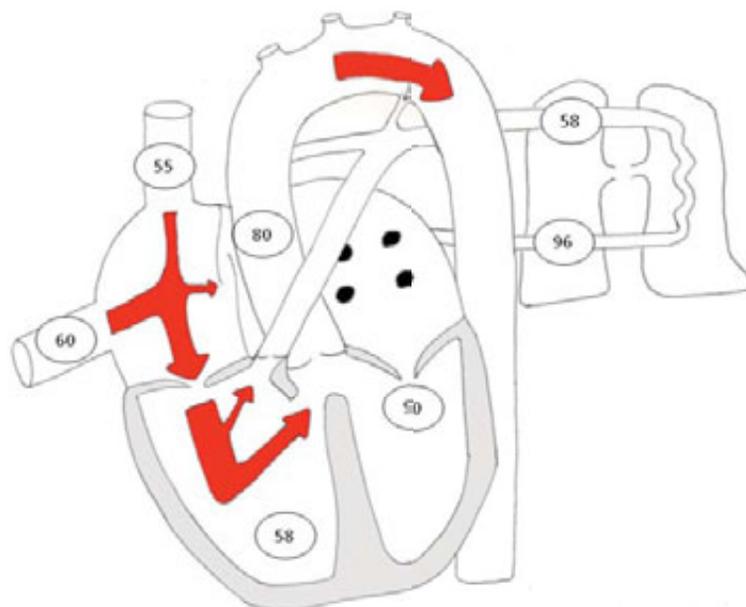
A manutenção da saturação de oxigénio em níveis acima dos fetais está dependente da patência do ducto arterioso. O comportamento do ducto arterioso em resposta ao oxigénio e a outros agentes constritores em crianças com tetralogia de Fallot não é conhecido. Como normalmente é mais pequeno que o normal, a sua musculatura não estará provavelmente bem desenvolvida, logo o seu comportamento pode diferir do normal. Se a sua resposta ao oxigénio for a normal, então um aumento na pressão de oxigénio (PO<sub>2</sub>) conseguida pelo aumento do fluxo sanguíneo pulmonar após o

arteries can be delayed by exposure to the higher systemic pressures. Closure of the duct will remove all the flow from the pulmonary arteries. The result is that these will not grow and they could perhaps become more hypoplastic.

Depending on the severity of the obstruction of the right ventricle outflow tract, an infusion of prostaglandin E1 may be considered in the immediate neonatal period, with a view to maintaining patency of the arterial duct and thereby keeping a stable source of pulmonary blood flow<sup>(19)</sup>. Patients who need this kind of drug treatment will probably need surgical correction very quickly<sup>(9)</sup>.

### Supply of oxygen to the rest of the body

The main worry in patients with tetralogy of Fallot is hypoxaemia due to inadequate pulmonary blood flow, which is determined by the right ventricular pressure and the degree of obstruction. As systolic pressure in the right ventricle is the same as in the left ventricle and the aorta, a drop in systemic arterial pressure will result in a reduction in pulmonary blood flow. In order to monitor any diagnostic or therapeutic procedure in a patient with



Tetralogia de Fallot com obstrução severa no tracto de saída do ventrículo direito, num recém-nascido que possui um ducto arterioso ainda patente. Nos círculos estão indicadas as saturações de oxigénio<sup>(19)</sup>.

Tetralogy of Fallot with severe obstruction in the right ventricular outflow tract, in a newborn whose arterial duct is still patent. Saturation of oxygen is indicated in the circles<sup>(19)</sup>.

nascimento tenderia a contrair o ducto. Assim, poderá existir uma relação dinâmica entre a PO<sub>2</sub> sistémica, o grau de constrição do ducto e o fluxo sanguíneo pulmonar. Um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar levaria a um aumento na PO<sub>2</sub> arterial sistémica a qual, por sua vez, tenderia a contrair o ducto, interferindo assim com o fluxo pulmonar e logo diminuindo a PO<sub>2</sub> sistémica, dilatando consequentemente o ducto. Uma situação variável e instável com cianose intermitente poderia ocorrer<sup>(19)</sup>.

A pressão arterial sistémica é importante pela sua influência no fluxo sanguíneo pulmonar através do ducto arterioso. Assim, uma queda no valor tensional tem um efeito negativo no fluxo sanguíneo pulmonar, não só pelo seu efeito no aumento do *shunt* direito-esquerdo, diminuindo o fluxo pelo tracto de saída do ventrículo direito, mas também diminuindo o fluxo pelo ducto arterioso<sup>(19)</sup>.

Em crianças com tetralogia de Fallot, o encerramento do ducto arterioso normalmente é atrasado por vários dias a semanas, o que pode estar relacionado quer com anomalias no seu desenvolvimento morfológico quer com o seu comportamento funcional<sup>(19)</sup>.

A constrição ou encerramento do ducto arterioso resulta numa diminuição da saturação em oxigénio do sangue periférico e da PO<sub>2</sub> (*Figura 6*). O grau e a velocidade da queda destes valores depende do grau de obstrução do tracto de saída do ventrículo direito e do período de tempo que o ducto demora a fechar. Se a estenose pulmonar for grave e o encerramento do ducto rápido, a saturação do sangue arterial periférico cairá rapidamente para valores tão baixos como 35% a 40%, e a PO<sub>2</sub> cairá para valores entre 20 a 30 mmHg, com desenvolvimento consequente de hipóxia. Se houver oportunidade adequada para o desenvolvimento de circulação colateral para os pulmões, o fluxo sanguíneo pulmonar manter-se-á mesmo após o encerramento do ducto<sup>(19)</sup>.

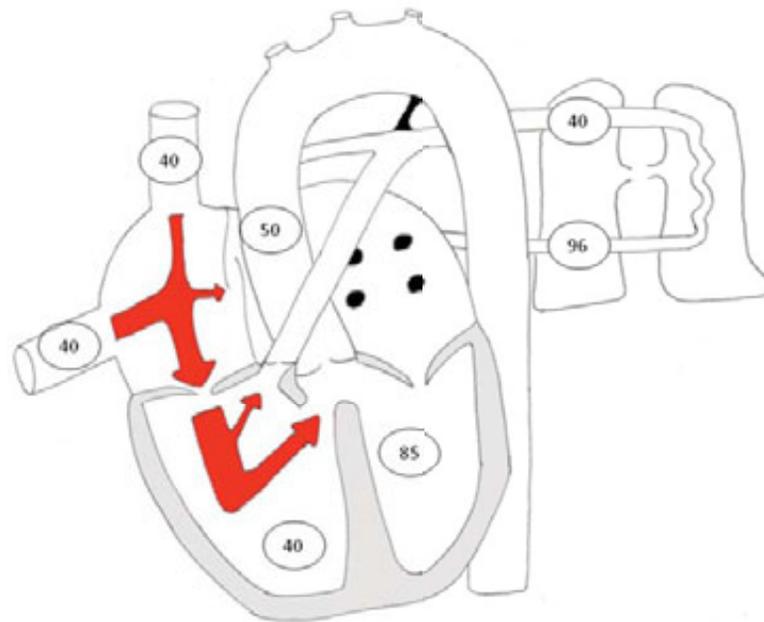
Em pacientes com atresia pulmonar, o ducto arterioso pode não ser importante no fornecimento de fluxo sanguíneo à circulação pulmonar pois normalmente desenvolveram-se

Tetralogy of Fallot, therefore, its effect on arterial pressure should be controlled, in the knowledge that any fall in arterial pressure puts the patient at risk since it is associated with an inevitable fall in pulmonary blood flow<sup>(19)</sup>.

### Capacity of the blood to transport oxygen

The amount of oxygen that blood can carry depends mostly on haemoglobin concentration. The greater the haemoglobin concentration in the blood that perfuses the lungs, the greater the amount of oxygen extracted per unit of blood flow. The amount of oxygen in the blood increases for any level of PO<sub>2</sub> with an increase in haemoglobin concentration. So, with the same flow and arterial oxygen saturation, blood with a higher haemoglobin concentration will be able to supply more oxygen to the tissues. This implies that even with very low systemic arterial PO<sub>2</sub> and oxygen saturation an adequate amount of oxygen can be supplied to the tissues<sup>(19)</sup>.

In neonates the haemoglobin concentration is relatively high (15 to 18 g/dL), as is the haematocrit (50 to 55%). Haemoglobin concentration usually falls to about 10 or 12 g/dL by 3-4 months after birth<sup>(19)</sup>. Hypoxaemia persisting after birth in infants with tetralogy of Fallot causes an increase in blood levels of erythropoietin, which stimulates bone marrow production of erythroid cells<sup>(19, 22)</sup>. Iron is required to maintain or increase haemoglobin levels; but suckling infants have very low stores of iron and food intake in early infancy provides little iron. There is therefore a high incidence of anaemia in children with tetralogy of Fallot with moderate to severe hypoxia. Anaemia is regarded as relative because although the haemoglobin level can be within a normal range, it may be low in circumstances of hypoxic stimulation. The stimulation for the formation of red cells continues and very high counts of these cells can be achieved, but the cells are microcytic and hypochromic, since the average corpuscle volume and average corpuscle haemoglobin are markedly reduced. The administration of iron in these infants leads to a rapid increase in haemoglo-



*Tetralogia de Fallot com obstrução severa no tracto de saída do ventrículo direito, num recém-nascido cujo ducto arterioso encerrou. Nos círculos estão indicadas as saturações de oxigénio<sup>9</sup>.*

*Tetralogy of Fallot with severe obstruction in the right ventricular outflow tract, in a newborn whose arterial duct is closed. Saturation of oxygen is indicated in the circles<sup>9</sup>.*

artérias colaterais aorto-pulmonares. Pode, no entanto, ser benéfico no período neonatal precoce, pois a queda na resistência vascular pulmonar nos segmentos pulmonares supridos pelas artérias colaterais pode estar atrasada por exposição às pressões sistémicas mais elevadas. O encerramento do ducto irá retirar todo o fluxo das artérias pulmonares. Como consequência, elas não irão crescer e tornar-se-ão possivelmente mais hipoplásicas<sup>(19)</sup>.

Dependendo da gravidade da obstrução no tracto de saída do ventrículo direito, pode considerar-se uma infusão de prostaglandina E1 no período neonatal imediato, de modo a manter a patência do ducto arterioso e logo manter uma fonte estável de fluxo sanguíneo pulmonar<sup>(19)</sup>. Doentes que necessitem deste tipo de tratamento farmacológico necessitarão provavelmente de correcção cirúrgica rapidamente<sup>(9)</sup>.

### **Suprimento de oxigénio ao resto do organismo**

A principal preocupação nos doentes com Tetralogia de Fallot é a hipoxemia por inadequado fluxo sanguíneo pulmonar, o qual é

bin to normal levels. As arterial oxygen saturation remains the same the total amount of oxygenated haemoglobin and reduced haemoglobin remain unchanged. The child may thus seem more cyanosed, but the total delivery of oxygen increases and the symptoms of hypoxia will improve<sup>(19)</sup>.

The administration of iron to hypoxic patients leads to an increase in the haematocrit, which has a pronounced effect on blood viscosity. The relation is curvilinear: a rise of between 30 and 50% determines only slight increases in blood viscosity, but higher increases, particularly of more than 60%, result in marked rises in blood viscosity. Raised viscosity of blood leads to greater resistance to flow through the tissues. When the haematocrit is very elevated blood flow can be reduced to the extent that the beneficial effect of the increased capacity to transport oxygen vanishes<sup>(19)</sup>.

### **Effect of exercise and postural changes**

The body's need for oxygen increases during exercise. Pulmonary blood flow increases to meet this need. The increased venous return

determinado pela pressão ventricular direita e pelo grau de obstrução. Como a pressão sistólica no ventrículo direito é a mesma que no ventrículo esquerdo e na aorta, uma diminuição na pressão arterial sistêmica resultará numa diminuição no fluxo sanguíneo pulmonar. Assim, no sentido de monitorizar qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico num doente com Tetralogia de Fallot, deverá-se controlar os efeitos dessa manobra na pressão arterial, sabendo que qualquer diminuição da pressão arterial coloca o doente em risco uma vez que se associa a uma diminuição inevitável do fluxo sanguíneo pulmonar<sup>(19)</sup>.

### **Capacidade de transporte de oxigénio do sangue**

A quantidade de oxigénio que o sangue consegue transportar depende principalmente da concentração de hemoglobina. Quanto maior a concentração de hemoglobina no sangue que perfunde os pulmões, maior será a quantidade de oxigénio extraída por unidade de fluxo de sangue. A quantidade em oxigénio no sangue aumenta a qualquer nível de PO<sub>2</sub> com o aumento na concentração em hemoglobina. Assim, com o mesmo fluxo e saturação arterial em oxigénio, sangue com maior concentração em hemoglobina será capaz de fornecer maior quantidade de oxigénio aos tecidos. Tal implica que mesmo com uma PO<sub>2</sub> arterial sistêmica e uma saturação em oxigénio muito baixas poderá ser fornecida uma quantidade adequada de oxigénio aos tecidos<sup>(19)</sup>.

No recém-nascido, a concentração de hemoglobina é relativamente elevada (15 a 18 g/dL), assim como o hematócrito (50 a 55%). Normalmente, a concentração de hemoglobina cai para valores de 10 a 12 g/dL aos três a quatro meses após o nascimento<sup>(19)</sup>. A hipoxemia persistente após o nascimento em crianças com Tetralogia de Fallot resulta num aumento dos níveis sanguíneos de eritropoetina, a qual estimula a produção de células eritróides pela medula óssea<sup>(19, 22)</sup>. No sentido de manter ou aumentar os níveis de hemoglobina, é necessária a presença de ferro; no entanto, as reservas de ferro são muito reduzi-

associado com exercício boosts this flow by increasing the right ventricular pressure. Pulmonary blood flow can thus increase, and remain constant or fall during exercise, but in any case it will never be enough to provide the amount of oxygen the tissues need<sup>(19)</sup>.

Therefore, during increased physical exercise patients with tetralogy of Fallot develop worsening hypoxaemia and tissue hypoxia, with increased anaerobic glycolysis and acidaemia, so their capacity for exercise is lessened and they often adopt a squatting position when tired. This is a very important position for recovering from hypoxia and leads to faster recovery of normal arterial saturation levels after exercise<sup>(19)</sup>.

The benefit of this position in these patients comes from several factors, but above all from the increased systemic arterial pressure and greater cardiac output associated with this position, although the mechanisms that produce these changes have not yet been properly characterised<sup>(23)</sup>.

Squatting is associated with an increase in the preload of the right ventricle and the afterload of the left ventricle<sup>(19)</sup>. Increased preload is related to greater venous return which thus increases right ventricular volume and pressure, thereby improving pulmonary blood flow<sup>(19, 24)</sup>. Some authors suggest this posture could be associated with an increase in the systemic and right ventricular arterial pressure because of the compression effect on the vessels of the legs<sup>(19)</sup>. Hanson et al. have shown that systemic vascular resistance does not change in this position. Murakami<sup>(23)</sup> proposes that increased afterload is caused by an intensification of the aortic pulse wave reflection.

The squatting or knee-chest position by very small children is the commonest posture they take after physical exercise or during a hypoxic episode. But, especially in adults, patients can use the equivalent to this position to achieve the same effect, like a 40-year old patient with uncorrected tetralogy of Fallot who applied pressure on the abdomen by lying over a small refrigerator so that his head was on one side and his legs on the other, whenever he felt fatigued<sup>(25)</sup>.

das nos lactentes, e a alimentação na primeira infância não é particularmente rica neste mineral. Assim, existe uma elevada incidência de anemia relativa em crianças com tetralogia de Fallot com hipoxemia moderada a grave. A anemia é considerada relativa pois o nível de hemoglobina pode encontrar-se dentro do normal, mas encontra-se reduzido atendendo a estimulação hipóxica. A estimulação para a formação de hemácias continua, e pode atingir-se números elevados destas células, que serão no entanto microcíticas e hipocrômicas, pois o volume corpuscular médio e a concentração de hemoglobina corpuscular média estão marcadamente reduzidos. A administração de ferro nestas crianças leva a um rápido aumento da concentração de hemoglobina para níveis acima do normal. Como a saturação arterial em oxigénio permanece inalterada, a quantidade total de hemoglobina oxigenada e reduzida permanece inalterada. A criança pode, assim, parecer mais cianótica, mas a entrega total de oxigénio vai aumentar e os sintomas de hipóxia vão melhorar<sup>(19)</sup>.

A administração de ferro a pacientes hipóxicos leva a um aumento no hematócrito, o qual tem um efeito marcado na viscosidade sanguínea. A relação é curvilínea: aumentos entre os 30 e 50% condicionam aumentos apenas ligeiros na viscosidade do sangue, mas aumentos acima deste nível, e sobretudo acima de 60%, traduzem-se em aumentos marcados da viscosidade sanguínea. O aumento da viscosidade do sangue leva a um aumento na resistência ao fluxo através dos tecidos. Na presença de hematócrito muito elevado, o fluxo sanguíneo pode estar reduzido, de tal forma que o efeito benéfico do aumento na capacidade de transporte de oxigénio desaparece<sup>(19)</sup>.

### **Efeito do exercício físico e das mudanças posturais**

Durante o exercício físico, as necessidades corporais em oxigénio aumentam. No sentido de colmatar esta necessidade, o fluxo sanguíneo pulmonar aumenta. O aumento do retorno venoso associado ao exercício físico aumenta este fluxo através do aumento da pressão ventricular direita. No entanto, a diminuição na

### **Hypoxic episodes**

A lot of children with tetralogy of Fallot do not have severe hypoxaemia in the neonatal period and symptoms only develop at between 2 and 6 months of age. The factors responsible for triggering symptoms are the closure of the arterial duct, the development of anaemia, growth with relative increase of obstruction of the right ventricle outflow tract, or greater activity with consequent increase in need for oxygen. Suckling infants may only have slight hypoxaemia when resting, but develop episodes of severe hypoxaemia with hypoxia and acidaemia, called hypoxia episodes<sup>(19)</sup>. Not all children will have these episodes<sup>(9)</sup>. The start of their incidence peaks at between the second and third months of life, and they tend to increase in frequency and severity until about 4 years of age, after which they are very rare<sup>(26)</sup>. Episodes vary in length from a few minutes to several hours, and the pronounced arterial hypoxaemia that accompanies them can lead to brain damage or even death, even though they are often self-limiting. They often occur without warning, although crying, straining during bowel movements, feeding, disorders involving dehydration and fever and other circumstances may act as triggers.<sup>(13, 27)</sup> In many cases these episodes of pronounced cyanosis happen in the morning, after waking<sup>(19)</sup>.

The mechanisms that cause these episodes are not clearly understood.

Increased contractility of the muscle in the subpulmonary infundibular region, resulting in reduction of the pulmonary blood flow and increase of the right-left shunt, has been one mechanism proposed as a trigger for hypoxia episodes<sup>(19)</sup>. One clinical aspect that supports this hypothesis is that the intensity of the systolic murmur arising from the obstruction of the right ventricle outflow tract diminishes drastically during a hypoxic episode<sup>(27)</sup>. In fact, a pronounced reduction of pulmonary blood flow during an episode has already been demonstrated by angiography<sup>(28)</sup>.

Even though it is hard to show that the stenosis in the infundibular region during a hypoxic episode there is evidence that seems

resistência vascular periférica tenderá a diminuir a pressão arterial sistémica e também a pressão ventricular direita. Assim, o fluxo sanguíneo pulmonar pode aumentar, manter-se constante ou diminuir durante o exercício físico, mas seja como for nunca será o suficiente para fornecer a quantidade de oxigénio necessária aos tecidos<sup>(19)</sup>.

Assim, durante o aumento da actividade física, os pacientes com Tetralogia de Fallot desenvolvem uma hipoxemia e hipóxia tecidual crescentes com aumento da glicólise anaeróbica e acidemia, pelo que a sua capacidade para realizar exercício está reduzida, assumindo muitas vezes a posição de cócoras quando cansados. Esta é uma posição muito importante para a recuperação da hipóxia, permitindo uma recuperação mais rápida para níveis normais de saturação arterial de oxigénio após o exercício<sup>(19)</sup>.

O benefício desta posição nestes doentes está relacionado com vários factores, mas advém sobretudo do aumento da pressão arterial sistémica e do aumento do débito cardíaco associados a esta posição, embora os mecanismos que condicionam estas alterações não estejam ainda bem caracterizados<sup>(23)</sup>.

Esta postura está associada a um aumento da pré-carga do ventrículo direito e da pós-carga do ventrículo esquerdo<sup>(19)</sup>. O aumento da pré-carga está relacionado com o aumento do retorno venoso, aumentando assim o volume e a pressão ventricular direita e logo melhorando o fluxo sanguíneo pulmonar<sup>(19, 24)</sup>. Alguns autores postulam que esta postura pode estar associada a um aumento nas pressões arteriais sistémica e ventricular direita, pelo efeito que tem de compressão dos vasos dos membros inferiores<sup>(19)</sup>. No entanto, Hanson e Col.<sup>(24)</sup> demonstraram que a resistência vascular sistémica não se altera nesta posição. Murakami<sup>(23)</sup> propõe que o aumento da pós-carga se deve a uma intensificação da reflexão da onda de pulso aórtica.

O assumir da posição de cócoras ou o equivalente joelhos-peito, em crianças mais pequenas, é a atitude mais comum em crianças após o exercício físico ou durante uma crise de hipóxia. No entanto, sobretudo em adultos, os pacientes podem usar equivalentes a esta

to support this premise. Johnson<sup>(29)</sup> suggests that increased contractility may be due to raised endogenous noradrenalin, which is compatible with most circumstances in which episodes occur. It has been shown that the number of beta-adrenergic receptors in the infundibular muscle is higher in children with Tetralogy of Fallot with hypoxic episodes than in those without<sup>(30)</sup>. So the infundibular muscle would be particularly sensitive to adrenergic stimulation, which would explain why these episodes occur in situations of stress or anxiety, or during exercise<sup>(19)</sup>. In one study, the administration of disopyramide (antiarrhythmic drug and negative inotropic) resulted in an increase of the infundibular area and improved oxygen saturation in the systemic circulation<sup>(31)</sup>. Beta blockers are administered in the treatment and prevention of these episodes on the basis that they are caused by infundibular contraction<sup>(28)</sup>.

For Kothari<sup>(27)</sup>, however, increased contractility does not by itself fully explain the physiopathology of a hypoxic episode. While peripheral vasodilatation does explain the decreased systolic murmur and consequent reduction of pulmonary blood flow, this hypothesis does not explain why it is only sometimes that actions like crying or feeding trigger episodes.

Hamilton et al.<sup>(32)</sup> were the first to see vasodilatation as a potentially important mechanism in provoking hypoxic episodes in tetralogy of Fallot, although subsequent researchers have not seen it as a very important mechanism since there is no reduction in either systolic or diastolic arterial pressure<sup>(27)</sup>. But peripheral vasodilatation cannot be ignored as being at least part of the mechanism that leads to an episode since, as has already been argued, it reduces systemic arterial pressure, and thus the right ventricular pressure and pulmonary blood flow<sup>(19)</sup>.

Hyperpnoea increases the demand for oxygen and cardiac output<sup>(33)</sup>. Guntheroth et al.<sup>(34)</sup> suggest that episodes are provoked by any stimulus that produces hyperventilation. Increased ventilation leads to increased venous return in the right atrium and ventricle, thereby increasing the volume ejected

posição para produzir o mesmo efeito, como o caso de um doente de 40 anos com Tetralogia de Fallot não corrigida que fazia pressão sobre o abdómen colocando-se sobre um pequeno frigorífico, de modo a ficar com as pernas de um lado e a cabeça do outro, sempre que se encontrava exausto<sup>(25)</sup>.

### Crises hipóxicas

Muitas crianças com tetralogia de Fallot não têm hipoxemia grave no período neonatal, desenvolvendo sintomas apenas entre os 2 e os 6 meses de idade. Os factores responsáveis pelo início dos sintomas são o encerramento do ducto arterioso, o desenvolvimento de anemia, o crescimento com aumento relativo da obstrução do tracto de saída do ventrículo direito, ou o aumento da actividade com aumento consequente das necessidades de oxigénio. O lactente pode encontrar-se apenas com hipoxemia ligeira em repouso, mas desenvolver episódios de hipoxemia grave com hipóxia e acidemia, conhecidos por crises de hipóxia.<sup>(19)</sup> Nem todas as crianças terão estas crises<sup>(9)</sup>. O pico de incidência do início destes episódios é entre o segundo e o terceiro meses de vida, com tendência para aumentarem de frequência e gravidade até aproximadamente os 4 anos, idade a partir da qual são muito raros<sup>(26)</sup>. Estes episódios têm duração variável, entre apenas alguns minutos a várias horas, e a hipoxemia arterial marcada que os acompanha pode resultar em dano cerebral ou mesmo morte, muito embora estas crises sejam frequentemente auto-limitadas. Ocorrem frequentemente sem aviso prévio, embora o choro, o esforço defecatório, a alimentação, situações que cursem com desidratação e febre, entre outros, possam actuar como precipitantes<sup>(13, 27)</sup>. Em muitos casos, estes episódios de cianose marcada acontecem de manhã após o acordar<sup>(19)</sup>.

Os mecanismos responsáveis por estas crises não estão completamente esclarecidos. Um aumento da contractilidade do músculo da região infundibular subpulmonar, com resultante diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar e aumento do *shunt* direito-esquerdo, tem sido um dos mecanismos propostos para o desen-

from the right ventricle. As the proportion of blood that shunts to the pulmonary vascular system is limited by the fixed pulmonary stenosis, the amount of venous blood ejected to the aorta will increase and so reduce arterial blood oxygenation.

But this increase in venous return directly to the aorta in arterial oxygen saturation is only temporary, besides which, as mentioned earlier, an increase in venous return to the right side of the heart leads to higher volume and pressure, increasing pulmonary blood flow to some extent by increasing the pressure gradient between the pulmonary vascular system and the right ventricle. So hyperpnoea in hypoxic episodes could be a response induced by chemoreceptors to increased hypoxaemia and not a cause of the episode<sup>(19)</sup>.

Kothari<sup>(27)</sup> suggests another mechanism for producing these episodes. This author believes that the determining aspect is the stimulation of mechanoreceptors of the right ventricle, which by reflex action could lead to peripheral vasodilatation without bradycardia and hyperventilation. The stimuli that trigger this response could be an increase in cardiac contractility by endogenous catecholamines or a reduction in the size of the right ventricular cavity (as in the Valsalva manoeuvre). Though it may explain some situations, there is not enough evidence yet to prove this theory.

None of the various explanatory theories has yet been wholly proved and universally accepted. The most likely would be the overlapping of the sundry mechanisms that influence pulmonary circulation, in a dynamic situation that varies not only from patient to patient but also from episode to episode, depending on the specific haemodynamic conditions in question.

Manoeuvres are required to re-establish adequate pulmonary blood flow in order to interrupt a hypoxic episode by reducing pulmonary vascular resistance and increasing systemic vascular resistance such that the shunt in the ventricular septal defect is left-right<sup>(9)</sup>.

Parents are taught to immediately place their children in a squatting position (or knee-

cadeamento das crises de hipóxia<sup>(19)</sup>. Um dos aspectos clínicos que suporta esta hipótese é o facto de a intensidade do sopro sistólico decorrente da obstrução do tracto de saída do ventrículo direito diminuir de forma marcada durante o episódio de hipóxia<sup>(27)</sup>. De facto, uma redução marcada no fluxo sanguíneo pulmonar durante uma crise já foi demonstrada angiograficamente<sup>(28)</sup>.

Embora seja difícil demonstrar a existência de um aumento da estenose na região infundibular durante uma crise hipóxica, existem evidências que parecem suportar esta premissa. Johnson<sup>(29)</sup> sugere que o aumento na contractilidade possa resultar de um aumento na noradrenalina endógena, o que é compatível com a maioria das situações em que ocorrem as crises. Foi demonstrado que o número de receptores beta-adrenérgicos no músculo infundibular é superior em crianças com tetralogia de Fallot com crises hipóxicas do que naquelas sem crises hipóxicas<sup>(30)</sup>. Assim, o músculo infundibular seria especialmente sensível à estimulação adrenérgica, explicando a ocorrência destas crises em situações de stress ou ansiedade, ou durante o exercício físico<sup>(19)</sup>. Num estudo, a administração de disopirâmida (anti-arrítmico e também inotrópico negativo) resultou num aumento da área infundibular e num aumento na saturação de oxigénio na circulação sistémica<sup>(31)</sup>. É com base neste conceito de contracção infundibular como causa de crises hipóxicas que se administram bloqueadores dos receptores beta no tratamento e prevenção destas crises<sup>(28)</sup>.

No entanto, para Kothari<sup>(27)</sup> o aumento da contractilidade por si só não explica na totalidade a fisiopatologia da crise de hipóxia. Se por um lado a vasodilatação periférica também explica a diminuição do sopro sistólico e consequente diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar, por outro lado esta hipótese também não explica porque é que apenas algumas vezes as actividades diárias como o choro ou a alimentação desencadeiam as crises.

Hamilton e Col.<sup>(32)</sup> foram os primeiros a considerar a vasodilatação como um mecanismo possivelmente importante no desencadeamento de crises hipóxicas na tetralogia de Fallot,

chest equivalent) to achieve the haemodynamic changes described above<sup>(9)</sup>. Other manoeuvres can be used to try and increase peripheral vascular resistance and reverse the shunt, including manual external abdominal aortic compression<sup>(26, 35)</sup>.

In the A&E department the priority is to insert an intravenous access to administer fluids (to improve right ventricular preload)<sup>(9)</sup>. Oxygen should be initiated to decrease pulmonary vasoconstriction and improve oxygenation once the pulmonary blood flow is re-established<sup>(9)</sup>, and also to reduce peripheral vasodilatation induced by the hypoxaemia and which jeopardises pulmonary blood flow<sup>(26)</sup>.

The sedation of children is important since it enables cyanosis to be improved and prevents its recurrence by reducing the release of catecholamines (thereby relaxing the infundibular muscle and lowering cardiac frequency, with the consequent increase of diastolic time<sup>(9, 36)</sup>). The recommended sedative is morphine, administered subcutaneously or intravenously. But arterial and venous peripheral vasodilatation is a known side effect of this drug, and this prejudices pulmonary blood flow and may, in some circumstances, exacerbate the cyanosis. Besides this potential unwanted effect morphine has a respiratory depressant effect (though this can be beneficial up to a point since it halts the hyperventilation which perpetuates the episode)<sup>(37)</sup>. Other authors report the use of pethidine<sup>(37)</sup> and dexmedetomidine<sup>(36)</sup>, with fewer adverse effects and the same sedative efficacy.

Tomita et al.<sup>(38)</sup> showed the efficacy of disopyramide in a patient found to be refractive to standard medical treatment, and they showed by echocardiography the increase of infundibular systolic diameter after administration of this drug.

Attention should also be given to metabolic acidosis which meanwhile develops if the episode is sufficiently prolonged and which will perpetuate the hyperventilation. The administration of intravenous sodium bicarbonate will solve this problem<sup>(26)</sup>.

If the patient remains hypercyanotic after these measures, he should be curarised and

embora os investigadores subsequentes não tenham considerado este um mecanismo muito importante uma vez que não havia diminuição na pressão arterial sistólica nem diastólica<sup>(27)</sup>. No entanto, não se pode excluir que pelo menos em parte a vasodilatação periférica faça parte do mecanismo que conduz à crise, uma vez que, como já foi discutido, diminui a pressão arterial sistémica, e logo a pressão ventricular direita e o fluxo sanguíneo pulmonar<sup>(19)</sup>.

A hiperpneia aumenta as necessidades de oxigénio e o débito cardíaco<sup>(33)</sup>. Guntheroth e Col.<sup>(34)</sup> sugerem que as crises são desencadeadas por um qualquer estímulo que produza hiperventilação. Um aumento da ventilação levaria a um aumento do retorno venoso na aurícula e ventrículo direitos, aumentando assim o volume de ejeção ventricular direito. Como a proporção de sangue que passa para a rede vascular pulmonar se encontra limitado pela estenose pulmonar fixa, a quantidade de sangue venoso ejetado para a aorta aumentaria, logo diminuindo a saturação arterial de oxigénio.

No entanto, o efeito do aumento do retorno venoso directamente para a aorta na saturação arterial de oxigénio seria apenas temporário, além de que, como já foi referido, um aumento no retorno venoso para o coração direito leva a um aumento do volume e da pressão, aumentando de alguma forma o fluxo sanguíneo pulmonar pelo aumento do gradiente de pressões entre a rede vascular pulmonar e o ventrículo direito. Assim, a hiperpneia nas crises de hipóxia poderá ser uma resposta induzida por quimiorreceptores ao aumento da hipoxemia e não uma causa do episódio<sup>(19)</sup>.

Kothari<sup>(27)</sup> sugere um outro mecanismo para a ocorrência destes episódios. Para este autor, o aspecto determinante consiste na estimulação de mecanorreceptores do ventrículo direito, que por acção reflexa conduziriam a vasodilatação periférica sem bradicardia e hiperventilação. Os estímulos que desencadeariam esta resposta poderiam ser um aumento na contractilidade cardíaca por catecolaminas endógenas ou uma diminuição no tamanho da cavidade ventricular direita (como ocorre na manobra de Valsalva). Embora explique diversas situações, não existe ainda evidência sufi-

undergo assisted ventilation; phenylephrine (alpha agonist) should be given intravenously to acutely increase peripheral vascular resistance<sup>(9,26)</sup>, since it has been shown that this attitude is beneficial for oxygenation saturation in the systemic blood<sup>(39)</sup>.

The high half-life and side effects (e.g. hypotension and negative inotropism) of the beta blockers mean that their use should be avoided in the A&E department. But small doses of propranolol may be used for prophylaxis in patients at high risk of hypoxic spells in an attempt, as mentioned, to reduce infundibular spasm<sup>(9)</sup>.

## SURGICAL THERAPY

There are two possible surgical strategies for newborn infants with tetralogy of Fallot. One is staged and consists of an initial palliative procedure followed later by total correction. The other is total correction in the neonatal period. The arguments for and against these strategies will be briefly outlined here.

Palliative surgical correction, which often does not require the use of extracorporeal circulation, creates a secure source of pulmonary blood flow by fitting a tubular prosthesis between a systemic artery and a pulmonary artery. The commonest type of systemic-to-pulmonary arterial shunt consists of a modified Blalock-Taussig anastomosis which is a communication between a subclavian and pulmonary artery on the same side<sup>(9)</sup>. A central shunt, however, connects the aorta and the trunk of the pulmonary aorta<sup>(40)</sup>. But repair with a systemic-pulmonary shunt is not the only palliative procedure available. Dryzen et al<sup>(41)</sup>. report the case of a 3-month suckling infant with hypoplasia of the pulmonary trunk, who thus lacked the anatomic conditions for a Blalock-Taussig shunt. Instead the baby was fitted with a stent in the right ventricular outflow tract, after balloon angioplasty, subsequently presenting development of the pulmonary arteries.

Complete repair is always performed under extracorporeal circulation and consists of

ciente para comprovar esta teoria.

Apesar das diversas teorias explicativas, ainda nenhuma foi totalmente comprovada e universalmente aceite. O mais provável será uma sobreposição dos diversos mecanismos que influenciam a circulação pulmonar, numa situação dinâmica que varia não só de doente para doente mas também de crise para crise, dependendo das condições hemodinâmicas específicas em causa.

De modo a interromper a crise de hipóxia são necessárias manobras para restabelecer um fluxo sanguíneo pulmonar adequado, através de uma diminuição da resistência vascular pulmonar e de um aumento da resistência vascular sistémica, de modo a que o *shunt* na comunicação interventricular seja esquerdo-direito<sup>(9)</sup>.

Os pais são ensinados a colocar imediatamente as crianças na posição de cócoras (ou o equivalente joelhos-peito), para que sejam conseguidas as alterações hemodinâmicas já referidas<sup>(9)</sup>. Numa tentativa de aumentar a resistência vascular periférica e reverter o *shunt* também é possível recorrer a manobras como a compressão aórtica abdominal externa manual<sup>(26, 35)</sup>.

No serviço de urgência, a prioridade é a colocação de uma via endovenosa, para administração de fluidos (que irão melhorar a pré-carga ventricular direita)<sup>(9)</sup>. Deve iniciar-se oxigénio para diminuir a vasoconstrição pulmonar e melhorar a oxigenação assim que o fluxo sanguíneo pulmonar esteja estabelecido<sup>(9)</sup>, e também para diminuir a vasodilatação periférica induzida pela hipoxemia e que prejudica o fluxo sanguíneo pulmonar<sup>(26)</sup>.

A sedação das crianças é importante, permitindo melhorar a cianose e evitando a sua recorrência, pois diminui a libertação de catecolaminas (permitindo assim relaxamento do músculo infundibular e diminuição da frequência cardíaca com o consequente aumento do tempo diastólico)<sup>(9, 36)</sup>. Como sedativos, a morfina subcutânea ou endovenosa é a mais recomendada. No entanto, a vasodilatação periférica arterial e venosa é um efeito lateral conhecido deste fármaco, o qual prejudica o fluxo sanguíneo pulmonar, podendo em certas circunstâncias levar a um exacerbamento da cianose.

closing the ventricular septal defect with a graft that establishes anatomical continuity between the left ventricle and the aortic root, relief of the subpulmonary obstruction and reconstruction, if necessary, of the pulmonary arteries<sup>(9)</sup>.

The controversy about when to carry out total repair lies in the fate of the right ventricular-arterial junction, especially the pulmonary valve<sup>(42)</sup>. The only consensus there is on this issue relates to the fact that there is nothing to be gained by delaying the total correction beyond one year of age<sup>(43)</sup>.

Historically, and to some extent in line with scientific knowledge, the correction was at first staged, i.e. initially the construction of the anastomosis and only at a later date the complete repair of the lesion<sup>(42)</sup>. This involves at least two operations but there is less need to use transjunctional patches<sup>(44)</sup>, and so most patients retain their congenital functioning pulmonary valve. The key aspect of pulmonary valve integrity is fundamental in that its dysfunction can have multiple consequences throughout the right side of the heart, including dilatation and right ventricular insufficiency, insufficiency of the tricuspid valve with consequent dilatation of the right atrium and atrial arrhythmias, aneurysms of the pulmonary arteries and ventricular arrhythmias, consequences that develop in adolescence/adulthood<sup>(42)</sup>.

With technological advances, however, the trend in recent years has been to carry out total repair in the neonatal period. Among the theoretical advantages of early surgical correction is that total correction in a single surgical procedure, with less right-left shunt time and so less time spent with cyanosis and polycythemia, and the absence of excess left ventricular volume that occurs in the interval after the construction of the systemic-to-pulmonary artery shunt<sup>(42)</sup>.

While the choice of one strategy or the other is relatively easy in some cases for anatomical or physiological reasons, the grey zone in which one strategy is potentially beneficial is increasingly larger. The question is raised particularly for asymptomatic patients<sup>(42)</sup>.

Para além deste potencial efeito indesejável, a morfina exerce ainda uma acção depressora ao nível do centro respiratório (embora esta acção seja até certo ponto benéfica, pois interrompe a hiperventilação que perpetua a crise)<sup>(37)</sup>. Outros autores reportam o uso de petidina<sup>(37)</sup> ou dexmedetomidina<sup>(36)</sup> com menos efeitos adversos e igual eficácia sedativa.

Tomita e Col.<sup>(38)</sup> demonstraram a eficácia da disopiramida num doente que se mostrou refractário ao tratamento médico *standard*, e demonstraram ecocardiograficamente aumento do diâmetro sistólico infundibular após administração deste fármaco.

Deve também ser dada atenção à acidose metabólica que entretanto se desenvolve caso a crise seja suficientemente prolongada, e que irá perpetuar a hiperventilação. A administração de bicarbonato de sódio endovenoso resolverá este problema<sup>(26)</sup>.

Se após estas medidas o paciente se mantiver hipericianótico, então deverá ser curarizado e submetido a ventilação assistida, sendo administrada fenilefrina (agonista alfa) endovenosa no sentido de aumentar de forma aguda a resistência vascular periférica<sup>(9, 26)</sup>, pois foi demonstrado que esta atitude tem efeitos benéficos na saturação de oxigénio no sangue sistémico<sup>(39)</sup>.

A elevada semi-vida e os efeitos laterais (como a hipotensão e o inotropismo negativo) dos bloqueadores beta fazem com que estes sejam evitados no serviço de urgência. Tem-se, no entanto, usado propranolol em pequenas doses como profilaxia em pacientes com risco elevado de crises hipóxicas numa tentativa, como já foi referido, de diminuir o espasmo infundibular<sup>(9)</sup>.

## TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

Existem duas estratégias cirúrgicas possíveis em recém-nascidos com Tetralogia de Fallot. Uma é uma estratégia faseada, que consiste num procedimento paliativo inicial, com a correcção total realizada mais tardiamente. A outra é a correcção total no período neonatal. Existem argumentos quer a favor

## Staged surgery

The staged strategy first involves the initial construction of a systemic-to-pulmonary artery shunt, followed by the complete repair in another operation at a later date. Despite the current tendency for complete correction in the neonatal period the initial palliative surgery is still carried out in some units. The modified Blalock-Taussig and central shunts are the most widely used<sup>(42)</sup>.

It should be noted that this is only logical strategy in children in a generally poor state, with hypoplastic pulmonary arteries, with peripheral stenosis in the pulmonary arteries or with abnormalities of the coronary arteries, above all where an important limb arches over the right ventricular-arterial junction<sup>(5)</sup>. Other reasons may be more institutional, such as the surgeon's preference or substantially lower mortality rates in the surgical unit in question<sup>(42)</sup>.

The initial mortality for the Blalock-Taussig shunt is between 0 and 4%<sup>(42, 44)</sup>, to which should be added the mortality occurring between the palliative treatment and the total correction (a further 5-8%). This latter mortality may or may not be related to the shunt<sup>(45)</sup>.

The modified Blalock-Taussig anastomosis entails a considerable incidence of iatrogenic deformation in the pulmonary arteries in the shunt construction site<sup>(45)</sup>. There is evidence to indicate that such deformation has a higher incidence when shunt surgery is performed at a younger age<sup>(46)</sup>, particularly in newborns<sup>(45)</sup>, although not all authors agree on this<sup>(42, 47)</sup>.

The unequal flow between the two lungs, the stenosis, and even the occlusion of the pulmonary arteries after the asymmetric construction of the shunts has led some authors to favour central shunts between the aorta and the pulmonary arterial trunk<sup>(40, 48)</sup>.

One of the variables that should be studied consists of knowing if, after palliative treatment and at the time of complete repair, there is actually less need for a surgical incision in the right ventricle outlet chamber, since this has not been fully demonstrated<sup>(43)</sup>. Pozzi et al.<sup>(5)</sup> report an incidence of identical infundibular obstruction at younger ages but with

quer contra cada uma destas estratégias, que serão aqui sumariamente expostos.

A correcção cirúrgica paliativa, que frequentemente não requer o uso de circulação extra-corporal, cria uma fonte de fluxo sanguíneo pulmonar segura através da colocação de uma prótese tubular entre uma artéria sistémica e uma artéria pulmonar. O tipo mais comum de *shunt* sistémico-pulmonar consiste na anastomose de Blalock-Taussing modificada, uma comunicação entre as artérias subclávia e pulmonar ipsilaterais<sup>(9)</sup>. Um *shunt* central, pelo contrário, põe em comunicação a aorta e o tronco da artéria pulmonar<sup>(40)</sup>. No entanto, a realização de um *shunt* sistémico-pulmonar não é o único procedimento paliativo possível. Dryzen e Col.<sup>(41)</sup> reportam o caso de um lactente de 3 meses com hipoplasia do tronco pulmonar e por isso sem condições anatómicas para a realização de uma anastomose de Blalock-Taussig, tendo sido submetido à colocação de um *stent* no tracto de saída do ventrículo direito, após plastia por balão, apresentando posteriormente desenvolvimento das artérias pulmonares.

A correcção total é sempre realizada sob circulação extra-corporal e consiste no encerramento da comunicação interventricular com um enxerto que estabelece a continuidade anatómica entre o ventrículo esquerdo e a raiz da aorta, alívio da obstrução subpulmonar e reconstrução, se necessário, das artérias pulmonares<sup>(9)</sup>.

A controvérsia de quando realizar a correcção total reside no destino da junção ventrículo-arterial direita, e sobretudo da válvula pulmonar<sup>(42)</sup>. O único consenso que existe nesta questão é quanto ao facto de não existir qualquer benefício em atrasar a correcção total para depois do ano de idade<sup>(43)</sup>.

Do ponto de vista histórico, e de alguma forma a par do conhecimento científico, a correcção começou por ser por faseada, isto é, inicialmente a construção da anastomose e só numa idade mais tardia a correcção total da lesão<sup>(42)</sup>. Esta estratégia envolvia pelo menos duas cirurgias, mas com uma necessidade menor de usar enxertos tranjuncionais<sup>(44)</sup>, e logo com a maioria dos doentes a permanecer com a sua válvula pulmonar nativa funcio-

less hypoplasia of the ventricular-arterial junction with increasing age. This leads to a lower incidence of transjunctional incisions in older patients.

There are other concerns when considering later complete correction. Some authors suggest that right ventricular hypertrophy increases with age<sup>(5)</sup>, which may imply permanent damage in the myocardium. Pozzi et al.<sup>(5)</sup> also report an increase in fibrosis of the right ventricular outflow tract with age. This mechanism has already been related to higher incidence of late ventricular arrhythmias and sudden death<sup>(49)</sup>, though this relation is still speculative.

### Complete early correction

Early surgical correction, especially in the neonatal period, can offer several advantages over the staged strategy since mortality and morbidity rates are equally low<sup>(42)</sup>. They include the prevention of severe right ventricular hypertrophy and pronounced infundibular stenosis, and the smoother development of pulmonary vasculature<sup>(5)</sup>. In addition the period of brain hypoxia and cyanosis with secondary polycythemia may be shorter<sup>(42)</sup>. More controversial than it might appear, asymptomatic infants with the morphology of 'pink Fallot' who present with a good general condition, and whose anatomy is more favourable and thus less of a surgical risk, may be the candidates in the best state for early complete correction since the deleterious effects of the staged strategy can be avoided with some safety<sup>(5)</sup>.

As mentioned earlier, there is a general though not wholly proven impression that early complete repair at a younger age is linked to a higher incidence of transjunctional incisions<sup>(5, 50)</sup>. These incisions could well damage two cardiac structures: the right ventricular-arterial junction, along with the pulmonary valve leaflets, and the right ventricular myocardium. These lesions have differing physiopathologies with characteristic long-term consequences; both compromise ventricular function and so condition a higher pre-operation risk<sup>(4)</sup>. First, an incision in the right

nante. O aspecto central da integridade da válvula pulmonar é fundamental, no sentido em que a sua disfunção pode ter múltiplas consequências em todo o coração direito, desde dilatação e insuficiência ventricular direita, insuficiência da válvula tricúspide com dilatação consequente da aurícula direita e arritmias auriculares, aneurismas das artérias pulmonares e arritmias ventriculares, consequências que se desenvolvem na adolescência/idade adulta<sup>(42)</sup>.

No entanto, com os avanços tecnológicos, a tendência nos últimos anos tem sido a de realizar a correcção total no período neonatal. Entre as vantagens teóricas da reparação cirúrgica precoce, podemos referir a correcção total num só tempo cirúrgico, com menor tempo de *shunt* direito-esquerdo e logo menor tempo de cianose e policitemia, e a ausência de excesso de volume ventricular esquerdo que ocorre no intervalo após a construção do *shunt* arterial sistémico-pulmonar<sup>(42)</sup>.

Se em alguns casos a opção entre uma ou outra estratégia é relativamente fácil por particularidades anatómicas ou fisiológicas, a zona cinzenta em que qualquer uma das estratégias é potencialmente benéfica é cada vez maior. A questão coloca-se sobretudo no caso dos pacientes assintomáticos<sup>(42)</sup>.

### **A estratégia cirúrgica faseada**

A estratégia faseada envolve a construção inicial de um *shunt* arterial sistémico-pulmonar, seguido da correcção total num outro tempo cirúrgico. Apesar da tendência actual contemplar a correcção total no período neonatal, a cirurgia paliativa inicial ainda é realizada em diversos centros. Os *shunts* mais usados são o Blalock-Taussing modificado e o central<sup>(42)</sup>.

Convém salientar que se trata da única estratégia lógica em crianças com mau estado geral, com artérias pulmonares hipoplásicas, com estenoses periféricas nas artérias pulmonares ou com anomalias das artérias coronárias, sobretudo no caso de um ramo importante passar sobre a junção ventrículo-arterial direita<sup>(5)</sup>. Outros motivos poderão ser mais institucionais, como preferências do

ventricular-arterial junction invariably leads to pulmonary regurgitation which progresses and may even reach the stage of ventricular dilatation such that heart failure may ensue. This in turn may lead to regurgitation from the tricuspid valve, with dilatation of the right atrium and atrial arrhythmia. Second, a large ventriculotomy results, in the immediate post-operation period, in low cardiac output and is also implicated in the increased risk of developing ventricular arrhythmia and sudden death, in the long term<sup>(42)</sup>.

Based on this evidence, a transatrial or a combined transatrial-transpulmonary approach is regarded as the best technique for the complete correction of Tetralogy of Fallot since it avoids the need for a transjunctional patch or a ventriculotomy. It has yielded excellent results<sup>(42, 51)</sup> and should be used whenever possible<sup>(43)</sup>.

Another worry in relation to complete correction in the neonatal period is the exposure of the infant brain to a period of extracorporeal circulation. The effect of this and the risk of a lengthy stay in the intensive care unit cannot be underestimated<sup>(9)</sup>. Longer bypass periods and longer stays in the intensive care unit have been linked to a higher risk of neurological events and abnormalities on follow-up<sup>(52)</sup>. While some studies have not found cyanosis itself to be related to cognitive problems in children with congenital cardiac malformations<sup>(53)</sup>, others have indicated chronic cyanosis as a factor contributing to impaired motor skills and poorer academic attainment.

### **Anatomical variants of tetralogy of Fallot**

Neonates born with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia who do not have stable pulmonary flow through the collateral vessels will have to undergo surgery in the neonatal period. In newborns with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve the urgency of surgical treatment essentially depends on the degree of obstruction of the airways influenced by dilatation of the pulmonary trunk and its limbs<sup>(9)</sup>.

In conclusion, the best strategy for the complete correction of tetralogy of Fallot has

cirurgião ou taxas de mortalidade substancialmente mais baixas no centro cirúrgico em causa<sup>(42)</sup>.

A mortalidade inicial para o *shunt* de Blalock-Taussig varia entre 0 e 4%<sup>(42, 44)</sup>, mas a esta temos de somar a mortalidade que ocorre desde o tratamento paliativo até à correcção total, o que adiciona entre 5-8%, podendo a causa desta mortalidade estar ou não relacionada com o *shunt*<sup>(45)</sup>.

A anastomose de Blalock-Taussig modificada acarreta uma incidência considerável de deformação iatrogénica nas artérias pulmonares no local da construção do *shunt*<sup>(45)</sup>. Existe evidência que sugere uma maior incidência de deformação das artérias pulmonares quando o *shunt* é realizado em idade mais jovens<sup>(46)</sup>, sobretudo em recém-nascidos<sup>(45)</sup>, embora nem todos os autores tenham obtido resultados concordantes<sup>(42, 47)</sup>.

O fluxo desigual entre os dois pulmões, a estenose, e até a oclusão das artérias pulmonares após a construção assimétrica dos *shunts*, têm levado alguns autores a preferir *shunts* centrais entre a aorta e o tronco arterial pulmonar<sup>(40, 48)</sup>.

Uma das variáveis que importa estudar consiste em saber se após o tratamento paliativo, na altura da correcção total, a necessidade de incisão cirúrgica na câmara de saída do ventrículo direito está de facto diminuída, o que não foi completamente demonstrado<sup>(43)</sup>. No entanto, Pozzi e Col.<sup>(5)</sup> reportam uma incidência de obstrução a nível infundibular idêntica à de idades mais jovens, mas com um menor grau de hipoplasia da junção ventrículo-arterial à medida que aumenta a idade, o que leva a uma diminuição na incidência de incisões transjuncionais em pacientes mais velhos.

Existem ainda outras preocupações quando se equaciona a correcção total mais tardia. Alguns autores sugerem que a hipertrofia ventricular direita aumenta com a idade<sup>(5)</sup>, o que poderá implicar um dano permanente no miocárdio. Pozzi e Col.<sup>(5)</sup> também reportam um aumento na fibrose do tracto de saída do ventrículo direito com a idade, mecanismo que já foi relacionado com um aumento da incidência de arritmias ventriculares tardias e morte

still not been established and it depends on a number of factors. In terms of mortality and early morbidity, the staged strategy and early complete repair have equally excellent results. There are preferences at both institutional level and with the surgical team for each strategy, and these may be enough if they are translated into a better outcome. The extreme anatomy and physiology on initial presentation can indicate one or other surgical approach in particular. The greatest uncertainties and controversies lie in the treatment of asymptomatic patients, for whom both solutions can be considered<sup>(42)</sup>.

## CONCLUSION

Tetralogy of Fallot is a cyanotic congenital cardiopathy described over a century ago. It has intrigued researchers ever since because of its particular anatomy and the haemodynamic consequences that ensue from its morphology. The pathology has been extensively studied. While this suggests that a great deal is already known about this congenital cardiopathy, there is nonetheless much to be discovered.

The anatomical characterisation is now globally accepted, but there are physiopathological aspects in terms of hypoxic episodes that are not yet fully understood. Knowledge of the physiopathology of these mechanisms is essential for the establishment of an appropriate therapeutic strategy that will eliminate the mortality associated with these spells.

Equally important is the research into surgical treatment and its long term consequences. The best surgical approach has not yet been established and further prospective studies are needed if surgery is to offer the best possible treatment to infants born with this congenital pathology.

This work has examined Tetralogy of Fallot as a disorder that affects paediatric patients, and scientific and technological developments related to corrective surgery are currently greatly improving the quality and expectation of life of these patients. But Tetralogy of Fallot

súbita<sup>(49)</sup>, embora esta relação seja ainda especulativa.

### **Correcção total precoce**

A correcção cirúrgica anatómica precoce, sobretudo no período neonatal, pode ter diversas vantagens relativamente à estratégia faseada, desde que as taxas de mortalidade e morbidade sejam igualmente baixas<sup>(42)</sup>. Estas incluem a prevenção de hipertrofia ventricular direita grave e estenose infundibular marcada, bem como um desenvolvimento mais harmonioso da vasculatura pulmonar<sup>(5)</sup>. Para além disso, o período de hipóxia cerebral, assim como de cianose e policitemia secundária, pode ser reduzido<sup>(42)</sup>. Por mais controverso que possa parecer, os recém-nascidos assintomáticos com a morfologia de “Fallot cor-de-rosa”, que se apresentam com bom estado geral, e que têm uma anatomia mais favorável e assim menor risco cirúrgico, podem ser os candidatos em melhor estado para a correcção total precoce, evitando-se nestes com alguma segurança os efeitos deletérios da estratégia faseada<sup>(5)</sup>.

Como já foi referido, existe a impressão generalizada, embora não inteiramente provada, que a correcção total em idades mais jovens está associada a uma maior incidência de incisões transjuncionais<sup>(5, 50)</sup>. As incisões transjuncionais podem danificar potencialmente duas estruturas cardíacas: a junção ventrículo-arterial direita, juntamente com os folhetos da válvula pulmonar, e o miocárdio do ventrículo direito. Cada uma destas lesões tem uma fisiopatologia diferente, com consequências a longo prazo características, comprometendo ambas a função ventricular e logo condicionando um risco de re-operação mais elevado<sup>(44)</sup>. Primeiro, uma incisão na junção ventrículo-arterial direita leva invariavelmente a regurgitação pulmonar, a qual progride eventualmente até atingir um estado de dilatação ventricular tal que condicionará eventualmente insuficiência cardíaca. Esta pode, por seu lado, levar a regurgitação da válvula tricúspide, com dilatação da aurícula direita e arritmias auriculares. Em segundo lugar, uma ventriculotomia direita de grandes dimensões

should now be assessed as an adult pathology, not in terms of a disorder that is diagnosed late, but as a new nosological entity: adults with surgically repaired tetralogy of Fallot. But it will not be possible to understand the physiopathology of this new entity, which arises in part from the surgical treatment of the original disorder, in the absence of the physiopathological mechanisms that underpinned that treatment.

### **ACKNOWLEDGMENTS**

Work funded by FCT project no. PIC/IC/82943/2007 through the Cardiovascular R&D Unit (no. 51/94-FCT).

condiciona, no período pós-operatório imediato, um débito cardíaco baixo, e está também implicada no aumento do risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita a longo prazo<sup>(42)</sup>.

Com base nesta evidência, uma abordagem transauricular, ou combinada transauricular-transpulmonar, é considerada a ideal para a correção total da tetralogia de Fallot, evitando assim a necessidade de um enxerto transjuncional ou de uma ventriculotomia. Esta abordagem tem conseguido resultados excelentes<sup>(42, 51)</sup>, devendo ser a abordagem utilizada sempre que possível<sup>(43)</sup>.

Outra preocupação em relação à correção total no período neonatal é a exposição do cérebro do recém-nascido a um período de circulação extra-corporal. O efeito da circulação extra-corporal, e o risco associado de uma estadia prolongada na unidade de cuidados intensivos, não pode ser menosprezado<sup>(9)</sup>. Períodos de *bypass* mais longos, e permanências mais prolongadas na unidade de cuidados intensivos, têm sido associados a um aumento do risco de eventos neurológicos e anomalias neurológicas no *follow-up*.<sup>(52)</sup> Por outro lado, enquanto alguns estudos não associam a cianose *per se* a problemas cognitivos em crianças com malformações cardíacas congénitas<sup>(53)</sup>, outros apontam a cianose crónica como um factor contribuinte para um comprometimento de capacidades motoras e menor sucesso académico<sup>(54)</sup>.

### **Variantes anatómicas da tetralogia de Fallot**

Os recém-nascidos com tetralogia de Fallot e atresia pulmonar que não tenham um fluxo sanguíneo pulmonar estável através de vasos colaterais terão de ser submetidos a cirurgia no período neonatal. Nos casos de tetralogia de Fallot e agenesia da válvula pulmonar, a urgência do tratamento cirúrgico depende essencialmente do grau de obstrução das vias respiratórias condicionado pela dilatação do tronco pulmonar e seus ramos<sup>(9)</sup>.

Em conclusão, a melhor estratégia para a correção total da tetralogia de Fallot ainda não foi determinada e depende de múltiplos

factores. Em termos de mortalidade e morbidade precoce, tanto a estratégia faseada como a correção total precoce apresentam excelentes resultados. Existem preferências, tanto a nível institucional como na dependência do cirurgião, para cada uma das estratégias, e estas podem ser suficientes se se traduzirem num melhor resultado. A anatomia e a fisiologia extremas na apresentação inicial podem apontar para uma ou outra abordagem cirúrgica em particular. É no tratamento dos pacientes assintomáticos que residem as maiores dúvidas e controvérsias, pois ambas as soluções podem ser consideradas<sup>(42)</sup>.

### **CONCLUSÃO**

A tetralogia de Fallot é uma cardiopatia congénita cianótica descrita há mais de um século. Desde então tem intrigado diversos investigadores, pela sua particular anatomia e pelas consequências hemodinâmicas que a sua morfologia acarreta, sendo uma patologia extensamente estudada. Mas se por um lado tal implica que já muito se sabe sobre esta cardiopatia congénita, por outro lado também há muito ainda para descobrir.

Se a actual caracterização anatómica é globalmente aceite, existem aspectos fisiopatológicos, nomeadamente no que se refere às crises de hipóxia, que não estão ainda completamente esclarecidos. O conhecimento da fisiopatologia destes mecanismos é essencial para o estabelecimento de uma estratégia terapêutica adequada, que permita eliminar a mortalidade associada a estas crises.

Igualmente importante é a investigação relativamente ao tratamento cirúrgico e às suas consequências a longo prazo. O tratamento cirúrgico óptimo não foi ainda definido, revelando-se essencial a realização de mais estudos prospectivos para que se possa oferecer o melhor tratamento possível às crianças que nascem com esta patologia congénita.

Este trabalho analisa a Tetralogia de Fallot enquanto patologia que afecta doentes em idade pediátrica. No entanto, actualmente os desenvolvimentos científicos e tecnológicos

associados à correção cirúrgica melhoraram substancialmente a qualidade e a esperança de vida destes doentes. Surge assim a necessidade de avaliação da tetralogia de Fallot como patologia do adulto, não em termos de patologia tardiamente diagnosticada, mas antes na forma de uma nova entidade nosológica: o adulto com Tetralogia de Fallot cirurgicamente corrigida. Não será no entanto possível compreender a fisiopatologia desta nova entidade, a qual em parte é provocada pelo tratamento cirúrgico da doença original, sem ter presente os mecanismos fisiopatológicos que estiveram na base desse tratamento.

#### AGRADECIMENTOS

Trabalho financiado pelo Projecto n° PIC/IC/82943/2007 da FCT, através da Unidade de I&D Cardiovascular (n° 51/94-FCT).

Pedido de separatas para:  
Address for reprints:

Adelino F. Leite-Moreira  
Serviço de Fisiologia da Faculdade  
de Medicina do Porto  
Al. Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto, PORTUGAL  
Tel. 22 5508452; Fax. 22 5510119;  
e-mail: amoreira@med.up.pt

#### BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of tetralogy of fallot. *Cardiol Young* 2005;15 Suppl 1:38-47.
2. Marquis RM. Longevity and the early history of the tetralogy of Fallot. *Br Med J* 1956;1(4971):819-22.
3. Evans WN. "Tetralogy of Fallot" and Etienne-Louis Arthur Fallot. *Pediatr Cardiol* 2008;29(3):637-40.
4. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-900.
5. Pozzi M, Trivedi DB, Kitchiner D, Arnold RA. Tetralogy of Fallot: what operation, at which age. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(6):631-6.
6. Vricella LA, Kanani M, Cook AC, Cameron DE, Tsang VT. Problems with the right ventricular outflow tract: a review of morphologic features and current therapeutic options. *Cardiol Young* 2004;14(5):533-49.
7. Anderson RH, Jacobs ML. The anatomy of tetralogy of Fallot with pulmonary stenosis. *Cardiol Young* 2008;18 Suppl 3:12-21.
8. Anderson RH, Becker AE, Van Mierop LH. What should we call the 'crista'? *Br Heart J* 1977;39(8):856-9.
9. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4(1):2.
10. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart* 1996;76(3):280-6.
11. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart* 2003;89(9):1110-8.
12. Waldman JD, Wernly JA. Cyanotic congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow in children. *Pediatr Clin North Am* 1999;46(2):385-404.
13. Kirshbom PM, Kogon BE. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004;7:65-71.
14. Alsoufi B, Williams WG, Hua Z, et al. Surgical outcomes in the treatment of patients with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):354-9; discussion 359.
15. Lev M, Eckner FA. The Pathologic Anatomy of Tetralogy of Fallot and Its Variations. *Dis Chest* 1964;45:251-61.
16. Tan JL, Gatzoulis MA, Ho SY. Aortic root disease in tetralogy of Fallot. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(6):569-72.
17. Chowdhury UK, Mishra AK, Ray R, Kalaivani M, Reddy SM, Venugopal P. Histopathologic changes in ascending aorta and risk factors related to histopathologic conditions and aortic dilatation in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(1):69-77, 77 e1-11.
18. Niwa K. Aortic root dilatation in tetralogy of Fallot long-term after repair--histology of the aorta in tetralogy of Fallot: evidence of intrinsic aortopathy. *Int J Cardiol* 2005;103(2):117-9.
19. Rudolph AM. Pulmonary stenosis and atresia with ventricular septal defect (Tetralogy of Fallot). In: Rudolph AM, editor. *Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations*. 2 ed. New York: Futura Publishing Company, Inc; 2001. p. 489 - 550.
20. Zeltser I, Jarvik GP, Bernbaum J, et al. Genetic factors are important determinants of neurodevelopmental outcome after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(1):91-7.
21. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):436-43.
22. Qu JZ. Congenital heart diseases with right-to-left shunts. *Int Anesthesiol Clin* 2004;42(4):59-72.

23. Murakami T. Squatting: the hemodynamic change is induced by enhanced aortic wave reflection. *Am J Hypertens* 2002;15(11):986-8.
24. Hanson P, Slane PR, Rueckert PA, Clark SV. Squatting revisited: comparison of haemodynamic responses in normal individuals and heart transplantation recipients. *Br Heart J* 1995;74(2):154-8.
25. Carano N, Tchana B. An equivalent posture to squatting is seen in an unoperated adult with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2008;18(6):644.
26. van Roekens CN, Zuckerberg AL. Emergency management of hypercyanotic crises in tetralogy of Fallot. *Ann Emerg Med* 1995;25(2):256-8.
27. Kothari SS. Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot--the missing link? *Int J Cardiol* 1992;37(1):1-5.
28. Honey M, Chamberlain DA, Howard J. The Effect of Beta-Sympathetic Blockade on Arterial Oxygen Saturation in Fallot's Tetralogy. *Circulation* 1964;30:501-10.
29. Johnson AM. Norepinephrine and cyanotic attacks in Fallot's tetralogy. *Br Heart J* 1961;23:197-202.
30. Sun LS, Du F, Quaeghebeur JM. Right ventricular infundibular beta-adrenoceptor complex in tetralogy of Fallot patients. *Pediatr Res* 1997;42(1):12-6.
31. Tomita H, Fuse S, Hatakeyama K, Takamuro M, Higashidate Y, Chiba S. Disopyramide improves hypoxia in patients with tetralogy of Fallot through a negative inotropic action. *Jpn Circ J* 1999;63(3):160-4.
32. Hamilton WF, Winslow JA, Hamilton WF, Jr. Notes on a case of congenital heart disease with cyanotic episodes. *J Clin Invest* 1950;29(1):20-7.
33. Van Lingen B, Whidborne J. Oximetry in congenital heart disease with special reference to the effects of voluntary hyper-ventilation. *Circulation* 1952;6(5):740-8.
34. Guntheroth WC, Morgan BC, Mullins GL. Physiologic Studies of Paroxysmal Hyperpnea in Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circulation* 1965;31:70-6.
35. Baele PL, Rennotte MT, Veyckemans FA. External compression of the abdominal aorta reversing tetralogy of Fallot cyanotic crisis. *Anesthesiology* 1991;75(1):146-9.
36. Senzaki H, Ishido H, Iwamoto Y, et al. Sedation of hypercyanotic spells in a neonate with tetralogy of Fallot using dexmedetomidine. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(4):377-80.
37. Shimizu M, Inai K, Nakazawa M. The use of pethidine as pre-medication to prevent anoxic spells in patients with tetralogy of Fallot. *Pediatr Int* 2005;47(4):388-91.
38. Tomita H, Fuse S, Hatakeyama K, Suzuki M, Chiba S. Disopyramide: a promising new approach to the medical treatment of the hypercyanotic spell complicating tetralogy of Fallot. *Jpn Circ J* 1998;62(11):807-10.
39. Nudel DB, Berman MA, Talner NS. Effects of acutely increasing systemic vascular resistance on oxygen tension in tetralogy of Fallot. *Pediatrics* 1976;58(2):248-51.
40. Gates RN, Laks H, Johnson K. Side-to-side aorto-Gore-Tex central shunt. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):515-6.
41. Dryzek P, Mazurek-Kula A, Moszura T, Sysa A. Right ventricle outflow tract stenting as a method of palliative treatment of severe tetralogy of Fallot. *Cardiol J* 2008;15(4):376-9.
42. Dodge-Khatami A, Tulevski, II, Hitchcock JF, de Mol BA, Bennink GB. Neonatal complete correction of tetralogy of Fallot versus shunting and deferred repair: is the future of the right ventriculo-arterial junction at stake, and what of it? *Cardiol Young* 2001;11(5):484-90.
43. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart* 2006;92(9):1353-9.
44. Kirklin JW, Blackstone EH, Kirklin JK, Pacifico AD, Aramendi J, Bargeron LM, Jr. Surgical results and protocols in the spectrum of tetralogy of Fallot. *Ann Surg* 1983;198(3):251-65.
45. Gladman G, McCrindle BW, Williams WG, Freedom RM, Benson LN. The modified Blalock-Taussig shunt: clinical impact and morbidity in Fallot's tetralogy in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(1):25-30.
46. Godart F, Qureshi SA, Simha A, Deverall PB, Anderson DR, Baker EJ, et al. Effects of modified and classic Blalock-Taussig shunts on the pulmonary arterial tree. *Ann Thorac Surg* 1998;66(2):512-7; discussion 518.
47. Jahangiri M, Lincoln C, Shinebourne EA. Does the modified Blalock-Taussig shunt cause growth of the contralateral pulmonary artery? *Ann Thorac Surg* 1999;67(5):1397-9.
48. Potapov EV, Alexi-Meskishvili VV, Dahnert I, Ivanitskaia EA, Lange PE, Hetzer R. Development of pulmonary arteries after central aortopulmonary shunt in newborns. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):899-905; discussion 905-6.
49. Deanfield JE, McKenna WJ, Presbitero P, England D, Graham GR, Hallidie-Smith K. Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot. Relation to age, timing of repair, and haemodynamic status. *Br Heart J* 1984;52(1):77-81.
50. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):III157-61.
51. Tchervenkov CI, Pelletier MP, Shum-Tim D, Beland MJ, Rohlicek C. Primary repair minimizing the use of conduits in neonates and infants with tetralogy or double-outlet right ventricle and anomalous coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(2):314-23.
52. Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1995;72(5):418-22.
53. Wright M, Nolan T. Impact of cyanotic heart disease on school performance. *Arch Dis Child* 1994;71(1):64-70.
54. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics* 2004;114(3):805-16.