

ACRISIO SALES VALENTE

**Análise do processo evolutivo da hipertrofia aguda
do ventriculo direito em modelo experimental de
bandagem intermitente do tronco pulmonar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor junto ao Departamento de Cardio-Pneumologia

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Professor Dr. Renato Samy Assad

SÃO PAULO

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valente, Acrisio Sales

Análise do processo evolutivo da hipertrofia aguda do ventrículo direito em modelo experimental de bandagem intermitente do tronco pulmonar / Acrisio Sales Valente. -- São Paulo, 2007.

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

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Renato Samy Assad.

Descritores: 1.Ventrículos cardíacos/fisiopatologia 2.Hipertrofia/fisiopatologia
3.Hipertrofia ventricular direita 4.Transposição dos grandes vasos/cirurgia 5.Arteria pulmonar 6.Procedimentos cirúrgicos cardíacos 7.Cabras

USP/FM/SBD-242/07

Dedicatória

À minha família,

Paulla, minha amada esposa, Maria Stella e Luis Paulo, meus queridos filhos, razão de todo o meu trabalho e estímulo. Responsáveis pela alegria contínua mesmo nos momentos mais difíceis. Minha eterna gratidão pela sempre carinhosa compreensão nos freqüentes momentos de privação do meu convívio, em favor da realização desta tese.

Meus pais, Luiz Carlos Holanda Valente e Vera Lúcia Sales Valente, por todo esforço e permanente carinho dedicados em minha formação, responsáveis pelos meus princípios, fundamentais na determinação obtida para o desenvolvimento desta tese.

Aos meus avôs, Acrísio Moreira da Rocha (in memoriam) e Maria Stella Philomeno Gomes Moreira da Rocha (in memoriam), meus maiores admiradores, pelo amor e disposição permanentes em me ajudar, em todos os momentos de minha vida.

Aos meus irmãos, Érico e Thiago, pela amizade e companheirismo, sempre estimuladores de minhas conquistas.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Renato Assad, mais que um orientador, um grande Mestre, exemplo de postura e zélo científico, nobre amigo responsável pela orientação desta tese que, sem seu apoio e disponibilidade permanentes, não poderia ser adequadamente desenvolvida.

À Denise e Carlos Alberto, por fazerem meus pais felizes e, conseqüentemente, a mim também, proporcionando a atmosfera favorável ao meu desenvolvimento científico.

Aos meus tios Magdá, Milton e meus queridos primos, pela carinhosa acolhida, como verdadeiro filho e irmão, me proporcionando toda a estrutura familiar harmoniosa fundamental para o bom desenvolvimento científico e profissional.

A todos os meus queridos amigos que, privados do meu convívio durante muitos momentos do desenvolvimento desta tese, souberam compreender-me e sempre me apoiaram.

Aos diretores da SILIMED, Margaret Figueiredo e Antoine Robert, e à divisão de desenvolvimento, especialmente à Ana Soares e André Esteves, pelo valioso apoio em materializar um sonho de muitos anos de pesquisa, o dispositivo de bandagem ajustável, gentilmente cedido para este estudo.

Aos diretores da Scitech Medical, Alexander Moreira Marra e Melchiades da Cunha Neto, pela credibilidade e parceria na patente do projeto da bandagem ajustável.

À doutora Maria Cristina Abduch, veterinária e ecocardiografista primorosa, fundamental para a realização desta tese, sempre dedicada e disponível.

Aos colegas Miguel Quintana, Petronio Thomaz, Leonardo Miana e Marcello Gomide pelos auxílios nas cirurgias experimentais deste estudo.

Ao doutor Gustavo Justo que, sempre com simpatia e dedicação, nos trouxe preciosas colaborações no manuscrito e na análise estatística desta tese.

Aos doutores José Eduardo Krieger e Renata Carmona, do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, exímios pesquisadores, pela disponibilidade e orientações no desenvolvimento desta tese.

Ao Instituto do Coração – HC-FMUSP, por ter me proporcionado condições de excelência para a realização desta tese.

À equipe da Divisão de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração, Diretor Professor Maurício Rocha e Silva, Administradora Eliete Barbosa e funcionários Richard Barbosa da Silva, Nelson Correa Júnior, Elenice França Lucas, Leonora Loppnow pela dedicação e desprendimento para o desenvolvimento técnico deste estudo.

À Juliana Lattari Sobrinho, Neusa Rodrigues Dini e Eva Malheiros Guiss de Oliveira, do Departamento de Pós-Graduação, sempre amáveis, disponíveis e capacitadas a orientarem sobre a execução desta tese.

À Deus, nosso pai maior, que me permitiu estar aqui, realizando este sonho e conquistando amigos tão preciosos.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	
Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Aspectos históricos da bandagem do tronco pulmonar.....	6
1.2. Técnica de bandagem do tronco pulmonar.....	9
1.3. Indicações da bandagem do tronco pulmonar.....	12
1.4. A Bandagem pulmonar no retreinamento ventricular.....	15
1.4.1. Princípios e variáveis do treinamento físico.....	16
1.4.2. O Preparo do ventrículo subpulmonar.....	17
2. OBJETIVOS.....	21
3. MÉTODO.....	23
3.1 Avaliação pré-operatória.....	25
3.2 Anestesia.....	25
3.3 Procedimento cirúrgico.....	27
3.4 Dispositivo de bandagem do tronco pulmonar.....	28
3.5 Protocolo de insuflação do dispositivo.....	32
3.6 Estudo ecocardiográfico.....	34
3.7 Pesagem das massas cardíacas.....	36
3.8 Conteúdo de água dos tecidos.....	37
3.9 Análise estatística.....	38
4. RESULTADOS.....	40

4.1	Medidas hemodinâmicas.....	41
4.1.1	Pressão arterial sistólica.....	41
4.1.2	Gradiente ventrículo direito-tronco pulmonar.....	42
4.1.3	Razão de pressões ventrículo direito/ventrículo esquerdo.....	45
4.2.	Achados ecocardiográficos.....	47
4.2.1	Evolução da espessura do ventrículo esquerdo.....	47
4.2.2	Evolução da espessura do septo interventricular.....	48
4.2.3	Evolução da espessura do ventrículo direito.....	48
4.2.4	Fração de ejeção do ventrículo direito.....	50
4.2.5	Volume diastólico final do ventrículo direito.....	52
4.3.	Pesagem das massas cardíacas.....	54
4.4.	Avaliação morfo-funcional.....	56
4.4.1	Relação volume/massa do ventrículo direito.....	56
4.4.2	Tensão de parede do ventrículo direito.....	58
4.5.	Conteúdo de água do miocárdio.....	59
5.	DISCUSSÃO.....	61
5.1	Os dispositivos ajustáveis no treinamento ventricular.....	65
5.2	Treinamento ventricular com sobrecarga intermitente.....	68
5.3	Protocolo do Estudo.....	71
5.4.	Parâmetros Hemodinâmicos.....	72
5.5.	Parâmetros Ecocardiográficos.....	73
5.6	Pesagem das Massas Cardíacas.....	75
5.7.	Parâmetros Morfo-Funcionais.....	77
5.8.	Conteúdo de Água.....	79
5.9.	Implicações Clínicas.....	80
5.10.	Limitações do estudo.....	82

6. CONCLUSÕES.....	83
7. ANEXOS.....	85
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	120

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANOVA	Análise de variância
CA	Conteúdo de Água TGA Transposição das grandes artérias
CIV	Comunicação interventricular
COFIPA	Comissão de Fiscalização de Pesquisa Animal
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EV	Endovenoso
FEj	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
MCD	Miocardiócitos
Pi	Peso inicial
Pré-Op	Pré-operatório
Ps	Peso seco
SRA	Sistema renina-angiotensina
TCCGA	Transposição congenitamente corrigida das grandes artérias
TP	Tronco pulmonar
TGA	Transposição das Grandes Artérias
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Peso corporal dos animais dos grupos controle e de estudo (Kg).....	40
Tabela 2. Pressão arterial sistólica sistêmica (mm Hg) dos grupos de estudo, medida pelo cateter vascular posicionado na aorta torácica.....	41
Tabela 3. Pressão arterial sistólica sistêmica (mm Hg) ao longo do período de acompanhamento, considerados todos os grupos juntos, medida pelo cateter vascular posicionado na aorta torácica.....	42
Tabela 4. Gradientes de pressão desenvolvidos pelo VD (mm Hg) dos grupos de estudo, calculados através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres do ventrículo direito e tronco pulmonar.....	43
Tabela 5. Gradiente de pressão desenvolvido pelo VD (mm Hg) ao longo do protocolo, calculados através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres do ventrículo direito e tronco pulmonar.....	43
Tabela 6. Razão de pressões VD/VE (mm Hg) dos grupos de estudo, ao longo do protocolo.....	45
Tabela 7. Média da razão de pressão VD/VE de todos os animais ao longo do período de estudo, medida pelos cateteres posicionados no VD e na aorta torácica.....	46
Tabela 8. Evolução da espessura da parede livre de VE (mm) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	47
Tabela 9. Evolução da espessura da parede do septo ventricular (mm) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	48

Tabela 10. Evolução da espessura da 4ª parede do VD (mm) dos grupos de estudo ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	49
Tabela 11. Evolução da espessura de VD (mm) de todos os animais dos diversos grupos ao longo do protocolo de estudo, medida pelo ecocardiograma.....	49
Tabela 12. Evolução da fração de ejeção do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	51
Tabela 13. Média da fração de ejeção do VD de todos os animais dos diversos grupos ao longo do protocolo de estudo, medida pelo ecocardiograma.....	51
Tabela 14. Média da variação percentual do volume diastólico final do VD ($\Delta\%$) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	53
Tabela 15. Massa do VD, VE e septo interventricular dos grupos de estudo e controle, indexadas para o peso corporal dos animais (g/kg).....	54
Tabela 16. Evolução da relação Volume / Massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	57
Tabela 17. Média da relação Volume / Massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medidas pelo ecocardiograma (volume) e pela pesagem das massas cardíacas, considerando-se todos os grupos para cada momento do protocolo.....	57
Tabela 18. Conteúdo de água (%) das massas musculares dos grupos de estudo e controle.....	60

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. A Equação de Poiseuille governa o movimento de um fluido dentro de um vaso. Ela leva em consideração a viscosidade sangüínea. O fluxo é regido pela diferença de pressão dividida pela resistência viscosa. Esta resistência depende linearmente da viscosidade e do comprimento, mas a dependência da quarta potência do raio é dramaticamente importante.....	3
Figura 2. Redução real da luz do tronco pulmonar após a bandagem do TP.....	4
Figura 3. Procedimento feito por Muller e Dammann.....	6
Figura 4. Técnica de bandagem do TP: Passagem da fita, inicialmente através do seio transversal, para posterior passagem entre os grandes vasos. A seguir, o ajuste da constrição é realizado de acordo com medidas hemodinâmicas e saturação de O ₂ , para posterior fixação da banda.....	9
Figura 5. Animal anestesiado, preparado para cirurgia.....	26
Figura 6. Tronco pulmonar com o dispositivo no TP e cateteres proximal e distalmente.....	28
Figura 7. Dispositivo de bandagem ajustável do TP, produzido pela SILIMED (Rio de Janeiro).....	29
Figura 8. Animal já acordado com cateteres implantados.....	31
Figura 9. Animal em recuperação anestésica na maca especial para quadrúpedes.....	31
Figura 10. Animal consciente e posicionado para leitura de pressões e ajuste percutâneo da sobrecarga diastólica.....	32
Figura 11. O animal permaneceu acordado e em decúbito esternal durante o ecocardiograma.....	34

Figura 12. Diagrama demonstrativo da intermitência da sobrecarga sistólica do VD nos quatro grupos de estudo.....	44
Figura 13. Razão de pressão VD/VE nos quatro grupos de estudo. Notar a intermitência da razão a cada período de 12 horas...	46
Figura 14. A espessura da parede do VD apresentou aumento significativo a partir do momento 48 horas ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente imposta ao VD nos quatro grupos de estudo.....	50
Figura 15. Evolução da fração de ejeção do VD de todos os animais, agrupados por tempo de sobrecarga sistólica.....	52
Figura 16. Evolução da variação percentual do volume diastólico final do VD (%) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando dilatação importante do VD no momento 24 horas.....	53
Figura 17. Massas do VD e do Septo (indexada para o peso corporal) avaliadas ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando aumento significativo de ambas as massas no momento 96 horas ($p < 0,0001$).....	55
Figura 18. Evolução do ganho diário de massa muscular do VD (indexada para o peso corporal) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando aumento significativo no momento 96 horas ($p < 0,0001$).....	56
Figura 19. Evolução da relação Volume / Massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	58
Figura 20. Gráfico da tensão de parede do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente.....	59
Figura 21. Conteúdo de água das massas musculares dos grupos de estudo e controle.....	60
Figura 22. Dispositivo de Bishop & Cole, 1969.....	65
Figura 23. Cateter-balão na bandagem endovascular do tronco pulmonar.....	66
Figura 24. Manguito hidráulico proposto por Dias et al.....	67

Resumo

VALENTE AS. Análise do processo evolutivo da hipertrofia aguda do ventrículo direito em modelo experimental de bandagem intermitente do tronco pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007. p. 140.

O retreinamento ventricular é descrito em pacientes com transposição das grandes artérias (TGA), transposição congenitamente corrigida das grandes artérias (TCCGA) ou TGA previamente corrigida através das técnicas de correção no plano atrial (Senning ou Mustard), possibilitando posterior correção anatômica através da cirurgia de Jatene. Neste contexto, os dispositivos ajustáveis de bandagem do tronco pulmonar (TP) representam uma ferramenta capaz de viabilizar procedimentos de retreinamento ventricular mais fisiológicos, efetivos e seguros. O objetivo do presente estudo é analisar o processo de hipertrofia aguda do ventrículo subpulmonar em cabritos jovens, sob os pontos de vista hemodinâmico, ecocardiográfico e morfológico, submetidos à sobrecarga sistólica intermitente do VD durante 24, 48, 72 e 96 horas de estudo.

Vinte e oito cabritos jovens foram dispostos em quatro grupos de sete animais submetidos à sobrecarga sistólica intermitente do VD (doze horas de estímulo, seguidas de doze horas de descanso), divididos em períodos de treinamento de 24 horas, 48 horas, 72 horas e 96 horas. A sobrecarga sistólica intermitente foi obtida através de um manguito hidráulico de silicone implantado no tronco pulmonar. Avaliações ecocardiográficas e hemodinâmicas foram feitas diariamente. Após cumprir o tempo proposto para cada grupo, os animais foram sacrificados para avaliação do conteúdo de água e pesagem das massas musculares cardíacas, juntamente com outro grupo de sete animais, utilizado como controle.

O ecocardiograma revelou um aumento significativo da espessura da parede do VD a partir do momento 48 horas ($p < 0,05$) e um rebaixamento da fração de ejeção do VD, com uma dilatação importante desta câmara nas primeiras 24 horas do protocolo, apesar das 12 horas de descanso. Posteriormente, houve uma recuperação completa destes parâmetros com 48 horas de treinamento. O volume diastólico final do VD apresentou um aumento de 129,5% durante o momento 24 horas, em relação ao momento pré-operatório ($p = 0,0001$), recuperando-se significativamente a partir do momento 48 horas. Paralelamente, houve um aumento significativo da razão volume/massa nas primeiras 24 horas do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, em relação ao momento 96 horas ($p = 0,003$), com tendência de melhora deste parâmetro ao final do protocolo. A massa do VD apresentou aumento significativo no grupo 96 ($1,76 \text{ g/Kg} \pm 0,52 \text{ g/Kg}$), em relação aos momentos Controle, 24, 48, 72 horas ($p < 0,0001$). A média diária de aumento da massa do VD foi de $21,57 \% \pm 26,78 \%$, havendo um ganho de 104,65 % deste parâmetro no grupo 96, em relação ao grupo controle. A taxa de ganho de massa muscular do VD para todo o período de sobrecarga sistólica intermitente foi de $0,084 \text{ g/h} \pm 0,035 \text{ g/h}$. Após o início da sobrecarga sistólica do VD, a tensão na sua parede apresentou um pico no momento 48 horas, seguido de redução progressiva até o final do protocolo de 96 horas. Foi encontrado um aumento no conteúdo de água nas massas musculares do VD ($p = 0,01$) e Septo ($p = 0,003$) para o momento de 72 horas, quando comparado aos momentos 24 horas e controle, respectivamente.

O protocolo de bandagem intermitente do tronco pulmonar permitiu o ganho de massa muscular do ventrículo subpulmonar. No entanto, a magnitude deste ganho foi significativa apenas a partir de 96 horas de estudo. A aquisição significativa de massa muscular do VD no grupo 96 não foi acompanhada de aumento no conteúdo de água, o que sugere uma maior síntese protéica nos tecidos cardíacos.

Summary

VALENTE AS. Assessment of the right ventricle acute hypertrophy in an experimental model of intermittent pulmonary trunk banding. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007. p.140.

Ventricular retraining has been indicated for patients with transposition of the great arteries (TGA), congenitally corrected transposition of the great arteries (CCTGA) and TGA previously treated with atrial switch operation (Senning ou Mustard), making possible 2-stage anatomic repair through the Jatene Operation.

In this setting, an adjustable pulmonary trunk (**PT**) banding device represents an important tool to induce a more physiologic and safer ventricle retraining. The purpose of this study was to evaluate the response of the subpulmonary ventricle to acute hypertrophy process of the right ventricle (**RV**) of young goats, under hemodynamic, echocardiographic and morphologic aspects, submitted to 24, 48, 72 and 96 hours of intermittent pressure load.

Four groups of seven young goats each were submitted to **RV** intermittent systolic overload: 12-hour periods of systolic overload, alternated with a resting period of 12 hours. The groups were divided in 24, 48, 72 and 96-hour training periods. Pressure load was achieved by an adjustable **PT** banding device. Echocardiographic and hemodynamic evaluations were performed every day. After completing the training program of each group, the animals were killed for water content and cardiac masses evaluation. Another seven animals with no surgical procedure were used as a control group.

The echocardiogram findings revealed a significant increase in the **RV** free wall thickness starting at the 48-hour group ($p < 0.05$) and a diminished **RV** ejection fraction, with an important **RV** dilation occurred at 24-hour period, despite the alternating 12-hour resting period. After that, there was a full

recovery at 48-hour study period. There was a 129.5% increase in **RV** diastolic volume at 24-hour training period, as compared to preoperative values, with a significant recovery at 48-hour training period ($p= 0.0001$). Similarly, there was a significant increase in the **RV** volume to mass ratio at 24-hour training period, when compared to 96-hour period ($p=0.003$), with a trend for recovery throughout the protocol. The **RV** mass of the 96-hour trained group ($1.76 \text{ g/Kg} \pm 0.52 \text{ g/Kg}$) was significantly greater than the other groups ($p<0.0001$). The daily mean increase in **RV** mass during the study period was $21.57\% \pm 26.78 \%$, with 104.65 % increase in the 96-hour trained group as compared to the control group. The rate of **RV** mass acquisition for the overall study period of intermittent systolic overload was $0.084 \text{ g/h} \pm 0.035 \text{ g/h}$. After beginning the systolic overload protocol, **RV** wall stress peaked rapidly at 48-hour period, followed by progressive decrease throughout the protocol. The 72-hour trained group presented an increase in **RV** free wall ($p=0.01$) and septal ($p=0.003$) water content, when compared to the 24-hour trained and control groups, respectively.

Intermittent banding of the pulmonary trunk has permitted a significant **RV** mass acquisition. However, the magnitude of mass acquisition was significant only in the 96-hour trained group. No myocardial water content changes were observed in this group, suggesting an increased myocardial protein synthesis.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A criação cirúrgica de uma obstrução no tronco pulmonar (TP) foi inicialmente descrita no início dos anos 50, objetivando a redução do fluxo sanguíneo para os pulmões em uma criança portadora de comunicação interventricular (CIV) com hiperfluxo pulmonar, cuja correção total da cardiopatia foi considerada de alto risco¹ naquele momento. Desde então, diversos aprimoramentos nas técnicas de bandagem ocorreram, permanecendo como uma das indicações principais do procedimento, casos de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, desbalanceadas e refratárias ao tratamento clínico, nos quais a correção total primária encontra-se impossibilitada momentaneamente, por ser considerada demasiadamente perigosa.

Embora a técnica cirúrgica para bandagem do TP seja aparentemente simples, ela é acompanhada de elevada morbidade e mortalidade, com índices de complicações significativos^{2,3,4,5,6}. Isto ocorre pela dificuldade em se avaliar o grau de constrição pulmonar a ser produzido, considerando-se que esta avaliação é realizada com o paciente em condições especiais, com o tórax aberto, sob anestesia geral e ventilação assistida. Uma pós-carga criada e, aparentemente bem tolerada

nestas circunstâncias, pode ser demasiada, quando o paciente recupera-se da anestesia e assume condições fisiológicas.

A dificuldade em se obter uma bandagem adequada e avaliar sua repercussão hemodinâmica pode ser mais bem compreendida, quando levamos em consideração a observação feita por Poiseuille, em que o fluxo sanguíneo está relacionado com a quarta potência do raio do vaso (Figura 1). Desta forma, pequenas alterações no diâmetro do vaso têm um grande impacto no fluxo e gradiente pressórico através da bandagem.

A complexidade da cardiopatia também interfere na mortalidade do procedimento, que varia de 3% a 25% na literatura^{7,8,9}.

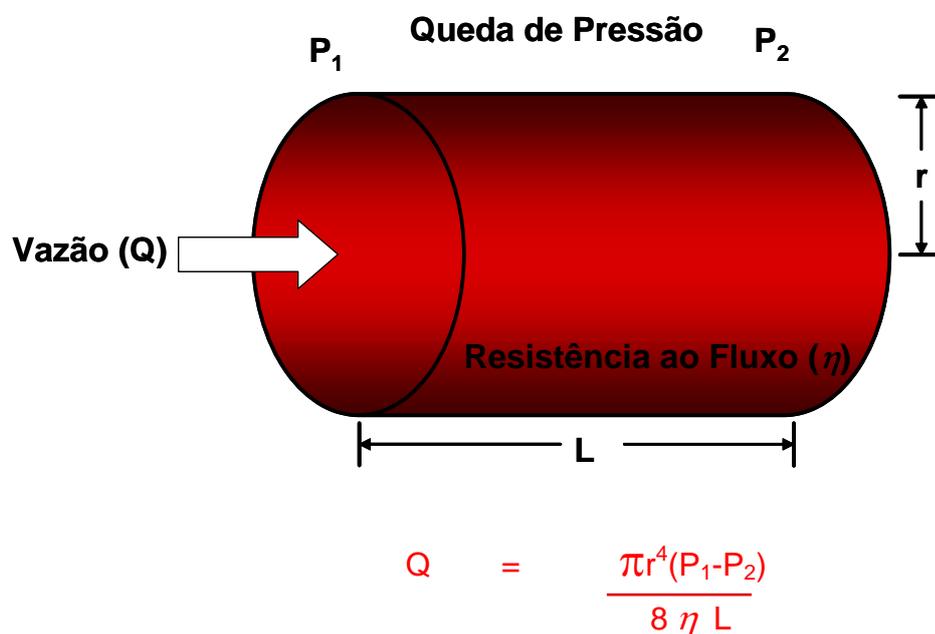


Figura 1. A Equação de Poiseuille governa o movimento de um fluido dentro de um vaso. Ela leva em consideração a viscosidade sanguínea. O fluxo é regido pela diferença de pressão dividida pela resistência viscosa. Esta resistência depende linearmente da viscosidade e do comprimento, mas a dependência da quarta potência do raio é dramaticamente importante. Q = taxa de escoamento (volume por unidade de área); r = raio do vaso; P1-P2 = diferença de pressão entre os extremos do vaso; η = coeficiente de viscosidade; L = comprimento do vaso.

Também é importante observar que a redução externa no diâmetro de um vaso pode representar uma redução final muito maior de sua luz, devido à invaginação de sua parede para o interior (Figura 2).

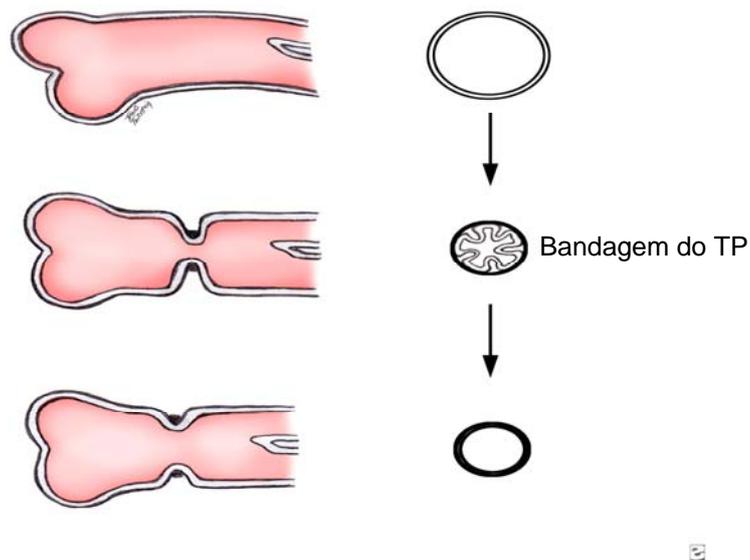


Figura 2. Redução real da luz do tronco pulmonar após a bandagem do TP.

Em constante evolução, a cardiologia pediátrica vive hoje o momento das correções totais, cada vez mais precocemente, da grande maioria das cardiopatias congênitas. Na verdade, a preocupação, hoje, talvez esteja mais além: na qualidade de vida que estes pacientes terão no futuro e sua inclusão social. Paralelamente a este pensamento, outras indicações para a bandagem do TP surgiram, e o conceito de retraining ventricular através de um processo de hipertrofia, orientado pela pós-carga induzida cirurgicamente, vem sendo continuamente estudado.

Enquanto as indicações da bandagem do TP foram ampliadas e sofisticadas, as limitações da bandagem fixa e empírica persistem. Pensando em ajustes mais fisiológicos, com possibilidade de reversão ou progressão da sobrecarga sistólica, surgiram idéias de dispositivos ajustáveis, que também vêm sendo aprimorados, possibilitando uma sobrecarga sistólica mais adequada e menores índices de complicações relacionados ao procedimento^{10,11}.

1.1. Aspectos Históricos da Bandagem do Tronco Pulmonar

Deve-se a Muller e Dammann¹, em 1952, o primeiro relato de bandagem do TP quando, através da excisão parcial deste, provocaram uma restrição ao fluxo sanguíneo do ventrículo direito (VD) para os pulmões de uma criança com 5 meses de idade, portadora de uma grande comunicação interventricular (Figura 3).

A técnica cirúrgica passou por uma série de aprimoramentos e diversos estudos continuaram sendo publicados, demonstrando a efetividade do procedimento em crianças com insuficiência cardíaca congestiva, causada por grandes comunicações interventriculares e defeitos do septo atrioventricular, dentre outras cardiopatias congênitas¹²⁻²¹.

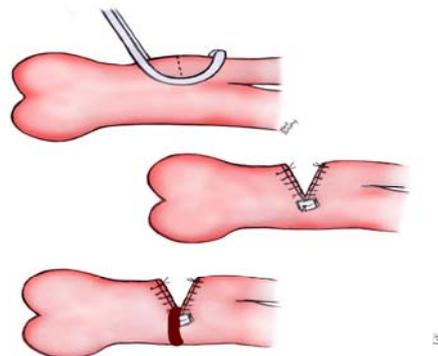


Figura 3. Procedimento feito por Muller e Dammann.

A bandagem do TP cursa, ainda hoje, com uma morbi-mortalidade significativa, devido às dificuldades em se estabelecer uma constrição efetiva, sem causar efeitos hemodinâmicos deletérios.^{7,8,9} Seu resultado

também é bastante influenciado pela complexidade da anatomia cardíaca, com taxas de mortalidade descritas de até 25%^{22,23,24,25}. Pensando em ajustes mais fisiológicos, com menores índices de complicações, foram idealizados os dispositivos ajustáveis de bandagem pulmonar.

Diversos dispositivos para bandagem ajustável do TP foram descritos ao longo dos anos. A idéia de dispositivos externos compostos de um manguito hidráulico e botão auto-selante, semelhantes ao deste estudo também é antiga. Em 1957, Jacobson et al. relataram um estudo inicial com o objetivo de desenvolver insuficiência cardíaca experimentalmente²⁶. Neste relato, uma constrição foi produzida em grandes vasos de cães, através de um manguito de borracha, com uma abertura lateral conectada a um reservatório protegido com borracha auto-selante. No entanto, houve complicações no manuseio do dispositivo, decorrentes da solidificação do contraste no reservatório. Este dispositivo foi modificado por Bishop et al., em 1969, objetivando produzir insuficiência cardíaca direita¹⁰. Entretanto, também apresentou problemas relacionados a vazamentos e constrição ineficaz do TP. Em 1972, Edmunds et al. analisaram um sistema de bandagem de ajuste percutâneo, projetado para evitar distensão disforme do manguito hidráulico, onde a borracha foi substituída por silicone.²⁷ Complicações foram relatadas, mas este protótipo já apresentava uma série de evoluções, cujos princípios permanecem atuais. Em 1985, Park et al. descreveram um dispositivo do tipo manguito hidráulico, ajustável através de punção de “botão” auto-selante onde, para evitar vazamentos, uma válvula unidirecional foi posicionada entre o “botão” e o tubo conector ao

manguito²⁸. Embora com sucesso neste objetivo, a válvula unidirecional impedia que a constrição fosse revertida, se necessário. Um reforço na parede externa do manguito foi proposto por Solis et al., em 1986, para se evitar problemas de distensão centrífuga do manguito e, conseqüentemente, ineficácia do sistema²⁹. Estes autores sugeriram o inédito objetivo de se utilizar este tipo de dispositivo para o preparo do ventrículo subpulmonar na cirurgia de Jatene em dois estágios.

Considerando este processo evolutivo de aprimoramentos e dificuldades na engenharia dos dispositivos, sempre em busca da constrição eficaz sem vazamentos e deformidades no balão constritor e primando pelo princípio da ajustabilidade, chegamos, assim, ao protótipo atual, utilizado no presente estudo.

1.2. Técnica da Bandagem do Tronco Pulmonar

Geralmente, a bandagem do TP é realizada através de esternotomia mediana ou toracotomia ântero-lateral esquerda, sob anestesia geral e ventilação mecânica. Uma dissecação não muito extensa entre o TP e a aorta é realizada. Uma fita é, então, disposta em torno do TP logo acima da valva pulmonar, apertada e fixada na adventícia do TP, para evitar sua migração e distorção dos ramos pulmonares (Figura 4).

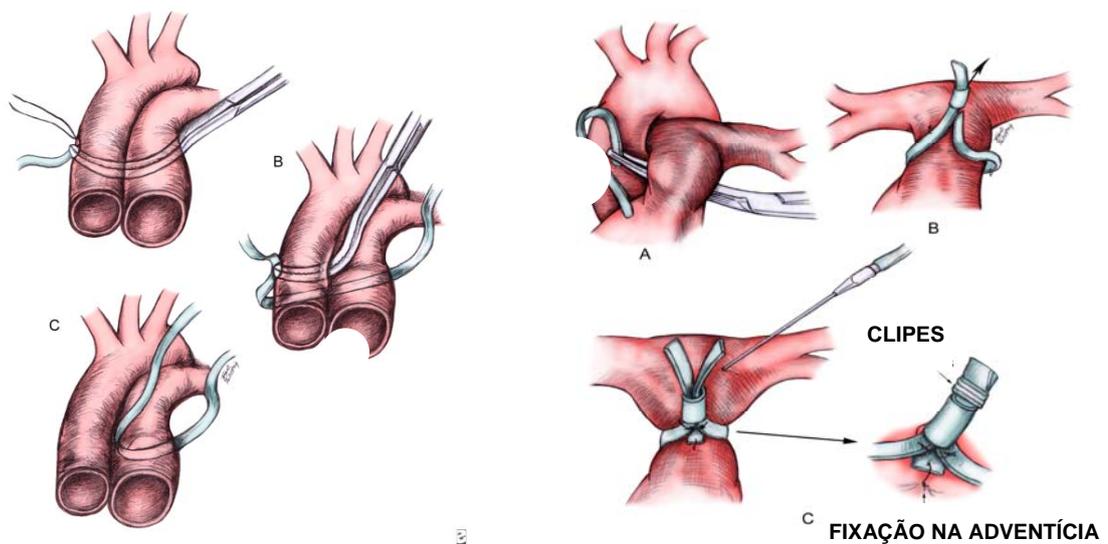


Figura 4. Técnica de bandagem do TP: Passagem da fita, inicialmente através do seio transverso, para posterior passagem entre os grandes vasos. A seguir, o ajuste da constrição é realizado de acordo com medidas hemodinâmicas e saturação de O₂, para posterior fixação da banda.

O perímetro da bandagem é uma medida difícil de ser padronizada. Uma proposta de perímetro inicial foi sugerida por Albus et al., para ajuste fino individualizado no ato operatório, de acordo com a cardiopatia em questão.³⁰ Os autores preconizaram um perímetro de 20 mm, adicionado de 1 mm por kg de peso corporal, para pacientes com cardiopatias acianogênicas e 24 mm, adicionado de 1 mm por kg de peso corporal, para aqueles com cardiopatias cianogênicas. Em pacientes com fisiologia univentricular, onde posteriormente se realizará cirurgia de anastomose cavo-pulmonar, um valor intermediário de 22 mm, adicionado de 1 mm por kg foi sugerido. Esta regra é classicamente conhecida como regra de Trusler.

Em geral, na bandagem do TP, procura-se manter a saturação arterial de oxigênio em torno de 85% a 90%, com fração de oxigênio inspirada de 40%. Uma saturação arterial entre 75% a 85% é aceitável em pacientes com fisiologia univentricular. Nestes pacientes com cardiopatias de hiperfluxo pulmonar, idealmente, procura-se manter uma pressão pulmonar distalmente à bandagem em torno de 30% a 50% da pressão sistêmica, sem causar distensão ventricular e/ou reduções na saturação de O₂ abaixo de 80%, com baixas frações de O₂ inspirado. Nos casos onde se objetiva o preparo do ventrículo subpulmonar para cirurgia de Jatene em dois estágios, procura-se manter uma relação de pressões sistólicas entre VD e ventrículo esquerdo em torno de 70%, desde que isto não produza instabilidade hemodinâmica.³¹ Muitas vezes, a redução no fluxo pulmonar

produzida pela bandagem pode exigir a realização de uma anastomose sistêmico-pulmonar associada.

Diante do exposto anteriormente, fica claro que a magnitude da bandagem fixa é um procedimento empírico e depende muito da habilidade e experiência do cirurgião. O ajuste fino é muito difícil de obter em condições não fisiológicas (anestesia geral e ventilação mecânica).

1.3. Indicações da Bandagem do Tronco Pulmonar

A bandagem do TP continua sendo um procedimento cirúrgico valioso para defeitos congênitos complexos, mesmo na era da correção total das cardiopatias congênitas no período neonatal, podendo ser empregada em três grupos de pacientes: (1) pacientes portadores de cardiopatias desbalanceadas com hiperfluxo pulmonar, cuja cirurgia definitiva em determinado momento seria de alto risco, necessitando de uma correção estagiada; (2) pacientes com fisiologia univentricular, como paliativo para balancear as resistências vasculares e limitar o hiperfluxo pulmonar, até que a criança possa ser submetida às etapas cirúrgicas da conexão cavopulmonar; (3) pacientes que precisam de retreinamento ventricular, na cirurgia de Jatene em dois estágios¹⁰. Este último conceito se aplica ao preparo do ventrículo subpulmonar desadaptado de pacientes com TGA e septo funcionalmente íntegro, os quais não puderam ser submetidos à correção anatômica durante o período neonatal^{32,33,34}. Outras indicações de retreinamento ventricular incluem pacientes portadores de TGA, submetidos previamente à correção cirúrgica através de técnicas de inversão atrial de Senning (1959) ou Mustard (1964).^{35,36} Embora apresentem aceitáveis índices de morbi-mortalidade iniciais, estas técnicas mostram no seguimento em longo prazo, complicações de diversos níveis como arritmias, estenoses dos túneis de redirecionamento do fluxo sanguíneo atrial e, principalmente, falência ventricular decorrente da manutenção do VD como ventrículo

sistêmico^{37,38}. Incluem-se também neste grupo, casos de transposição congenitamente corrigida das grandes artérias (TCCGA).^{39,40,41,42}

Este grupo de pacientes cursa com piora na qualidade de vida em longo prazo, devido à insuficiência cardíaca associada à falência progressiva do ventrículo morfologicamente direito, que sustenta a circulação sistêmica^{43,44}.

Existem motivos anatômicos e fisiológicos que dificultam o funcionamento do ventrículo direito (VD) como ventrículo sistêmico e que justificam o uso do ventrículo morfologicamente esquerdo (VE) como bomba da circulação sistêmica. Em primeiro lugar, o VE apresenta formato basicamente cônico, padrão de contração concêntrico e proximidade entre as valvas de entrada (mitral) e de saída (aórtica), que contribuem para uma melhor hidrodinâmica da circulação da corrente sanguínea no interior da câmara ventricular, idealmente adaptada para trabalhar como bomba de pressão. Por outro lado, o VD apresenta formato basicamente triangular, com três porções bem definidas, sendo a via de entrada afastada da via de saída, tornando a circulação menos eficiente, apropriada para funcionar como bomba de baixa pressão. Em segundo lugar, os músculos papilares do VD são pequenos e numerosos, inseridos no septo e parede livre, diferente dos dois papilares da valva mitral, inseridos apenas na parede livre do VE. Esta arquitetura faz com que as cúspides da valva tricúspide afastem entre si à medida que o VD vai se dilatando, causando, então, uma insuficiência tricúspide (valva sistêmica) progressiva. Este refluxo provoca congestão pulmonar e dispnéia. Em terceiro lugar, o VD tem apenas uma

coronária, enquanto que o VE tem duas; conseqüentemente, o suprimento sangüíneo para o VD é menor que o do VE. Como conseqüência, todos estes fatores favorecem, então, a disfunção do VD, comumente encontrada em pacientes em condições de VD sistêmico. A situação se agrava progressivamente, chegando a um estágio terminal, cuja alternativa terapêutica resume-se no transplante cardíaco.

1.4. A Bandagem Pulmonar no Retreinamento Ventricular

A sobrecarga de trabalho imposta ao coração, seja ela pressórica ou volumétrica, determina a hipertrofia do miocárdio como principal resposta adaptativa. Esta pode se desenvolver como uma resposta fisiológica normal ao exercício físico, se instalando de forma simétrica no coração. Como exemplo deste grupo, encontram-se os atletas em treinamento físico crônico. No exercício físico, a sobrecarga produzida pode ser estática (atletas que praticam levantamento de peso) ou dinâmica (correr ou nadar). A sobrecarga de pressão caracteriza os treinamentos estáticos, produzindo um processo de hipertrofia concêntrica no coração. Já nos treinamentos dinâmicos, ocorre uma sobrecarga volumétrica, com hipertrofia cardíaca excêntrica. No entanto, o ganho de massa miocárdica pode ocorrer também de forma assimétrica, devido a processos patológicos, como a hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio, dentre outras doenças. Os processos de hipertrofia, desenvolvidos fisiologicamente através do exercício crônico adequado, não comprometem o tamanho da cavidade ventricular e preservam a função miocárdica adequada. O mesmo não ocorre nos processos hipertróficos patológicos, que desenvolvem remodelamento cardíaco como mecanismo compensatório, para manter a função miocárdica. Nesses casos, acabam evoluindo com disfunção ventricular em longo prazo.

A bandagem do TP promove uma sobrecarga aguda de pressão ao coração, criada em condições sistêmicas artificiais e, conseqüentemente, avaliada de forma imprecisa. O conhecimento amplo, em todos os níveis

possíveis, do processo de treinamento e aquisição de massa ventricular é fundamental para se minimizar os riscos de se induzir um processo hipertrófico inadequado.

1.4.1. Princípios e Variáveis do Treinamento Físico

Quatro princípios gerais são responsáveis pelo estabelecimento de um treinamento: o princípio da sobrecarga, da reversibilidade, da especificidade e das diferenças individuais.^{45,46} Com o objetivo de se obter adaptações positivas, o princípio da sobrecarga preconiza que o organismo deva ser submetido a cargas de treinamento maiores que o estímulo já habituado. É o exercício mais intenso, capaz de induzir adaptações altamente específicas ao treinamento e que permitem ao organismo funcionar com maior eficiência. Com o objetivo de se estabelecer uma sobrecarga apropriada, algumas variáveis devem ser manipuladas: a frequência, intensidade, duração e volume da atividade do treinamento. É importante que seja inserido neste contexto o conceito da acomodação, que se refere à diminuição da resposta de um fenômeno biológico a um estímulo contínuo.

O princípio da reversibilidade do treinamento define que, uma vez que o estímulo pare de ser oferecido, ocorre uma diminuição da condição física até o retorno da condição encontrada antes do período de treinamento.

O princípio da especificidade refere-se às adaptações desencadeadas por exercícios específicos. O treinamento produz adaptações específicas em relação ao tipo de atividade e volume. As adaptações da fibra muscular, por exemplo, sofrem a ação da especificidade.

Finalmente, o princípio das diferenças individuais destaca que as características individuais determinam ritmos e graus de adaptação diferenciados em um programa de treinamento físico.

As adaptações fisiológicas ao treinamento físico dependem de um ajuste adequado entre os princípios fundamentais deste, assim como da manipulação das variáveis frequência, intensidade, duração e variabilidade. Desta forma, procura-se obter uma hipertrofia cardíaca equilibrada, que auxilia no aumento do volume sistólico e acréscimo do fornecimento de oxigênio requerido para o desempenho da resistência física.

1.4.2. O Preparo do Ventrículo Subpulmonar

Com a consagração da cirurgia de Jatene como opção ideal para o tratamento da TGA, aliada ao conceito já bem estudado da incapacidade do VD em manter desempenho adequado como ventrículo sistêmico em longo prazo nas cirurgias de inversão atrial ou na TCCGA, surgiu a alternativa da reprogramação da hipertrofia do VE, com o objetivo de recrutá-lo cirurgicamente para a circulação sistêmica.

Em 1977, Yacoub et al³³ descreveram, pela primeira vez, a idéia da realização da correção anatômica da TGA em dois estágios, para os casos de VE desadaptado. Os autores propuseram uma bandagem do TP associada a um *shunt* sistêmico-pulmonar, visando à hipertrofia do VE como um primeiro tempo cirúrgico para, meses depois, realizar a cirurgia de Jatene. Entretanto, foram descritas elevadas taxas de morbi-mortalidade, relacionadas ao procedimento, além de diversas complicações, como cianose prolongada, deformidade do TP, insuficiência da neovalva aórtica e movimentação anômala da parede ventricular. Isto limitou o emprego desta técnica como rotina, já que as cirurgias de correção no plano atrial mostravam baixos níveis de morbidade e mortalidade iniciais^{47,48,49,50}.

Principalmente a partir dos anos 80, observamos um avanço da biologia molecular e, paralelamente, um maior conhecimento do processo hipertrófico miocárdico, com seus vários mecanismos celulares sinalizadores desencadeados pelo estresse mecânico, assim como sua precocidade de ativação e resposta^{51,52,53,54}. O processo da hipertrofia cardíaca está associado à mudança na expressão genética dos cardiomiócitos e das proteínas contráteis fetais^{55,56,57}. Tais alterações genéticas adaptativas da actina, miosina e tropomiosina dos miócitos cardíacos já se encontram presentes com 48 horas de sobrecarga sistólica do ventrículo^{58,59}.

Apoiado pelos avanços da biologia molecular, Jonas et al. introduziram o conceito de preparo rápido do VE através da bandagem do TP, para a correção da TGA em dois estágios, demonstrando hipertrofia adequada desta câmara em um período médio de 9 dias.³¹ No entanto, a

evolução em longo prazo desta população de pacientes demonstrou que, aproximadamente 25% dos pacientes apresentaram algum grau de disfunção ventricular esquerda, aspecto não observado nos pacientes operados precocemente, sem necessidade do preparo ventricular prévio⁶⁰. A sobrecarga sistólica súbita produzida pela bandagem fixa foi considerada como causa da disfunção observada. Outros estudos também demonstraram que a sobrecarga pressórica aguda pode levar a focos de necrose celular no miocárdio hipertrofiado e, conseqüentemente, disfunção ventricular tardia^{61,62,63,64,65}.

Entretanto, o mecanismo pelo qual a sobrecarga sistólica da bandagem do TP é sentida e transformada em sinais intracelulares de regulação genética, induzindo à hipertrofia miocárdica, ainda é pouco conhecido. Existem várias evidências sugerindo que o estímulo do sistema renina-angiotensina (SRA) cardíaco seja um dos fatores críticos na mediação no processo de hipertrofia cardíaca por sobrecarga pressórica. Rabello et al. demonstraram experimentalmente um aumento da atividade local da enzima conversora de angiotensina (ECA) nos tecidos cardíacos, submetidos a 96 horas de sobrecarga pressórica.⁶⁶ Este dado é consistente com a hipótese de que a atividade da ECA é um importante marcador bioquímico da hipertrofia ventricular.

Procurando aperfeiçoar o processo de hipertrofia rápida ventricular, Assad et al. compararam dois modelos de bandagem ajustável do TP, 96 horas de sobrecarga contínua versus quatro períodos de 12 horas de sobrecarga sistólica, alternados com 12 horas de “descanso” (sobrecarga

intermitente).^{67,68} Foi demonstrado que ambas as formas de treinamento produziram uma rápida hipertrofia do VD. Entretanto, o ventrículo submetido a sobrecarga sistólica intermitente proporcionou um processo hipertrófico mais eficiente, apesar da menor sobrecarga sistólica imposta em relação ao grupo de sobrecarga contínua.

A melhor forma de retreinamento do ventrículo subpulmonar para as cardiopatias congênitas com discordância ventrículo arterial ainda permanece indefinida. Alguns estudos, no entanto, já sinalizam alguns princípios importantes. A sobrecarga sistólica intermitente parece ser superior à bandagem contínua no preparo rápido do ventrículo subpulmonar.⁶⁷⁻⁶⁹ No entanto, uma análise detalhada da aquisição temporal da massa do ventrículo direito, submetido à sobrecarga sistólica intermitente não foi ainda estabelecida. Baseado em todas as considerações descritas até o momento, desenvolvemos o presente estudo experimental para avaliar a função ventricular, a taxa e a magnitude do ganho de massa do ventrículo subpulmonar, durante curto período de bandagem intermitente do tronco pulmonar.

Objetivos

2. OBJETIVOS

1. Promover a hipertrofia aguda da massa muscular do ventrículo subpulmonar em 04 grupos de cabritos jovens, submetidos à sobrecarga sistólica intermitente do VD durante 24, 48, 72 e 96 horas de estudo, através de dispositivo de bandagem ajustável do TP.
2. Analisar e comparar o processo de hipertrofia rápida do ventrículo subpulmonar em relação aos parâmetros hemodinâmicos, morfológicos e ecocardiográficos.
3. Comparar o conteúdo de água e peso do miocárdio entre os grupos de estudo e o grupo controle.

Método

3. MÉTODO

Este estudo foi realizado na Divisão de Experimentação do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, atendendo às normas de uso de animais em ensino e pesquisa da COFIPA (Comissão de Fiscalização de Pesquisa Animal).

Trinta e cinco (35) cabritos, com idade entre 30 e 60 dias foram analisados neste estudo. Os animais foram dispostos em quatro grupos de sete animais para indução de sobrecarga sistólica do VD, através de modelo experimental de bandagem reversível do TP previamente estabelecido nesta linha de pesquisa^{62,63,70,71,72}. Cada grupo foi submetido à sistemática de doze horas de estímulo de sobrecarga sistólica do ventrículo subpulmonar, seguido de doze horas de descanso, divididos em grupos de treinamento de 24 horas (Grupo 24), 48 horas (Grupo 48), 72 horas (Grupo 72) e 96 horas (Grupo 96). Outros sete animais formaram o grupo controle (Grupo C), necessário para a comparação das massas cardíacas e conteúdo de água.

3.1. Avaliação Pré-Operatória

Todos os animais foram examinados previamente por veterinário para afastar doenças preexistentes e submetidos a exame ecocardiográfico (Apogee CX, Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, E.U.A.) para confirmação da menor espessura da parede livre do VD em relação ao ventrículo esquerdo. Não foram selecionados animais com gradientes VD-TP pré-operatórios maiores ou iguais a 10mmhg.

3.2. Anestesia

Após jejum de 24 horas, os animais foram pré-anestesiados com quetamina (30 mg/kg, intramuscular). A seguir, foram pesados e submetidos à tricotomia cervical e no hemitórax esquerdo ainda no biotério. Um acesso venoso com Jelco nº 18 em veia jugular foi obtido para infusão venosa de drogas e soro fisiológico (Figura 5). A anestesia geral foi realizada com administração de nembutal (5 a 10 mg/kg, endovenoso) e quetamina (1mg/kg, endovenoso). A ventilação mecânica (Harvard 708, South Natick, MA, E.U.A.) foi estabelecida após intubação oro-traqueal e mantida com fração inspirada de oxigênio de 100% e volume tidal de 15 ml/kg. O animal foi posicionado em decúbito lateral direito, monitorizado com ECG e preparado para procedimento estéril. O esquema antibiótico profilático consistiu em cefazolina (500 mg) e gentamicina (10 mg) por via

intramuscular, a cada 12 horas. Também foram administrados digoxina (0,005 mg/Kg por via intravenosa a cada 12 horas) e heparina (2500 U a cada 12 horas, por via subcutânea) até o final do protocolo.



Figura 5. Animal anestesiado, preparado para cirurgia.

3.3. Procedimento Cirúrgico

Os animais foram operados através de toracotomia lateral esquerda, no 4º espaço intercostal. Posicionado o afastador de tórax, o pulmão foi afastado e o saco pericárdico amplamente aberto. Após a exposição da via de saída do VD, do TP e da aorta torácica descendente foram implantados nestas estruturas, cateteres (intracath 17G) previamente heparinizados. Os cateteres foram fixados com suturas em bolsa de prolene 5-0 e exteriorizados através da parede torácica, próximos à coluna vertebral, onde também foram fixados à pele com fio de algodão 3-0. A seguir, estes cateteres foram testados (permeabilidade e curvas de pressão) e mantidos heparinizados. As pressões, proximal e distal ao dispositivo de bandagem ajustável do TP, bem como a pressão arterial sistêmica, foram medidas através de sistema de software ACQ Knowledge 3.01 (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, EUA).

3.4. Dispositivo de Bandagem do Tronco Pulmonar

Após dissecação entre o tronco pulmonar e a aorta ascendente, dispositivo de bandagem é posicionado em torno do TP, conforme já descrito em outras experiências^{67,68,70-73}, imediatamente acima da valva pulmonar, sendo fixado na adventícia do TP, para se evitar a migração do mesmo (Figura 6).

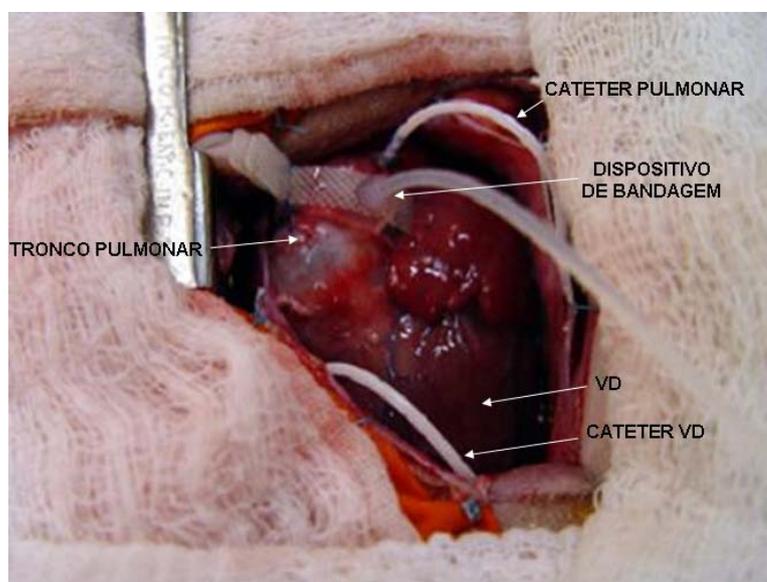


Figura 6. Tronco pulmonar com o dispositivo no TP e cateteres proximal e distalmente.

O dispositivo de bandagem utilizado no presente estudo representa o desenvolvimento e aprimoramento de 15 anos desta linha de pesquisa, com a colaboração da **SILIMED**, Silicone e Instrumental Médico-Cirúrgico e Hospitalar Ltda., Rio de Janeiro, RJ (Figura 7). Os aperfeiçoamentos propostos resultaram na obtenção de um dispositivo de bandagem ajustável, completamente hermético, mais fino e delicado, a ser utilizado no tratamento de diversas cardiopatias.



Figura 7. Dispositivo de bandagem ajustável do TP, produzido pela **SILIMED** (Rio de Janeiro).

Conforme o protótipo anterior, o dispositivo é constituído por três partes totalmente revestidas por silicone biomédico: anel de bandagem, tubo extensor e botão de insuflação. O anel de bandagem é um manguito hidráulico em forma de C, cuja parede externa é constituída por uma camada externa rígida e mais fina que o protótipo anterior, reforçada por uma malha de poliéster, que impede a deformação centrífuga do anel. Apresenta diâmetro interno de 10 mm e largura de 7 mm.

Nas duas extremidades do anel, existem prolongamentos da camada rígida, que possibilitam a passagem de pontos para fechamento e fixação do anel no tronco pulmonar. O anel apresenta uma bolsa elástica interna, que é potencialmente capaz de aumentar seu volume em 500%, promovendo uma variabilidade muito grande de constrição reversível do tronco pulmonar submetido à bandagem. Quando a bolsa interna é expandida através do volume injetado no reservatório de insuflação,

comprime a luz do tronco pulmonar. Este reservatório é um botão de silicone espesso, auto-selante, cuja base apresenta uma placa rígida de porcelana. Implantado no subcutâneo do animal, permite o ajuste fino do diâmetro do anel de bandagem por via percutânea.

O tubo conector comunica hermeticamente o anel de bandagem com o botão de insuflação, com a finalidade de conduzir o líquido injetado no botão para o anel de insuflação. É flexível e possui 2 mm de diâmetro interno por 250 mm de comprimento. Este sistema é blindado na fábrica, impossibilitando a desconexão.

Após o implante do dispositivo, foi realizada a drenagem do tórax em selo d'água. As costelas foram aproximadas e as partes moles suturadas por planos (Figura 8).

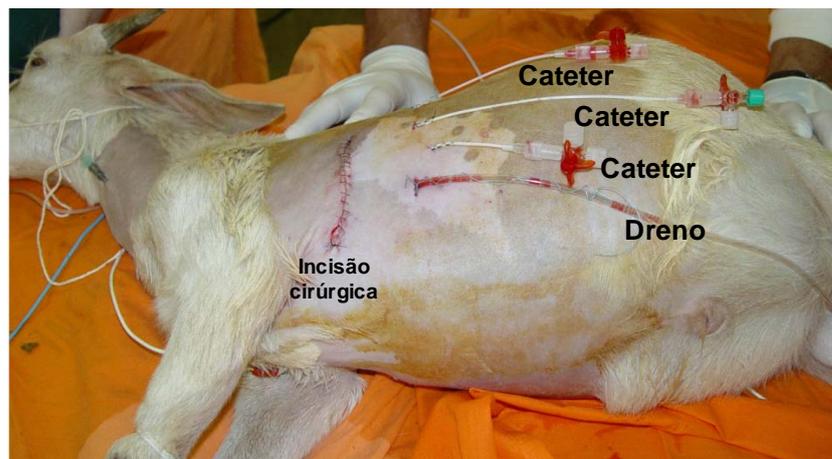


Figura 8. Animal já acordado com cateteres implantados.

A recuperação anestésica completa do animal foi obtida em maca especial (InCor-FMUSP) para quadrúpedes (Figura 9). Constatada drenagem mínima, o dreno de tórax era removido, geralmente 6 horas após o fechamento do tórax.



Figura 9. Animal em recuperação anestésica na maca especial para quadrúpedes.

Os animais foram mantidos no biotério, em celas apropriadas, alimentados regularmente e receberam antibióticoprofilaxia (ceftriaxona e gentamicina) até o momento do sacrifício.

3.5. Protocolo de Insuflação do Dispositivo

Após a recuperação plena da operação por um período de 48 horas, iniciamos o protocolo de insuflação intermitente do anel (12 horas insuflado alternadas com 12 horas de descanso), para a indução do estresse sistólico progressivo do VD, durante 24 horas no grupo 24, 48 horas no grupo 48, 72 horas no grupo 72 e 96 horas no grupo 96. Desta forma, os animais tinham seus dispositivos insuflados pela manhã (momento zero hora) e desinsuflados à noite, doze horas após, para serem reinsuflados na manhã seguinte, sucessivamente obedecendo o período estipulado para cada grupo. Os animais do Grupo 24 só eram estimulados uma vez, no momento zero.

Antes de cada estímulo, com o animal consciente e imobilizado em maca especial, procedemos à leitura das pressões basais de VD, TP e aorta, com o anel completamente desinsuflado (Figura 10).



Figura 10. Animal consciente e posicionado para leitura de pressões e ajuste percutâneo da sobrecarga diastólica.

O momento basal foi considerado quando o animal apresentava-se com o dispositivo instalado, mas sem insuflação inicial. No momento pré-operatório, o animal ainda não havia sido submetido à qualquer intervenção e o momento denominado 0 hora foi aquele considerado imediatamente após a primeira insuflação.

Após a leitura das pressões basais, iniciamos a insuflação progressiva do anel com soro fisiológico, objetivando alcançar uma pressão intra-cavitária no VD de aproximadamente 70% da pressão sistólica sistêmica, desde que não provocasse uma queda superior a 10% na mesma, conforme previamente descrito em outros estudos^{73,74,75}. Caso o animal apresentasse sinais clínicos de hipóxia importante, como agitação, dificuldade respiratória ou arritmias, o volume do anel seria reduzido para um valor tolerável. Os animais permaneceram com a sobrecarga sistólica do VD durante os períodos determinados para cada grupo, com insuflações progressivas no limite máximo tolerado pelos animais. Desta forma, os valores hemodinâmicos regularmente registrados foram a pressão arterial sistólica, pressão sistólica de VD, pressão do TP distalmente à bandagem, gradiente VD-TP e razão de pressão VD/VE, sempre antes e após a insuflação do dispositivo.

3.6. Estudo Ecocardiográfico

Todos os animais foram submetidos à avaliação ecocardiográfica pelo mesmo especialista, para reduzir a variabilidade inter-observador. O exame foi realizado antes do início do protocolo, assim como diariamente pós-insuflação do dispositivo, para avaliar o processo de aquisição de massa muscular do VD dos todos os grupos estimulados. Os animais do grupo controle foram também avaliados uma única vez, antes de serem mortos. Os animais permaneceram acordados e em decúbito esternal durante os exames (Figura 11).



Figura 11. O animal permaneceu acordado e em decúbito esternal durante o ecocardiograma.

Foram utilizados transdutores de 7,5 MHz para a obtenção das imagens e de 2.5 MHz para análise dos fluxos. As espessuras do septo interventricular e parede posterior do VE foram medidas no modo M, no final da diástole, por meio do corte paraesternal transverso, na altura dos músculos papilares.

O resultado da espessura da parede livre do VD representa a média das três medidas obtidas em cada exame. Os volumes sistólico final (**VSF**) e diastólico final (**VDF**) do ventrículo direito foram obtidos através da fórmula área x comprimento, no corte longitudinal quatro câmaras. Neste método, para o cálculo da área, procede-se a planimetria de todo o endocárdio ventricular direito, indo de um extremo a outro do anel da valva tricúspide. O comprimento é medido do ápice até o ponto que intercepte uma linha imaginária que ligue os dois lados do anel valvar tricúspide. Estes parâmetros são mensurados no final da diástole e da sístole. A eficiência hemodinâmica foi avaliada através da fração de ejeção do VD (**FEVD**), que foi obtida a partir da diferença dos volumes assim medidos, conforme a fórmula proposta por Pontes et al⁷⁶.

$$\mathbf{FEVD = (VDF - VSF) \times VDF^{-1}}$$

3.7. Pesagem das Massas Cardíacas

Após o encerramento do protocolo de cada grupo, o animal foi morto para ressecção do coração. Antes da indução anestésica, foram medidas as pressões do VD, TP e aorta. Após anestesia geral, foi realizada toracotomia esquerda sobre a incisão prévia, para exposição do coração. Foram desfeitas as bridas e dissecadas as veias cavas superior, inferior e grandes artérias. Após aprofundamento do plano anestésico, foi administrada heparina (50 mg EV) e, a seguir, foi administrado cloreto de potássio para promover a parada cardíaca. O coração foi então ressecado. A gordura epicárdica foi cuidadosamente ressecada e as paredes ventriculares e septal separadas, de acordo com a técnica de FULTON et al.⁷⁷ A aorta e TP foram ressecados no plano das valvas átrio-ventriculares, e identificados. A parede livre do VD foi separada do septo interventricular, cortando-a paralelo ao trajeto das artérias interventricular anterior e posterior. O mesmo procedimento foi realizado para separação da parede livre do VE da parede septal. A seguir, o VD, VE, septo interventricular e átrios foram pesados em balança digital (METTLER AE-200, Mettler-Toledo AG, Greifensee, Suíça). Devido à variação de peso dos animais, as medidas foram normalizadas através da indexação de peso das massas musculares cardíacas pelo respectivo peso corporal do animal, conforme sugestão de BISHOP & COLE⁴. Os pesos indexados foram expressos em g/kg. Os animais do grupo controle também foram submetidos ao mesmo protocolo de ressecção do coração e pesagem das peças.

3.8. Conteúdo de Água dos Tecidos

Foram colhidas amostras de cada uma das paredes cardíacas para avaliação de conteúdo de água (**CA**). O peso inicial (**Pi**) de cada amostra foi obtido e as amostras foram então acondicionadas em frascos apropriados, fechados com papel filtro e devidamente identificados. Foram então mantidos na estufa (temperatura de 55-60° C), por cerca de 70 horas para desidratação. Após este período, cada amostra foi novamente pesada para se obter o peso seco (**Ps**). O percentual do conteúdo de água foi então obtido através da seguinte fórmula, assumindo que a distribuição de água foi homogênea no septo e nos ventrículos:

$$\mathbf{CA\ (\%)} = 100 - (\mathbf{Ps} \times \mathbf{Pi}^{-1} \times 100)$$

O conteúdo de água das massas musculares cardíacas dos grupos foi comparado ao do grupo controle, com o fim de se esclarecer se o ganho de peso do VD dos grupos de estudo estaria associado à edema miocárdico ou ganho de massa muscular.

3.9. Análise Estatística

A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações de variáveis como pressão arterial sistólica sistêmica, gradiente pressórico VD-TP, razão de pressões VD/VE, espessura das paredes do VE, VD e Septo, fração de ejeção do VD, volume diastólico final do VD, razão volume/massa do VD foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA) de um fator, considerado o Tempo (0, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 e 96 horas). Os valores de peso corporal, os pesos das massas do VD, VE e Septo e os conteúdos de água do VD, VE e Septo também foram comparados entre os grupos por meio de ANOVA de um fator. Para a análise de variância, atingindo o nível de significância estabelecido, foi realizado pós-teste de comparação múltiplas de Bonferroni. Os valores estão apresentados na forma de média \pm desvio padrão (DP). Para todos os casos, o nível de significância utilizado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas através dos softwares utilizando o programa GraphPad Prism v.4 (San Diego, CA - EUA) e ESTATISTICA v.6 (Tulsa, OK - EUA).

Resultados

4. Resultados

Todos os animais completaram o protocolo de seu grupo específico. Em nenhum deles, foi observada migração ou rotura do dispositivo de bandagem ajustável. Não foi observada diferença estatística entre o peso corporal dos animais nos diversos grupos (tabela 1).

Tabela 1. Peso corporal dos animais dos grupos controle e de estudo (Kg).

GRUPOS	PESO (Kg)
CONTROLE	7,60 ± 2,02
24	9,80 ± 1,06
48	9,90 ± 1,87
72	8,76 ± 1,17
96	8,13 ± 0,75

n = 7, Valores = Média ± Desvio Padrão, p=0,65

4.1. Medidas Hemodinâmicas

4.1.1. Pressão Arterial Sistólica

A tabela 2 mostra o comportamento da média da pressão arterial sistólica de cada grupo ao longo do protocolo. Considerando-se todos os grupos juntos, as médias das pressões de todos os animais, em cada momento, foram tratadas por análise de variância (ANOVA) de um fator e demonstradas na tabela 3. Foram observadas diferenças significativas nos valores de pressão sistêmica para os instantes 24 horas ($82,46 \text{ mm Hg} \pm 13,75 \text{ mm Hg}$) e 48 horas ($81,29 \text{ mm Hg} \pm 12,02 \text{ mm Hg}$), quando comparadas com o instante 96 horas ($100,00 \text{ mm Hg} \pm 7,05 \text{ mm Hg}$). As pressões descritas foram medidas com o dispositivo de bandagem desinsuflado.

Tabela 2. Pressão arterial sistólica sistêmica (mm Hg) dos grupos de estudo, medida pelo cateter vascular posicionado na aorta torácica.

	Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
Grupo 24	$94,43 \pm 22,56$	$86,71 \pm 19,35$			
Grupo 48	$80,43 \pm 12,46$	$74,00 \pm 10,68$	$73,86 \pm 10,62$		
Grupo 72	$84,29 \pm 9,46$	$75,29 \pm 9,69$	$76,86 \pm 9,30$	$75,43 \pm 6,95$	
Grupo 96	$96,00 \pm 5,74$	$91,43 \pm 2,99$	$93,14 \pm 5,58$	$91,29 \pm 4,03$	$100,00 \pm 7,05$

n = 7, Valores (mm Hg) = média \pm desvio padrão

Tabela 3. Pressão arterial sistólica sistêmica (mm Hg) ao longo do período de acompanhamento, considerados todos os grupos juntos, medida pelo cateter vascular posicionado na aorta torácica.

	Basal (N=28)	24 horas (N=28)	48 horas (N=21)	72 horas (N=14)	96 horas (N=7)
PAS	88,79 ± 14,83	82,46 ± 13,75 *	81,29 ± 12,02 *	83,36 ± 9,87	100,00 ± 7,05

Valores (mm Hg) = média ± desvio padrão, * = p < 0,05 comparado ao instante 96 horas
PAS = pressão arterial sistólica

4.1.2. Gradiente Ventrículo Direito-Tronco Pulmonar (VD-TP)

Foi observado padrão de intermitência para o gradiente pressórico VD-TP, com valores de pico progressivamente maiores ao longo das 96 horas de estudo (figura 12 e tabelas 4 e 5). Este comportamento de intermitência do gradiente VD-TP foi ocasionado pela insuflação e desinsuflação do dispositivo de bandagem em ciclos de 12 horas. Conforme esperado, o gradiente pressórico VD-TP apresentou elevações significativas nos instantes 0, 24, 48 e 72 horas em relação aos valores encontrados na situação Basal (tabela 5). Entretanto, observamos que as medidas dos instantes 84 e 96 horas estavam significativamente aumentadas em relação ao instante Basal (p<0,05), apesar dos animais deste grupo estarem no período de descanso, com dispositivo de bandagem desinsuflado. A avaliação dos valores basais do gradiente VD-TP não mostrou diferença estatística entre os grupos estudados (p=0,056).

Tabela 4. Gradientes de pressão desenvolvidos pelo VD (mm Hg) dos grupos de estudo, calculados através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres do ventrículo direito e tronco pulmonar.

Grupo	Basal*	0	12*	24	36*	48	60*	72	84*	96*
24	3,29±2,36	33,29 ±7,54	3,29±3,55	3,43 ±2,07*						
48	3,00±2,89	33,43±9,48	1,43±1,81	43,00±7,11	4,29±3,68	6,00±4,04*				
72	2,57±1,90	35,29±8,01	2,71±2,93	40,86±6,67	7,00±3,79	38,29±16,60	7,29±5,22	9,86±7,45*		
96	9,57±9,45	44,29±11,13	14,43±9,85	53,29±11,46	13,57±8,16	72,00±15,17	19,71±6,07	80,00±12,99	19,29±5,71	20,43±13,93

n = 7, Valores (mm Hg) = média ± desvio padrão
 p=0,056 entre grupos no momento Basal
 * Dispositivo de bandagem desinsuflado

Tabela 5. Gradiente de pressão desenvolvido pelo VD (mm Hg) ao longo do protocolo, calculados através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres do ventrículo direito e tronco pulmonar.

Basal	0	12	24	36	48	60	72	84	96
(N=28)	(N=28)	(N=28)	(N=21)	(N=21)	(N=14)	(N=14)	(N=7)	(N=7)	(N=7)
4,6±5,7	36,6±9,8*	5,5±7,4	46,0±10,2*	8,3±6,7	55,1±23,2*	13,5±8,4	80,0±13,0*	19,3±5,7*	20,4±13,9*

Valores (mm Hg) = média ± desvio padrão
 * = p < 0,05 comparado com o instante Basal

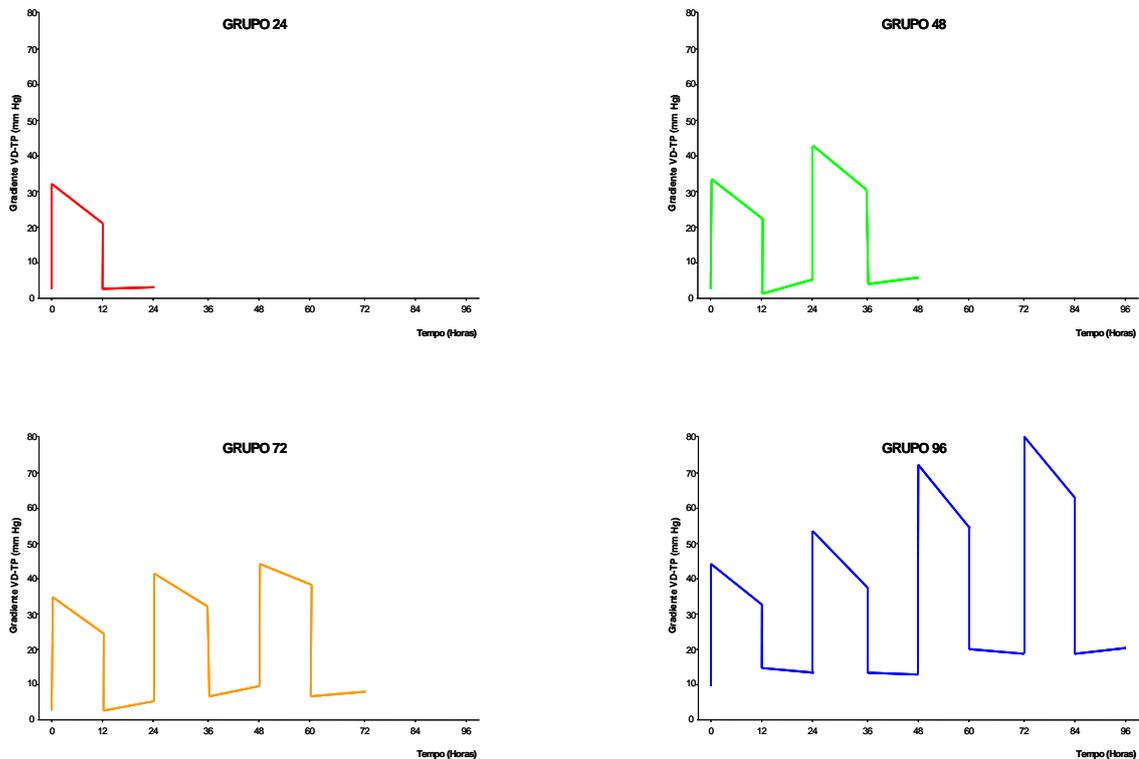


Figura 12. Diagrama demonstrativo da intermitência da sobrecarga sistólica do VD nos quatro grupos de estudo.

A figura 12 mostra o padrão de intermitência da sobrecarga sistólica do VD nos quatro grupos (12 horas de sobrecarga sistólica alternadas com 12 horas de descanso). Foi observada uma pequena queda do gradiente durante as 12 horas de sobrecarga sistólica do VD, atribuída à passagem de pequeno resíduo de ar contido no sistema da bandagem (permeabilidade do ar através do silicone) e à disfunção ventricular transitória. O descenso médio do gradiente VD-TP nos períodos de 12 horas de sobrecarga foi de $16,3 \% \pm 5,9\%$ da área total de sobrecarga, representada pela área da figura geométrica delimitada pelos eixos do tempo e gradiente produzido.

4.1.3. Razão de Pressões Ventrículo Direito/Ventrículo Esquerdo

As razões de pressões VD/VE dos grupos de estudo estão demonstradas na figura 13 e nas tabelas 6 e 7. A tabela 6 mostra as médias das razões VD/VE de todos os grupos de estudo ao longo do protocolo. As medidas de todos os animais, tomadas por momentos estão apresentadas em médias na tabela 7. As razões de pressões VD/VE estavam significativamente elevadas durante todos os períodos de sobrecarga sistólica do VD em relação aos valores encontrados na situação basal ($p=0,0001$). Paradoxalmente, as médias dos instantes 60, 84 e 96 horas, momentos nos quais os dispositivos de bandagem encontravam-se desinsuflados, também estavam significativamente elevadas em relação aos valores basais ($p<0,05$). Esperava-se o retorno dos valores destes momentos aos similares das médias basais.

Tabela 6. Razão de pressões VD/VE (mm Hg) dos grupos de estudo, ao longo do protocolo.

Grupo	Basal*	0	12*	24	36*	48	60*	72	84*	96*
24	0,28±0,05	0,61±0,08	0,30±0,08	0,30±0,06*						
48	0,24±0,05	0,65±0,11	0,25±0,05	0,77±0,06	0,29±0,05	0,27±0,06*				
72	0,24±0,06	0,65±0,10	0,24±0,04	0,78±0,08	0,30±0,03	0,77±0,06	0,34±0,07	0,36±0,13*		
96	0,36±0,08	0,73±0,09	0,39±0,06	0,86±0,18	0,36±0,06	1,01±0,15	0,45±0,06	1,10±0,15	0,44±0,08	0,48±0,11

n = 7, Valores = média ± desvio padrão

* Dispositivo de bandagem desinsuflado

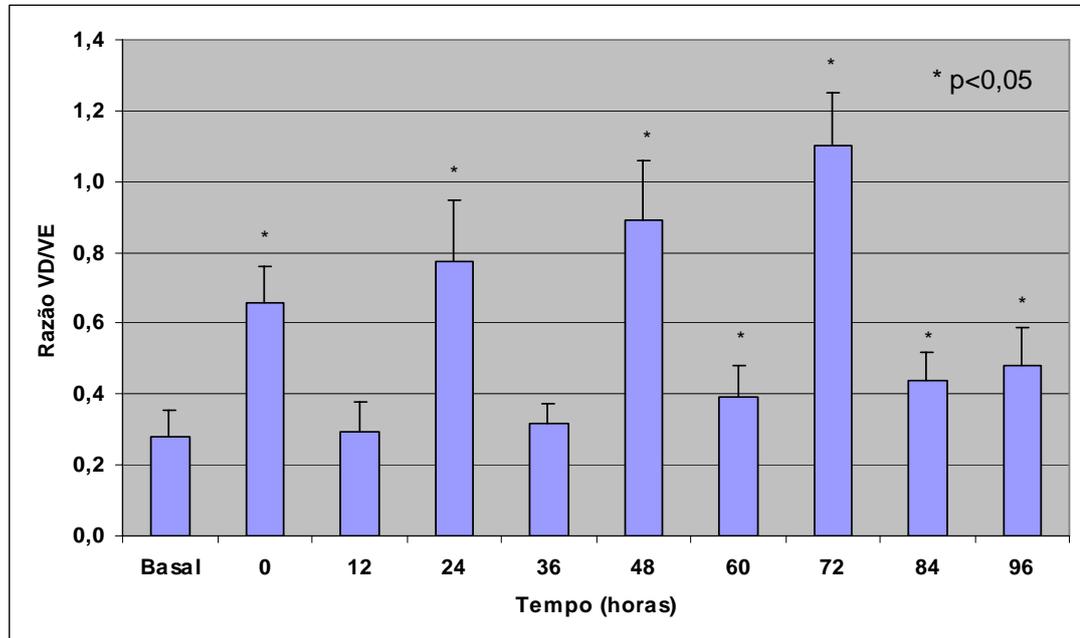


Figura 13. Razão de pressão VD/VE nos quatro grupos de estudo. Notar a intermitência da razão a cada período de 12 horas. Valores = Média ± Desvio Padrão.
* $p < 0,05$ vs. Basal.

Tabela 7. Média da razão de pressão VD/VE de todos os animais ao longo do período de estudo, medida pelos cateteres posicionados no VD e na aorta torácica

Basal	0	12	24	36	48	60	72	84	96
(N=28)	(N=28)	(N=28)	(N=21)	(N=21)	(N=14)	(N=14)	(N=7)	(N=7)	(N=7)
0,28±0,07	0,66±0,10*	0,29±0,08	0,80±0,12*	0,32±0,06	0,89±0,17*	0,39±0,09*	1,10±0,15*	0,44±0,08*	0,48±0,11*

* $p < 0,05$ para períodos de sobrecarga sistólica em relação ao Basal
Valores = média ± desvio padrão

4.2. Achados Ecocardiográficos

4.2.1. Evolução da Espessura do Ventrículo Esquerdo

A parede do VE não apresentou alterações de espessura ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente do VD, nos quatro grupos de estudo (tabela 8).

Tabela 8. Evolução da espessura da parede livre de VE (mm) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.

Grupos	Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
24	4,30±0,49	4,30±0,49			
48	4,20±0,42	4,20±0,42	4,20±0,42		
72	4,30±0,49	4,30±0,49	4,30±0,49	4,30±0,49	
96	5,00±0,00	5,00±0,00	5,00±0,00	5,00±0,00	5,00±0,00

n = 7, Valores = média ± desvio padrão

4.2.2. Evolução da Espessura do Septo Interventricular

O septo ventricular não apresentou alterações de espessura ao longo do protocolo (Tabela 9).

Tabela 9. Evolução da espessura da parede do septo ventricular (mm) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.

Grupos	Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
24	4,30±0,49	4,30±0,49			
48	4,20±0,42	4,20±0,42	4,20±0,42		
72	4,30±0,49	4,30±0,49	4,30±0,49	4,30±0,49	
96	4,90±0,38	4,90±0,38	4,90±0,38	4,90±0,38	4,90±0,38

n = 7, Valores = média ± desvio padrão

4.2.3. Evolução da Espessura do Ventrículo Direito

A tabela 10 mostra a espessura da parede do VD dos grupos de estudo ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente. No grupo 96, houve um aumento significativo da espessura desta parede a partir do momento 48 horas, enquanto que no grupo 72, o aumento significativo ocorreu no dia do sacrifício (72 horas), ambos os grupos comparados aos seus momentos basais. A tabela 11 mostra as médias da espessura de VD, considerando-se todos os animais dos diversos grupos para cada momento. Dispostos desta forma, observou-se um aumento significativo deste

parâmetro 48 horas após o início da sobrecarga intermitente, atingindo níveis semelhantes à espessura de VE entre 48 e 72 horas de treinamento ($p < 0,05$).

Tabela 10. Evolução da espessura da parede do VD (mm) dos grupos de estudo ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.

	Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
Grupo 24	2,90±0,38	3,00±0,00			
Grupo 48	3,00±0,08	3,10±0,15	3,20±0,25		
Grupo 72	2,90±0,18	3,10±0,34	3,70±0,52	4,60±0,42	
Grupo 96	2,70±0,49	2,90±0,69	4,10±0,93	5,30±0,76	6,30±1,38

n = 7, Valores (mm) = média ± desvio padrão

Tabela 11. Evolução da espessura de VD (mm) de todos os animais dos diversos grupos ao longo do protocolo de estudo, medida pelo ecocardiograma.

Basal (N=28)	24 horas (N=28)	48 horas (N=21)	72 horas (N=14)	96 horas (N=7)
3,45±0,95	3,56±0,82	4,20±0,63*	4,79±0,80*	6,29±1,38*

Valores (mm) = média ± desvio padrão, * $p < 0,05$ em relação à situação Basal.

O gráfico na figura 14 mostra o aumento gradativo da espessura do VD a partir do momento 48 horas, quando os animais foram analisados conjuntamente em relação instante basal ($p < 0,0001$).

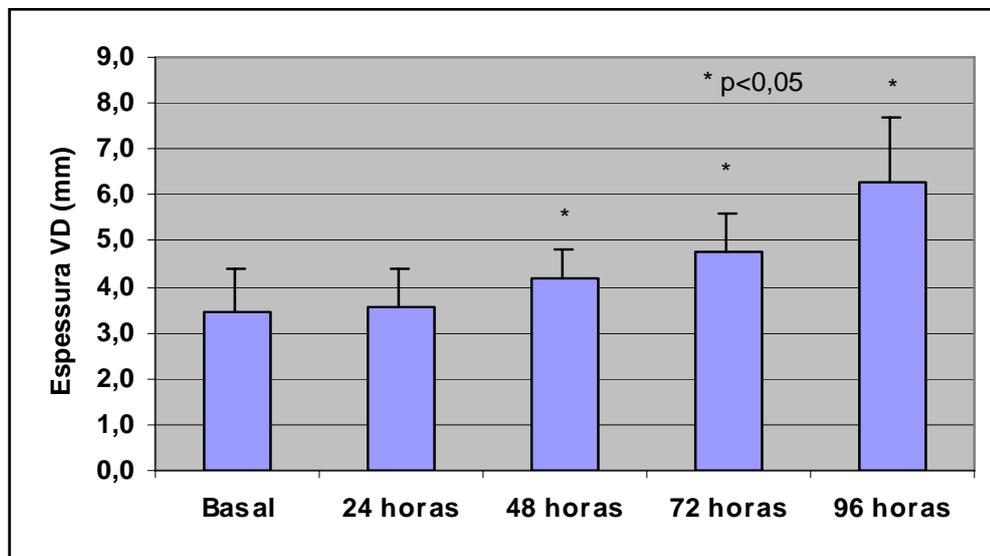


Figura 14. A espessura da parede do VD apresentou aumento significativo a partir do momento 48 horas ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente imposta ao VD nos quatro grupos de estudo. n = 28 (Basal e 24 horas); n = 21 (48 horas); n = 14 (72 horas); n = 7 (96 horas). Valores (mm) = Média ± Desvio Padrão. * = p<0,05 vs. Basal.

4.2.4. Fração de Ejeção de Ventrículo Direito

Na tabela 12, observamos a fração de ejeção do VD dos Grupos ao longo do tempo. Os animais dos Grupos 48 e 72 apresentaram uma queda importante da fração de ejeção após 24 horas de treinamento com recuperação já com 48 horas. Na tabela 13, todos os animais dos diversos momentos foram agrupados por tempo de sobrecarga sistólica, ao longo do protocolo. A análise de variância (ANOVA) de um fator mostrou que a fração de ejeção do VD estava significativamente reduzida no instante 24 horas, recuperando-se nos períodos seguintes de avaliação do protocolo de estudo.

Tabela 12. Evolução da fração de ejeção do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.

Grupo	Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
24	0,66±0,06	0,66±0,18			
48	0,62±0,04	0,37±0,09	0,59±0,10		
72	0,66±0,06	0,42±0,18	0,63±0,08	0,65±0,14	
96	0,75±0,09	0,62±0,23	0,74±0,08	0,80±0,05	0,82±0,04

n = 7, Valores = média ± desvio padrão

Tabela 13. Média da fração de ejeção do VD de todos os animais dos diversos grupos ao longo do protocolo de estudo, medida pelo ecocardiograma.

Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
(N=28)	(N=28)	(N=21)	(N=14)	(N=7)
0,68±0,08	0,52±0,21*	0,66±0,10	0,73±0,13	0,82±0,04

Valores = média ± desvio padrão, *p=0,001 comparado com basal

A figura 15 traz a evolução da fração de ejeção do VD de todos os animais agrupados por tempo de sobrecarga sistólica, ao longo do protocolo. Houve uma queda significativa deste parâmetro 24 horas após o início da sobrecarga sistólica intermitente, em relação ao momento basal ($p=0,0001$), recuperando-se significativamente nos momentos seguintes (48, 72 e 96 horas).

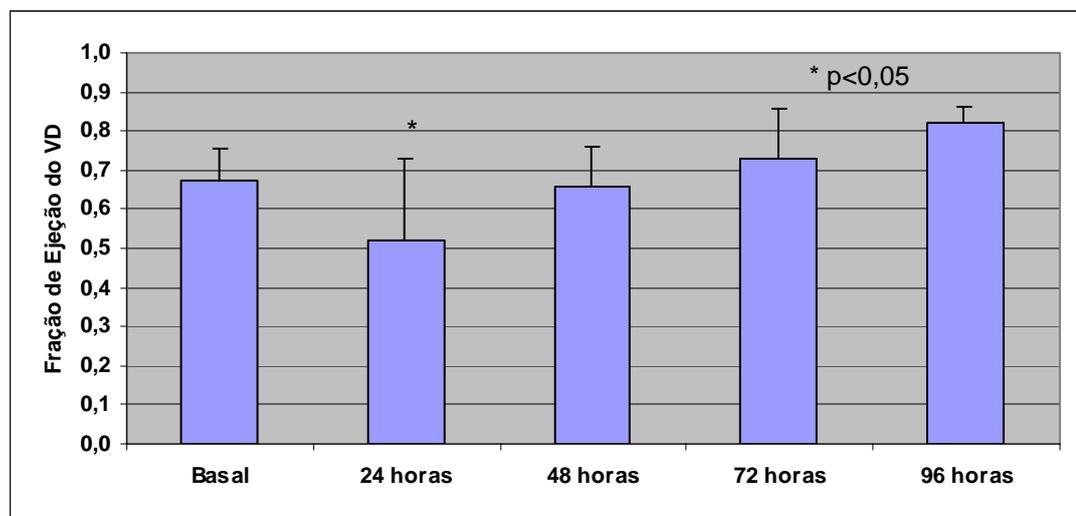


Figura 15. Evolução da fração de ejeção do VD de todos os animais, agrupados por tempo de sobrecarga sistólica. Houve uma queda significativa da fração de ejeção ($p < 0,0001$) durante o momento 24 horas em relação ao momento precedente (Basal), recuperando-se significativamente nos momentos seguintes (48, 72 e 96 horas). $n = 28$ (Basal e 24 horas); $n = 21$ (48 horas); $n = 14$ (72 horas); $n = 7$ (96 horas). Valores = Média \pm DP. * $p < 0,05$ vs. Basal.

4.2.5 Volume Diastólico Final de Ventrículo Direito

A sobrecarga sistólica intermitente do VD promoveu um aumento de $229,5\% \pm 133,4\%$ no volume diastólico final do VD durante o momento 24 horas em relação ao momento basal ($p = 0,0001$), conforme mostra a figura 16 e tabela 14. Após 48 horas de sobrecarga sistólica, houve recuperação deste parâmetro, atingindo, ao final do protocolo, o valor de $81,9\% \pm 30,4\%$ do volume diastólico final basal do VD.

Tabela 14. Média da variação percentual do volume diastólico final do VD ($\Delta\%$) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.

Pré-Op (N=28)	24 horas (N=28)	48 horas (N=21)	72 horas (N=14)	96 horas (N=7)
100,0 \pm 58,6	229,5 \pm 133,4*	154,6 \pm 102,3	120,6 \pm 73,4	81,9 \pm 30,4

Valores (%) = média \pm desvio padrão, * p=0,001 comparado com Pré-Op.

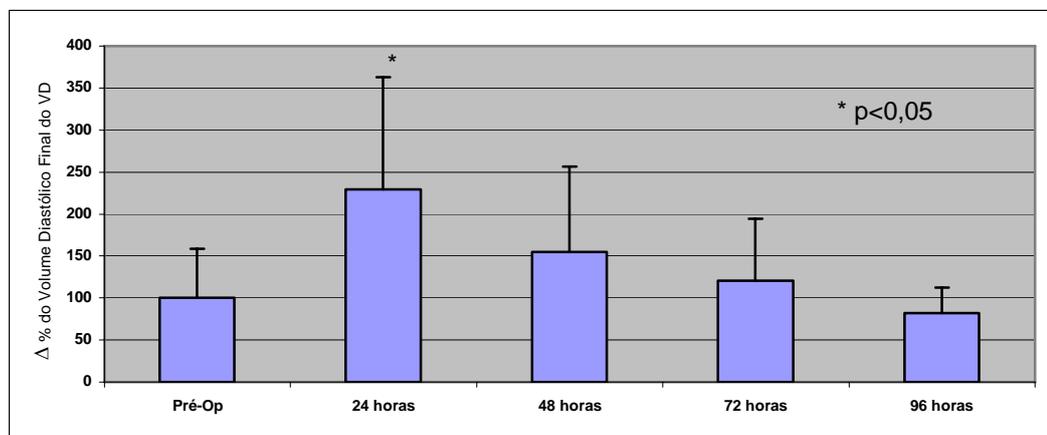


Figura 16. Evolução da variação percentual do volume diastólico final do VD ($\Delta\%$) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando dilatação importante do VD no momento 24 horas.

Valores ($\Delta\%$) = Média \pm Desvio Padrão.

n = 28 (Pré-operatório e 24 horas); n = 21 (48 horas); n = 14 (72 horas); n = 7 (96 horas). * p<0,05 vs. Pré-Op.

4.3. Pesagem das Massas Cardíacas

A tabela 15 mostra os dados de peso das massas cardíacas dos grupos de estudo e controle, em valores indexados para o peso corporal dos animais. A interpretação gráfica destes valores encontra-se na figura 17. A massa do VD apresentou aumento significativo no grupo 96 ($1,76 \text{ g/kg} \pm 0,52 \text{ g/kg}$), em relação aos grupos Controle, 24, 48, 72 horas ($p = 0,0001$). A massa do septo interventricular também apresentou aumento significativo no momento 96 horas ($1,44 \text{ g/kg} \pm 0,25 \text{ g/kg}$), quando comparada com os outros momentos ($p < 0,01$). A massa do VE indexada pelo peso corporal não foi diferente entre os grupos ($p = 0,14$).

Tabela 15. Massa do VD, VE e septo interventricular dos grupos de estudo e controle, indexadas para o peso corporal dos animais (g/kg).

GRUPOS	VE	Septo	VD
CONTROLE	1,57±0,23	1,05±0,23	0,86±0,17
24	1,45±0,14	1,02±0,15	0,96±0,12
48	1,47±0,14	1,05±0,08	1,00±0,11
72	1,59±0,19	1,14±0,17	1,09±0,25
96	1,71±0,28	1,44±0,25*	1,76±0,52*

n = 7, Valores = Média ± Desvio Padrão,

* $p < 0,01$ quando comparado com os demais grupos

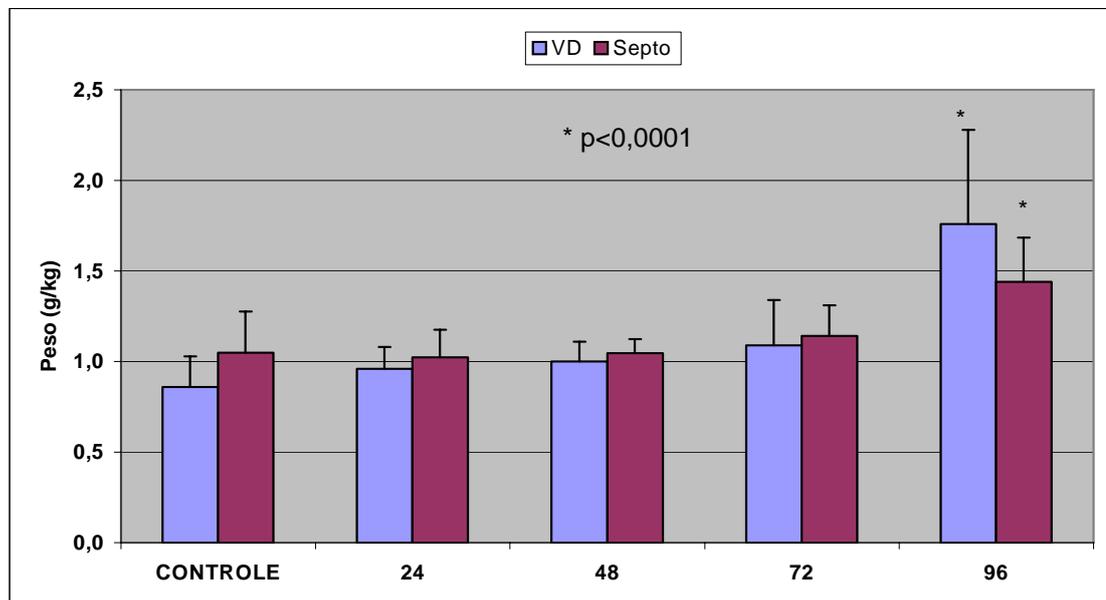


Figura 17. Massas do VD e do Septo (indexada para o peso corporal) avaliadas ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando aumento significativo de ambas as massas no momento 96 horas ($p < 0,0001$). $n = 7$, Valores = Média \pm Desvio Padrão.

A média diária de aumento da massa do VD foi de $21,57\% \pm 26,78\%$, com um ganho de $104,65\%$ desta massa no grupo 96 em relação ao grupo controle. A taxa de aumento de massa muscular do VD para todo o período de sobrecarga sistólica intermitente foi de $0,084 \text{ g/h} \pm 0,035 \text{ g/h}$. O ganho diário de massa muscular do VD, indexada pelo peso corporal, atingiu um pico no grupo de 96 horas (Figura 18).

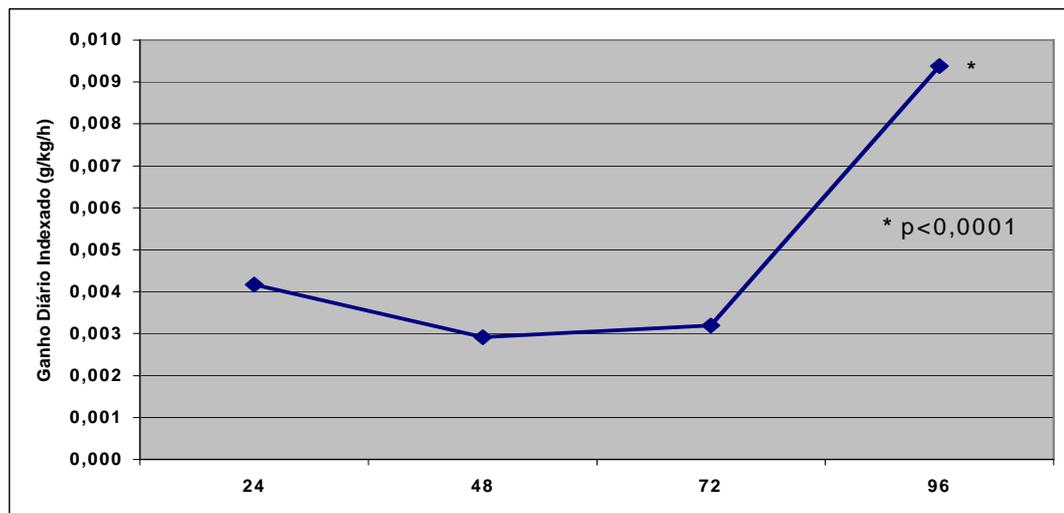


Figura 18. Evolução do ganho diário de massa muscular do VD (indexada para o peso corporal) ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando aumento significativo no momento 96 horas ($p < 0,0001$).
 $n = 7$; Valores (g/kg/h) = Média \pm Desvio Padrão; * $p < 0,05$

4.4. Avaliação Morfo-Funcional

4.4.1. Relação Volume/Massa do Ventrículo Direito

A figura 19 e as tabelas 16 e 17 mostram a relação volume pela massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente do VD. Observou-se aumento significativo nas primeiras 48 horas do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente em relação ao momento 96 horas ($p = 0,0056$), com tendência de menor relação volume / massa no grupo 96 horas, quando comparado ao grupo Controle.

Tabela 16. Evolução da relação Volume / Massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medida pelo ecocardiograma.

Grupo	Basal	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
24	103,7±33,3	130,7±52,1			
48	274,3±149,8	426,1±242,5	327,8±197,7		
72	218,3±117,1	368,4±213,3	258,5±87,3	185,9±67,3	
96	91,6±25,6	154,9±87,3	71,2±20,3	64,9±38,4	53,4±19,9

n = 7, Valores (ml/g) = média ± desvio padrão

Tabela 17. Média da relação Volume / Massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, medidas pelo ecocardiograma (volume) e pela pesagem das massas cardíacas, considerando-se todos os grupos para cada momento do protocolo.

Controle	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
2,28 ± 0,84	6,92 ± 6,42	9,15 ± 6,15 *	6,71 ± 3,02	1,11 ± 0,63*

n = 7, Valores (ml/g) = média ± desvio padrão, * p<0,05 comparado com Controle; † p<0,05 comparado com 48 horas.

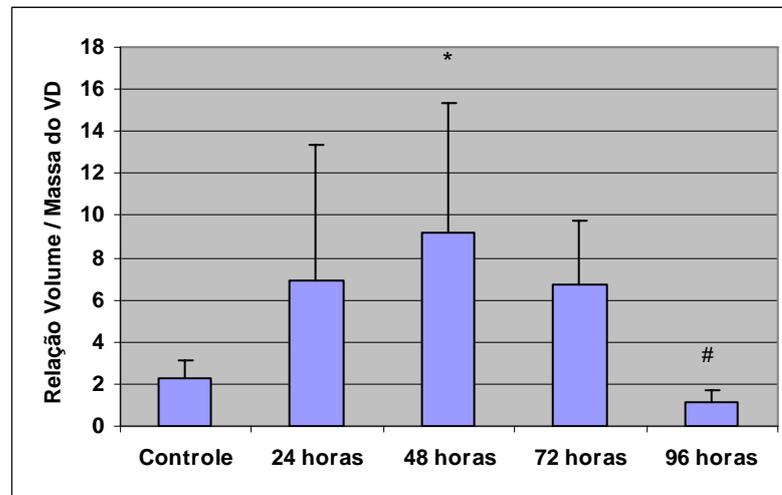


Figura 19. Evolução da relação volume/massa do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente, mostrando aumento significativo no momento 48 horas. N = 7. Valores (ml/g/kg) = Média ± Desvio Padrão. * p < 0,05 vs. Controle; # p < 0,05 vs. 48 horas.

4.4.2. Tensão de Parede de Ventrículo Direito

Conforme sugerido por Boutin et al.⁷⁸, a sobrecarga miocárdica é melhor avaliada pela tensão na parede miocárdica, que é proporcional ao produto da pressão intra-cavitária do VD pela relação volume / massa do VD. A figura 20 mostra a interpretação gráfica da tensão de parede do VD, durante o período de sobrecarga sistólica (manguito insuflado). Ela mostrou-se significativamente elevada no grupo 48 horas, quando comparado ao grupo 24 horas (p=0,003).

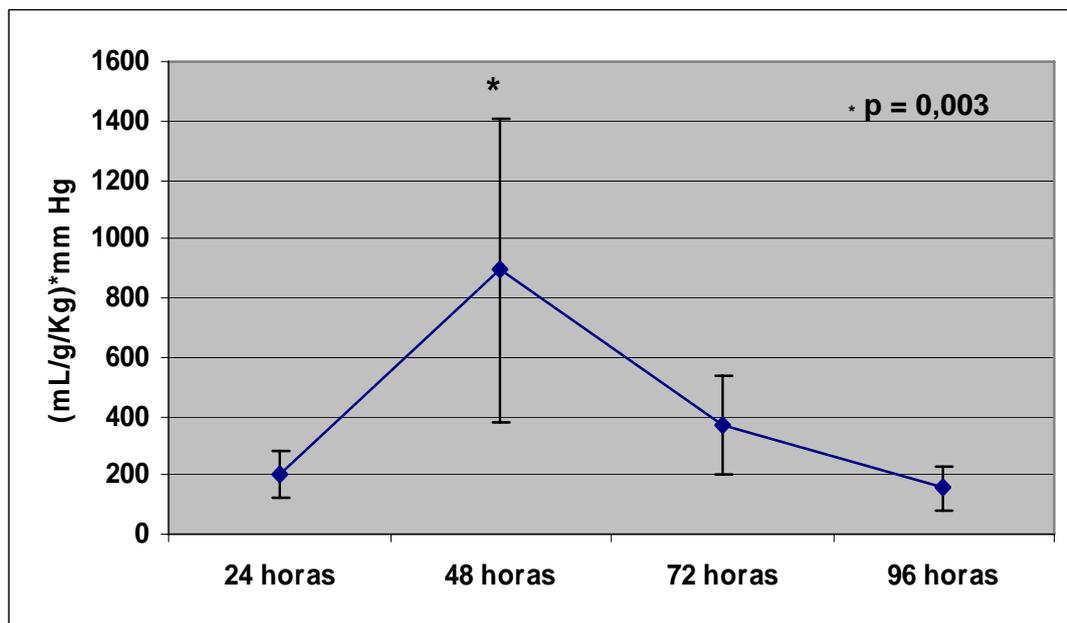


Figura 20. Gráfico da tensão de parede do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica intermitente.
Valores (mmHg.ml/g/kg) = Média \pm Desvio Padrão; * p=0,003

4.5. Conteúdo de Água do Miocárdio

A tabela 18 mostra os valores percentuais do conteúdo de água das massas musculares de VD, VE e Septo dos grupos de estudo e controle. Foi encontrado um pequeno, porém significativo aumento no conteúdo de água nas massas musculares do VD ($p=0,0144$) e Septo ($p=0,0029$) para o grupo 72 horas, quando comparado aos grupos 24 horas e controle, respectivamente, conforme demonstrado graficamente na Figura 21.

É importante notar que as massas do VD e do septo interventricular do grupo 96 horas, que apresentaram ganho significativo de peso, não

apresentaram variação significativa do conteúdo de água em relação ao grupo controle.

Tabela 18. Conteúdo de água (%) das massas musculares dos grupos de estudo e controle.

GRUPOS	VD	VE	Septo
CONTROLE	81,1±2,8	79,5±1,9	79,6±1,4
24	80,0±1,8	79,0±1,3	79,6±1,0
48	81,6±1,1	79,8±1,3	80,1±1,1
72	83,5±1,1†	80,6±2,3	82,6±2,7*
96	82,0±0,7	79,4±0,7	79,5±0,5
Valor de P	0,0144	0,4236	0,0029

n = 7, Valores = Média ± Desvio Padrão
 † p < 0,05 quando comparado com grupo 24 horas
 * p < 0,05 quando comparado com grupo Controle

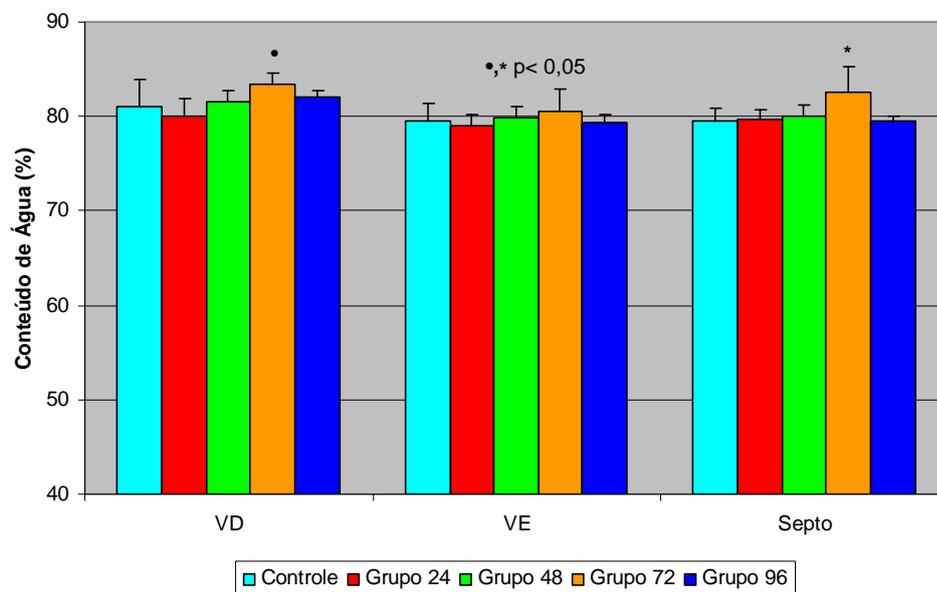


Figura 21. Conteúdo de água das massas musculares dos grupos de estudo e controle. n = 7, Valores (%) = Média ± Desvio Padrão;
 • p < 0,05 quando comparado com grupo 24 horas;
 * p < 0,05 quando comparado com grupo Controle.

Discussão

5. DISCUSSÃO

A partir dos anos 70, a correção anatômica através da técnica proposta por Jatene³² vem sendo considerada como o tratamento cirúrgico ideal para a TGA. Estudos sobre a evolução natural do VD como ventrículo sistêmico confirmam os benefícios da correção anatômica não apenas para pacientes previamente submetidos às técnicas de correção no plano atrial, como também para pacientes portadores de TCCGA. Paralelamente a estas considerações, observou-se que alguns pacientes com TGA não poderiam ser beneficiados pela correção anatômica, pois apresentavam ventrículos esquerdos hipodesenvolvidos pelo longo tempo de conexão com a baixa resistência vascular pulmonar. Estes pacientes, então, eram submetidos às correções cirúrgicas propostas por Senning ou Mustard, com manutenção do VD como ventrículo sistêmico e, desta forma, sujeitos à insuficiência cardíaca posteriormente, devido à disfunção ventricular.

A constatação dos benefícios em se restituir o ventrículo esquerdo como ventrículo sistêmico na TGA e TCCGA fez surgirem os programas de treinamento ventricular. Em 1977, Yacoub et al³³ descreveram a possibilidade de se preparar o ventrículo esquerdo desadaptado através da produção de uma sobrecarga por bandagem do TP para, desta forma, hipertrofiar o ventrículo para posterior cirurgia de Jatene. No entanto,

naquele protocolo, além da significativa mortalidade precoce, os pacientes aguardavam meses para a cirurgia definitiva, o que favorecia ao aparecimento de alterações estruturais, como insuficiência aórtica e estenose supralvar pulmonar, além dos efeitos nocivos da hipoxemia crônica, disfunção ventricular tempo-dependente e risco de infecções.⁷⁹⁻⁸³

Em muitos casos, também observou-se a necessidade de realização de uma anastomose sistêmico-pulmonar para corrigir o hipofluxo agudo causado pela bandagem fixa. Como se observou, o longo período para o preparo ventricular não era isento de complicações e parecia uma adversidade a ser superada.

Estudos de biologia molecular da hipertrofia miocárdica^{53,58,84} demonstraram que diversos mecanismos estão envolvidos na indução da síntese protéica, para promover a adaptação do miocárdio a um novo sistema de pressão. Estes mecanismos adaptativos já se iniciam com poucos minutos de sobrecarga. Isto nos faz acreditar que poucos dias de um adequado protocolo de sobrecarga possa ser suficiente para um preparo do ventrículo subpulmonar eficiente.

Baseados nesses conceitos de biologia molecular, Jonas et al³¹, do grupo do Children's Hospital de Boston, publicaram no final dos anos 80 estudo introduzindo o conceito do preparo rápido do ventrículo esquerdo. Naquela experiência, os autores realizaram treinamento ventricular por tempo médio de 9 dias, elevando, através da bandagem fixa do TP, a relação das pressões VE/VD de cerca de 0,5 no pré-operatório para cerca de 1,0 após a bandagem. Em 1994, Boutin et al⁷⁸, também do grupo de Boston, publicaram estudo prospectivo de 6 anos de experiência no preparo rápido ventricular, analisando 26 pacientes submetidos à cirurgia de Jatene

em dois estágios. Os autores observaram que o ganho de massa de VE já era significativo com 36 horas de estímulo, atingindo o auge com sete dias de preparo (aumento de 100%), sem maiores ganhos posteriores de massa. Entretanto, foi observada disfunção ventricular após 72 horas de estímulo da bandagem do TP e dilatação ventricular progressiva até o momento da correção anatômica.

A melhor forma de preparo do ventrículo subpulmonar para a correção anatômica da TGA ou TCCGA permanece uma incógnita. Diversos modelos experimentais de bandagem pulmonar ou aórtica descrevem índices de mortalidade de 30-50%⁸⁵⁻⁹⁰.

A disfunção ventricular causada pela sobrecarga aguda, na evolução tardia dos pacientes do grupo de Boston, foi cerca de 25%⁶⁰. Áreas de necrose e/ou fibrose foram descritas em estudos de preparo ventricular por bandagem fixa e contínua. Todas estas observações nos fazem compreender por que pacientes submetidos à cirurgia de Jatene primária apresentam melhores desempenhos em longo prazo em relação a pacientes submetidos a preparo prévio⁶⁰⁻⁶⁵.

A procura do programa de treinamento ventricular ideal permanece, onde o processo hipertrófico ventricular seja mais fisiológico e eficaz e com aceitáveis índices de morbidade e mortalidade. Na busca deste fim, surgem os dispositivos ajustáveis para bandagem gradual e reversível e programas de treinamento com períodos de recuperação muscular, baseados em princípios mais fisiológicos e já bastante estudados de condicionamento físico em atletas, como o avaliado no presente estudo.

5.1. Os Dispositivos Ajustáveis no Treinamento Ventricular

A idéia de dispositivos ajustáveis de constrição vascular é antiga, com relatos anteriores ao século XVIII²⁶. Um dos primeiros relatos do emprego de um dispositivo ajustável tipo manguito hidráulico para bandagem do TP foi a publicação de Bishop & Cole¹⁰, em 1969, com o objetivo de se produzir insuficiência cardíaca direita experimentalmente (Figura 22).



Figura 22. Dispositivo de Bishop & Cole, 1969

Somente em 1986, cerca de 10 anos após a proposta inicial de Yacoub, Solis et al²⁹ propuseram a utilização de um dispositivo ajustável para o preparo do ventrículo subpulmonar na TGA, de manipulação externa, que permita um ajuste gradual da pós-carga, com acréscimos ou decréscimos, de acordo com a resposta hemodinâmica do paciente. Assim, este seria o dispositivo ideal de bandagem do TP. Fundamentalmente, permitiria a indução da pós-carga após a cirurgia, com o paciente

recuperado, sob condições fisiológicas e, eventualmente, dispensaria a necessidade de criação de um shunt sistêmico-pulmonar. Deste embasamento lógico, surgiram diversos estudos analisando o desempenho destes dispositivos que, fundamentalmente, são representados pelos cateteres-balão^{86,87,88,89,90} (Figura 23) e os manguitos hidráulicos^{70,71,72,73}.

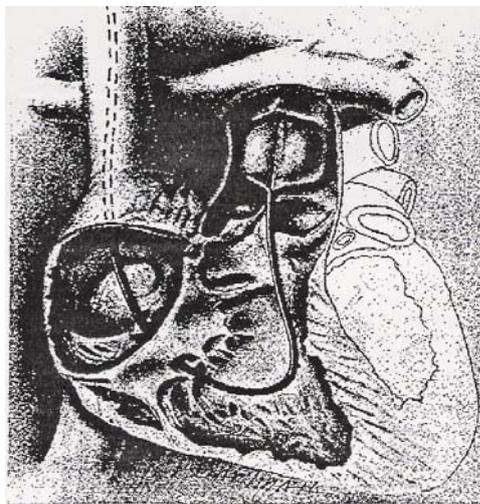


Figura 23. Cateter-balão na bandagem endovascular do tronco pulmonar

Em 1998, Assad et al¹¹ estudaram em cabritos a bandagem do TP, através de cateter balão introduzido cirurgicamente na via de saída do VD. Seis animais foram submetidos a uma sobrecarga gradual e progressiva. Os animais foram sacrificados com 2 a 3 semanas de treinamento. Com cerca de 6 a 10 dias, houve equalização, ao ecocardiograma, da espessura das paredes de VD e VE. Entretanto, uma avaliação evolutiva mais normatizada permanecia necessária.

Dias et al⁷⁰ publicaram estudo experimental de treinamento do ventrículo subpulmonar, com o objetivo de avaliar o desempenho de um

dispositivo do tipo manguito hidráulico (Figura 24), precursor daquele utilizado na presente tese. Os autores demonstraram a praticidade e eficácia do manguito hidráulico e do protocolo de treinamento contínuo e progressivo de 96 horas na indução rápida de hipertrofia ventricular. O VD apresentou um ganho de peso de 74% quando comparado ao grupo controle e uma hipertrofia importante da parede de VD.



Figura 24. Manguito hidráulico proposto por Dias et al.

Posteriormente, Canêo et al⁷² realizaram estudo experimental comparativo entre o cateter-balão e manguito hidráulico na indução da hipertrofia do VD, com o mesmo protocolo de treinamento de Dias et al. Os autores demonstraram que ambos os dispositivos foram eficazes em promover a hipertrofia rápida do VD durante 96 horas de treinamento, embora o dispositivo tipo manguito hidráulico tenha sido mais estável, permitindo a indução da sobrecarga proposta com maior regularidade. O cateter balão mostrou-se mais instável, com deslocamentos dentro do TP em alguns animais.

5.2. Treinamento Ventricular com Sobrecarga Intermitente

Parece lógico que, em qualquer forma de treinamento físico, sejam necessários períodos para descanso ou recuperação aeróbica muscular. Uma situação de exercício físico ininterrupto, principalmente partindo de uma sobrecarga aguda elevada, pode resultar em danos musculares variados, muitos somente detectados em seguimentos em longo prazo. Estudos de treinamento físico em atletas já demonstram que o comportamento muscular é peculiar, dependente do treinamento aplicado e de resposta individualizada, necessitando de um programa de treinamento particularizado para obtenção de uma adaptação mais fisiológica e, conseqüentemente, um desempenho muscular mais eficaz^{91,92,93,94,95}. Desta forma, o treinamento deve-se basear em princípios⁴⁵ (sobrecarga, especificidade, diferenças individuais, reversibilidade) e manipulado de acordo com variáveis⁹⁶ como a **freqüência** do treino, **intensidade** da carga utilizada, duração da **sessão** de treino e **volume**, isto é, número total de estímulos num dado programa de treinamento físico. O preparo do ventrículo subpulmonar desadaptado também é uma forma de treinamento para hipertrofia e ganho de massa muscular. Devemos, então, usar estes princípios já tão estudados do processo de treinamento e condicionamento de atletas para orientar os protocolos de preparo ventricular.

Atualmente, ainda buscamos a forma ideal para preparo do ventrículo subpulmonar. Os trabalhos de evolução tardia de pacientes submetidos aos diversos protocolos de bandagem contínua mostram graus

variáveis de disfunção ventricular associada ou não à dilatação e focos de necrose e/ou fibrose a longo prazo^{61,62,63,64,65}. Boutin et al⁶⁰, avaliando os pacientes submetidos ao preparo rápido do grupo de Boston, relataram uma incidência elevada de disfunção ventricular, cerca de 25% dos casos, atribuída à sobrecarga sistólica abrupta pela bandagem fixa. Em outro estudo do mesmo grupo, os autores demonstraram ainda a dilatação progressiva ventricular, mesmo quando ocorria melhora da disfunção⁸³.

Em 2005, Lebret et al⁶⁹ realizaram estudo comparativo de três formas de treinamento do ventrículo subpulmonar em ovelhas. No primeiro grupo, foram utilizadas bandagens fixas clássicas conforme método descrito por Mee⁹⁷. No segundo grupo, cinco animais foram submetidos ao mesmo procedimento. No entanto, com uma e três semanas de protocolo, foram reoperados para reajuste da bandagem, seguindo a mesma técnica. No terceiro grupo, foi utilizada bandagem através de dispositivo ajustável⁹⁸, para realizar dois períodos de uma hora de sobrecarga por dia. Todos os grupos permaneceram em treinamento por cinco semanas. Ao final do protocolo, os autores observaram hipertrofia significativa de VD nos três grupos, sem diferença estatística entre si. No entanto, foram observados focos de fibrose miocárdica em ambos os grupos de bandagem fixa contínua, o que não se observou no grupo intermitente.

Em 2006, Perrino et al⁹⁹ analisaram o processo de hipertrofia do VE em ratos submetidos a quatro formas de treinamento. Bandagem contínua da aorta, bandagem intermitente por dois períodos de 90 minutos por dia, treinamento por natação e treinamento por corrida, ambos também por dois

períodos de 90 minutos/dia. Todos os grupos permaneceram em treinamento por 04 semanas. Ao final dos protocolos, os autores observaram que o ganho de peso do VE do grupo intermitente foi equivalente aos grupos de correr e nadar. Uma resposta hipertrófica mais expressiva foi observada no grupo de bandagem contínua. No entanto, observou-se uma significativa deterioração da função miocárdica neste grupo na análise ecocardiográfica.

Rodriguez⁶⁷, em tese defendida em 2006, comparou a bandagem do TP intermitente versus contínua em cabritos jovens. Ambos os grupos apresentaram aumento importante da espessura e da massa de VD ao longo do protocolo, sendo maior e mais abrangente no grupo intermitente. Embora não tenha sido registrada disfunção miocárdica importante nos grupos, houve uma maior dilatação ventricular no grupo contínuo. É importante salientar que, se alguns estudos correlacionam sofrimento miocárdico com duração/tempo de sobrecarga, os animais do grupo intermitente foram submetidos a um tempo total de sobrecarga sistólica muito menor.

Abduch et al.^{100,101} analisaram a proliferação celular dos corações dos dois protocolos de bandagem do TP, estudados previamente por Rodriguez⁶⁷. Foi demonstrado que, durante o período de 96 horas de sobrecarga sistólica, ambos os tipos de bandagem (contínua e intermitente) promoveram a hipertrofia e hiperplasia dos miocardiócitos e induziram também à mitose das células do interstício e vasos, sem deposição de colágeno intersticial. Este estudo esclarece alguns dos mecanismos adaptativos do miocárdio submetido à sobrecarga sistólica pela bandagem do TP.

5.3. Protocolo do Estudo

Estudos prévios desta linha de pesquisa foram determinantes na definição de nosso protocolo de treinamento ventricular. Dias et al⁷⁰ demonstraram que o tempo de 96 horas foi adequado e suficiente para a indução de significativa hipertrofia de VD em cabritos jovens. Os critérios de indução da pós-carga utilizados pelos autores serviram também de referência para o estabelecimento do protocolo desta tese. Canêo et al⁷² demonstrou que o dispositivo de bandagem extravascular (tipo manguito hidráulico) é tão eficiente quanto o dispositivo endovascular (cateter-balão) em promover a hipertrofia ventricular. Entretanto, o dispositivo tipo manguito hidráulico foi o preferido por se mostrar mais estável e, conseqüentemente, mais seguro. O manguito utilizado no presente estudo, no entanto, foi uma evolução em relação ao avaliado inicialmente pelos autores. O novo dispositivo foi aperfeiçoado pela *SILIMED*, indústria que gentilmente cedeu os dispositivos para este estudo. Recentemente, Rodriguez⁶⁷ e Assad et al⁶⁸ demonstraram que o protocolo de sobrecarga sistólica intermitente foi mais eficiente que o protocolo de sobrecarga contínua. Outros estudos também já haviam demonstrado os benefícios da sobrecarga intermitente sobre a contínua, evidenciando menores danos miocárdicos^{69,105}. Uma questão que ainda não havia sido respondida está relacionada ao ritmo de ganho de massa muscular durante o protocolo estabelecido pela linha de pesquisa. A experiência acumulada em estudos anteriores direcionou o presente protocolo para a investigação temporal do ganho da massa muscular durante 96 horas de estudo. O treinamento intermitente, à princípio mais eficiente e menos deletério, foi, então, escolhido para uma avaliação evolutiva mais detalhada.

5.4. Parâmetros Hemodinâmicos

A queda da pressão arterial sistólica sistêmica dentro do limite de 10% estabelecido pelo protocolo, observada nos momentos 24 e 48 horas, em relação ao momento 96, pode estar relacionada à disfunção transitória do VD ocorrida no período de adaptação da sobrecarga sistólica da bandagem do TP, determinando eventual redução da pré-carga do VE. Por outro lado, a maior pressão arterial sistêmica desenvolvida no momento 96 horas reflete a hipertrofia de VD e, conseqüentemente, melhor desempenho hemodinâmico dos animais, apesar deste momento não ser estatisticamente diferente do momento basal.

Ao longo do protocolo, à medida da adaptação do VD imposta pela sobrecarga sistólica, gradientes progressivamente maiores foram sendo tolerados. É interessante notar que, nos momentos finais do protocolo, 84 e 96 horas, apesar do dispositivo desinsuflado, foram observados gradientes significativamente elevados, provavelmente relacionados a uma maior força contrátil do VD já hipertrofiado.

É importante salientar que, no início do estudo, alguns animais não suportaram atingir a razão de pressões VD/VE de 0,70 estabelecida pelo protocolo. O período de 96 horas de sobrecarga sistólica intermitente permitiu uma rápida elevação deste parâmetro, de modo que, já no segundo dia de estímulo, uma razão VD/VE superior a 0,80 foi observada. No final do estudo, a pressão desenvolvida pelo VD já superava a pressão sistêmica, determinando uma relação de pressões VD/VE maior que 1,0. No estudo clínico do preparo rápido para a cirurgia de Jatene em dois estágios, realizado em Boston, os pacientes suportaram relações VD/VE progressivamente maiores, atingindo valores em torno de 1,0 no prazo de 9 dias³¹.

5.5. Parâmetros Ecocardiográficos

A sobrecarga sistólica intermitente imposta pela bandagem do TP permitiu uma hipertrofia rápida do VD, de modo que a espessura da sua parede livre suplantou as espessuras das paredes septal e do VE a partir de 72 horas do protocolo.

Paradoxalmente, as espessuras septais não apresentaram hipertrofia detectável pelo ecocardiograma, ao longo do protocolo, o que diverge com o aumento significativo da pesagem dos septos do grupo 96 horas. Talvez, esta divergência possa ser explicada pelo maior teor de proteína e densidade muscular desta parede, ainda sem o proporcional aumento macroscópico visível ao ecocardiograma.

A queda da fração de ejeção e o aumento paralelo do volume diastólico final do VD ocorridos 24 horas após a sobrecarga sistólica intermitente do VD, observada principalmente nos grupos 48 e 72 horas, não foi acompanhada de queda significativa da pressão arterial sistêmica. Este fato poderia ser explicado pela disfunção diastólica do VD, com sua função contrátil pouco afetada, conforme sugerido por Gaynor et al.¹⁰² Estes autores sugerem mecanismos compensatórios na complacência atrial para prevenir alterações hemodinâmicas sistêmicas.

No presente estudo, a recuperação da fração de ejeção e do volume diastólico final do VD nos momentos subseqüentes provavelmente está relacionada aos quatro intervalos 12 horas de descanso entre os períodos de sobrecarga sistólica, que favoreceram um remodelamento e uma

hipertrofia miocárdica do VD mais saudável. Talvez os períodos de descanso intermitente ao longo do protocolo possam otimizar o fluxo coronariano subendocárdico e, conseqüentemente, maior aporte de substratos para o processo hipertrófico do miocárdio, limitando assim a severidade de uma sobrecarga sistólica contínua imposta ao VD.

Esta melhora do desempenho do VD contrasta com os achados de Leeuwenburgh et al¹⁰³, que demonstraram uma queda no débito cardíaco em protocolo de bandagem crônica do tronco pulmonar em ovelhas jovens, apesar do aumento da contratilidade do VD. Os autores concluíram que a bandagem crônica do VD promove um aumento do tempo de relaxamento do VD e diminuição da complacência diastólica, ambos indicativos de disfunção diastólica do VD.

Outros estudos também demonstraram a disfunção ventricular associada à sobrecarga sistólica aguda^{67,105}. Na análise da experiência do grupo do Children's Hospital de Boston, no preparo ventricular com bandagem fixa e contínua do TP, a disfunção ventricular foi mais precoce e a recuperação mais tardia (12 horas e 84 horas respectivamente)⁷⁸.

5.6. Pesagem das Massas Cardíacas

A pesagem das massas cardíacas reflete com mais consistência a evolução do processo hipertrófico, quando comparado às estimativas ecocardiográficas utilizadas em estudos como o de Boutin et al⁷⁸. O presente estudo foi realizado para estabelecer, com a maior fidelidade possível, o ritmo de ganho diário da massa ventricular submetida à sobrecarga sistólica intermitente e a magnitude da hipertrofia.

Durante as 96 horas de sobrecarga sistólica intermitente do VD, um ganho significativo de massa foi observado no final do protocolo, atingindo mais que o dobro do grupo controle (aumento de 104,65%). Este dado indica que o ventrículo subpulmonar tem a capacidade de hipertrofiar rapidamente com quatro períodos de 12 horas diárias de estímulo. No estudo clínico de Boston, a respeito do preparo rápido do VE para a cirurgia de Jatene em dois estágios, a massa de VE atingiu o auge da hipertrofia em sete dias, com um aumento médio de 100%, com um ganho inicial significativo em 36 horas de sobrecarga⁷⁸. A sobrecarga total maior nos protocolos contínuos, em relação aos intermitentes, resulta numa hipertrofia mais precoce e, em alguns estudos, mais acentuada. No entanto, conforme observado por Perrino et al¹⁰⁵, o maior e mais precoce ganho de massa parece estar associado à maior disfunção miocárdica. Certamente, o padrão intermitente de estímulo da hipertrofia demonstrado no presente estudo poderá abreviar o preparo ventricular em torno de 96 horas, para pacientes com TGA além do período neonatal.

A taxa de aumento de massa muscular de $0,08 \text{ g/h} \pm 0,04 \text{ g/h}$ foi ligeiramente superior aos valores encontrados pela avaliação ecocardiográfica de Boutin et al.⁷⁸ no preparo rápido da cirurgia de Jatene ($0,06 \text{ g/h} \pm 0,04 \text{ g/h}$), apesar do menor tempo de sobrecarga sistólica e, conseqüentemente, menor gasto energético para o miocárdio. Provavelmente, após a ativação dos genes precoces da hipertrofia, o mecanismo deste processo hipertrófico pode se desenvolver em condições mais favoráveis durante os períodos de descanso e transporte de oxigênio ideal.

Quanto à massa do septo interventricular, o ganho significativo de 37% observado com 96 horas de treinamento é corroborado pelos achados da tese de Rodriguez⁶⁷ e dos estudos de Assad et al.⁶⁸, que também não evidenciaram alterações ecocardiográficas paralela ao processo hipertrófico desta área da massa ventricular.

5.7. Parâmetros Morfo-Funcionais

A capacidade do ventrículo subpulmonar, preparado para suportar a resistência vascular sistêmica durante o segundo estágio da cirurgia de Jatene, depende primariamente da pós-carga à qual será submetido no pós-operatório. Geralmente, a simples medida da massa ventricular não é suficiente para prever se o ventrículo estaria apto à correção anatômica da TGA. Embora a massa ventricular possa apresentar uma relação adequada para a superfície corpórea do paciente, o ventrículo treinado poderia ainda estar insuficientemente preparado para ser conectado à circulação sistêmica. A situação ideal seria antever a relação volume / massa a qual seria submetido o ventrículo no pós-operatório da cirurgia de Jatene para utilizá-la como índice prognóstico de sucesso do ventrículo treinado⁷⁸.

No presente estudo, a relação volume/massa do VD apresentou um aumento máximo nas primeiras 48 horas de sobrecarga intermitente, com recuperação plena no final do protocolo, momento este indicativo de uma condição favorável para suportar a pós-carga da circulação sistêmica. A melhora desta relação do VD contrasta com os achados dos estudos clínicos do preparo rápido de Boston, que observaram um aumento progressivo deste parâmetro, alcançando o máximo num período de 7-10 dias, caracterizando a dilatação ventricular progressiva observada até o momento da cirurgia de Jatene⁷⁸. A normalização da dilatação do VD, associada ao seu significativo ganho de massa, pode ser atribuído ao padrão de intermitência do estímulo hipertrófico.

A tensão de parede do VD também foi analisada neste estudo, por ser considerada o melhor parâmetro da pós-carga submetida ao ventrículo através da bandagem e, paralelamente, do gasto energético dispendido pelo ventrículo num determinado momento. Embora tenhamos observado que os gradientes VD-TP induzidos tenham sido progressivamente maiores ao longo do tempo, assim como a relação das pressões VD/VE, os valores da tensão de parede não obedecem esta tendência. Observamos um pico deste parâmetro no momento 48 horas, quando o VD apresenta pressão intracavitária elevada, com dilatação importante, porém sem ganho de massa significativo. Posteriormente, foi observada uma redução progressiva nos momentos seguintes, devido ao ganho significativo de massa do VD. Foi claramente demonstrado que a tensão de parede do VD é máxima nos momentos iniciais de sobrecarga, com redução progressiva à medida da adaptação ventricular, através da hipertrofia muscular e redução do volume diastólico final do VD. O coração mais hipertrofiado, ou seja, o músculo mais condicionado “sofreria” menos com a pós-carga induzida.

5.8. Conteúdo de Água

Este estudo demonstrou que os quatro períodos de sobrecarga sistólica intermitente promoveram uma hipertrofia significativa do VD e septo do grupo 96 horas, não acompanhada de edema miocárdico. Provavelmente, este aumento do peso das massas cardíacas referidas foi decorrente de síntese protéica aumentada, pois não houve diferença significativa no conteúdo de água do miocárdio do VD e do septo entre o grupo 96 horas e o grupo controle.

Vários estudos experimentais prévios sobre programas de indução de hipertrofia ventricular demonstraram que as alterações da massa cardíaca estão relacionadas ao acúmulo de proteínas. Após a ativação dos genes da hipertrofia, ocorre uma elevação da concentração de RNA miocárdico dentro de poucas horas do estímulo hipertrófico, tanto *in vitro* quanto *in vivo*^{104,105,106}.

5.9. Implicações Clínicas

Foi claramente demonstrado neste estudo que a sobrecarga sistólica intermitente do VD promoveu um ganho significativo da sua massa muscular, sem prejuízo da função contrátil. No entanto, este tipo de protocolo ainda não foi aplicado clinicamente na cirurgia de Jatene em dois estágios. Não se sabe ainda se esta forma de preparo ventricular, embora efetiva em proporcionar hipertrofia significativa do ventrículo subpulmonar, seria eficaz em preparar o ventrículo para a correção anatômica, com o grau de sobrecarga e tempo propostos.

Avaliando alguns aspectos que são comumente considerados como critérios de preparo ventricular eficaz, a sobrecarga sistólica deste protocolo seria suficiente e adequada para o preparo ventricular, devido aos seguintes fatos:

- Com 24 horas de sobrecarga sistólica intermitente, o ventrículo subpulmonar já tolerava uma relação pressórica maior que 0,75 em relação ao ventrículo sistêmico;
- Com 72 horas, a espessura do ventrículo subpulmonar já havia alcançado os valores do ventrículo sistêmico;
- A função ventricular e a dilatação do VD também já estavam idealmente reestabelecidas com 72 horas;
- No entanto, o ganho de massa ventricular demonstrou significância somente com 96 horas;

- Com 96 horas, a relação volume/massa do ventrículo subpulmonar apresentou uma tendência a valores inferiores ao grupo controle.

Desta forma, nos moldes em que o estudo foi desenvolvido, a sobrecarga intermitente proposta foi eficiente em preparar o ventrículo subpulmonar de animais jovens, devendo ser mantida, idealmente, por 96 horas.

Uma pergunta poderia surgir: não seria melhor um período mais prolongado de treinamento ventricular? Talvez não, pois o preparo ideal seria aquele que atingisse o objetivo da hipertrofia ventricular do modo mais saudável e precoce possíveis, uma vez que diversos problemas têm sido relacionados a longos tempos de treinamento (hipóxia, disfunção ventricular, infecção, etc). Caso o protocolo de 96 horas atinja todos os critérios usualmente considerados no preparo ventricular, não haveria motivos para se postergar a cirurgia definitiva.

5.10. Limitações do estudo

Considerando as limitações de inferências clínicas a partir de observações de um estudo experimental, não podemos afirmar que o comportamento do coração humano com TGA seria exatamente o mesmo observado em nosso experimento. Neste estudo, o ventrículo subpulmonar avaliado foi o VD e não o VE, como ocorre na TGA. Por outro lado, os experimentos com bandagem aórtica em animais cursam com taxas de mortalidade entre 30-50%⁸⁹. Além do mais, a bandagem aórtica submeteria o sistema coronariano a altas pressões o que, certamente, traria repercussões diversas. Esta abordagem experimental também não corresponderia à realidade, já que, na TGA, o VE está conectado à artéria pulmonar. No caso de pacientes adultos com TCCGA, também não podemos afirmar que o comportamento adaptativo do coração seria o mesmo, o que limitaria nossas inferências sobre o preparo do ventrículo subpulmonar deste universo de pacientes para a cirurgia de Jatene em dois estágios. Estudos com animais adultos e o emprego da biologia molecular para análise de marcadores do processo hipertrófico certamente seriam esclarecedores e agregaria conhecimentos que possibilitaria um melhor entendimento do processo hipertrófico ventricular em busca do treinamento ideal.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

- 6.1. O protocolo de bandagem intermitente do tronco pulmonar foi capaz de promover hipertrofia significativa do ventrículo subpulmonar apenas no grupo 96 horas.
- 6.2. Não houve alterações hemodinâmicas sistêmicas importantes decorrentes do protocolo de bandagem intermitente do tronco pulmonar.
- 6.3. Apesar dos intervalos de 12 horas de descanso, foram observados um rebaixamento da fração de ejeção e uma dilatação importante do VD nas primeiras 48 horas do protocolo. Posteriormente, houve uma recuperação de ambas as alterações, permitindo melhor desempenho funcional nas demais horas do protocolo.
- 6.4. O ventrículo subpulmonar tem a capacidade de hipertrofiar rapidamente com quatro períodos de 12 horas diárias de estímulo, atingindo mais que o dobro do peso grupo controle.
- 6.5. A aquisição significativa de massa muscular do VD no grupo 96 não foi acompanhada de aumento no conteúdo de água, comparada ao grupo controle. Isto sugere um ganho de peso sem edema miocárdico.

Anexos

7. ANEXOS

7.1 ANEXO 1: PESOS DOS ANIMAIS (Kg)

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	PESO (kg)
CONTROLE 1	5,60
CONTROLE 2	4,80
CONTROLE 3	8,50
CONTROLE 4	7,50
CONTROLE 5	7,10
CONTROLE 6	8,00
CONTROLE 7	10,70

GRUPO 24

ANIMAL	PESO (kg)
G24.1	7,70
G24.2	10,20
G24.3	10,50
G24.4	9,40
G24.5	9,80
G24.6	11,00
G24.7	10,00

GRUPO 48

ANIMAL	PESO (kg)
G48.1	9,50
G48.2	11,00
G48.3	10,50
G48.4	9,30
G48.5	12,80
G48.6	9,50
G48.7	6,70

GRUPO 72

ANIMAL	PESO (kg)
G72.1	10,50
G72.2	7,50
G72.3	8,40
G72.4	8,30
G72.5	10,00
G72.6	7,50
G72.7	9,10

GRUPO 96

ANIMAL	PESO (kg)
G96.1	9,50
G96.2	7,50
G96.3	7,50
G96.4	7,80
G96.5	8,50
G96.6	7,60
G96.7	8,50

7.2 **ANEXO 2:** PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA DOS ANIMAIS NA FASE DE DESCANSO – MANGUITO DESINSUFLADO (mmHg)

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	125	93
G24.2	121	114
G24.3	66	54
G24.4	85	86
G24.5	72	71
G24.6	98	98
G24.7	94	91

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	106	91	95
G48.2	78	71	70
G48.3	86	77	75
G48.4	72	67	67
G48.5	73	64	65
G48.6	70	NO	79
G48.7	78	NO	66

NO= não obtido

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	92	91	91	88
G72.2	98	81	84	79
G72.3	79	82	75	74
G72.4	74	73	68	73
G72.5	76	68	75	75
G72.6	79	64	64	65
G72.7	92	68	81	74

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	100	94	100	92	108
G96.2	90	93	100	90	110
G96.3	90	92	92	90	100
G96.4	100	85	85	100	100
G96.5	99	91	89	88	93
G96.6	103	93	95	90	98
G96.7	90	92	91	89	91

7.3 ANEXO 3: GRADIENTE VD-TP(mmHg) MEDIDO ATRAVÉS DO CATETER VASCULAR

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL*	0HS	12HS *	24HS *
G24.1	1	49	6	6
G24.2	0	29	0	0
G24.3	3	28	0	2
G24.4	4	30	1	5
G24.5	7	29	8	5
G24.6	5	37	7	6
G24.7	3	31	1	3

* Manguito desinsuflado

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL*	0HS	12HS*	24HS	36HS*	48HS*
G48.1	2	18	0	50	3	6
G48.2	9	44	3	41	11	12
G48.3	2	39	3	51	7	10
G48.4	2	40	0	37	1	4
G48.5	4	36	4	36	5	7
G48.6	0	34	0	NO**	1	2
G48.7	2	23	0	NO**	2	1

* Manguito desinsuflado

** NO= não obtido

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL*	0HS	12HS*	24HS	36HS*	48HS	60HS*	72HS*
G72.1	2	41	7	44	10	53	17	17
G72.2	0	38	0	42	13	50	0	8
G72.3	1	36	0	47	5	39	9	23
G72.4	2	34	5	47	7	41	8	9
G72.5	5	40	5	43	7	45	7	4
G72.6	5	18	0	31	1	NO	4	5
G72.7	3	40	2	32	6	37	6	3

* Manguito desinsuflado
NO= não obtido

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL*	0HS	12*HS	24HS	36*HS	48HS	60*HS	72HS	84*HS	96*HS
G96.1	2	51	3	53	11	85	16	83	13	7
G96.2	24	47	28	55	16	86	19	64	12	12
G96.3	7	40	5	43	7	61	11	78	16	7
G96.4	0	40	20	40	21	47	25	65	26	47
G96.5	2	25	6	74	1	75	15	85	20	23
G96.6	20	46	23	48	25	64	27	83	23	23
G96.7	12	61	16	60	14	86	25	102	25	24

* Manguito desinsuflado

7.4 ANEXO 4: RAZÃO DE PRESSÕES VD/VE MEDIDA ATRAVÉS DO CATETER VASCULAR (mm Hg)

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL*	0HS	12HS *	24HS *
G24.1	0,33	0,67	0,40	0,37
G24.2	0,36	0,65	0,41	0,40
G24.3	0,27	0,71	0,22	0,28
G24.4	0,26	0,50	0,25	0,26
G24.5	0,29	0,59	0,31	0,27
G24.6	0,22	0,59	0,27	0,27
G24.7	0,23	0,53	0,22	0,23

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL*	0HS	12HS*	24HS	36HS*	48HS*
G48.1	0,22	0,59	0,19	0,75	0,24	0,19
G48.2	0,31	0,66	0,30	0,76	0,33	0,32
G48.3	0,19	0,73	0,26	0,86	0,36	0,32
G48.4	0,26	0,68	0,23	0,69	0,24	0,27
G48.5	0,27	0,73	0,29	0,77	0,31	0,34
G48.6	0,27	0,72	0,28	NO	0,25	0,24
G48.7	0,18	0,42	0,19	NO	0,24	0,22

* Manguito desinflado
NO= não obtido

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL*	0HS	12HS*	24HS	36HS*	48HS	60HS*	72HS*
G72.1	0,30	0,74	0,31	0,80	0,31	0,81	0,39	0,40
G72.2	0,14	0,53	0,21	0,62	0,33	0,72	0,28	0,38
G72.3	0,25	0,59	0,25	0,85	0,33	0,82	0,48	0,62
G72.4	0,24	0,68	0,21	0,77	0,25	0,75	0,28	0,29
G72.5	0,26	0,70	0,29	0,86	0,32	0,75	0,31	0,25
G72.6	0,30	0,80	0,19	0,77	0,29	0,84	0,34	0,32
G72.7	0,21	0,54	0,23	0,78	0,30	0,69	0,29	0,26

* Manguito desinsuflado

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL*	0HS	12*HS	24HS	36*HS	48HS	60*HS	72HS	84*HS	96*HS
G96.1	0,32	0,70	0,33	0,72	0,31	1,08	0,33	1,07	0,31	0,44
G96.2	0,44	0,76	0,51	0,96	0,37	1,12	0,38	0,94	0,34	0,35
G96.3	0,44	0,81	0,37	0,79	0,37	1,12	0,45	1,2	0,46	0,37
G96.4	0,30	0,64	0,42	0,75	0,42	0,76	0,49	0,89	0,45	0,67
G96.5	0,23	0,69	0,38	1,2	0,28	1,14	0,51	1,25	0,49	0,54
G96.6	0,42	0,65	0,39	0,73	0,46	0,85	0,48	1,10	0,51	0,49
G96.7	0,33	0,88	0,33	0,83	0,36	1,02	0,48	1,27	0,51	0,49

* Manguito desinsuflado

7.5 **ANEXO 5: ESPESSURA DA PAREDE DO VENTRÍCULO ESQUERDO
AO ECOCARDIOGRAMA (mm)**

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	5	5
G24.2	5	5
G24.3	4	4
G24.4	4	4
G24.5	4	4
G24.6	4	4
G24.7	4	4

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	5	5	5
G48.2	4	4	4
G48.3	4	4	4
G48.4	4,7	4,7	4,7
G48.5	4	4	4
G48.6	4	4	4
G48.7	4	4	4

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	5	5	5	5
G72.2	5	5	5	5
G72.3	4	4	4	4
G72.4	4	4	4	4
G72.5	4	4	4	4
G72.6	4	4	4	4
G72.7	4	4	4	4

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	5	5	5	5	5
G96.2	5	5	5	5	5
G96.3	5	5	5	5	5
G96.4	5	5	5	5	5
G96.5	5	5	5	5	5
G96.6	5	5	5	5	5
G96.7	5	5	5	5	5

7.6. **ANEXO 6: ESPESSURA DO SEPTO INTERVENTRICULAR AO ECOCARDIOGRAMA (mm)**

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	5	5
G24.2	5	5
G24.3	4	4
G24.4	4	4
G24.5	4	4
G24.6	4	4
G24.7	4	4

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	5	5	5
G48.2	4	4	4
G48.3	4	4	4
G48.4	4,7	4,7	4,7
G48.5	4	4	4
G48.6	4	4	4
G48.7	4	4	4

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	5	5	5	5
G72.2	5	5	5	5
G72.3	4	4	4	4
G72.4	4	4	4	4
G72.5	4	4	4	4
G72.6	4	4	4	4
G72.7	4	4	4	4

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	5	5	5	5	5
G96.2	5	5	5	5	5
G96.3	5	5	5	5	5
G96.4	5	5	5	5	5
G96.5	5	5	5	5	5
G96.6	5	5	5	5	5
G96.7	5	5	5	5	5

7.6 ANEXO 7: ESPESSURA DO VENTRÍCULO DIREITO AO
ECOCARDIOGRAMA (mm)

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	5	5
G24.2	5	5
G24.3	4	4
G24.4	4	4
G24.5	4	4
G24.6	4	4
G24.7	4	4

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	3	3	3,2
G48.2	3	3,1	3,2
G48.3	3	3,2	3,3
G48.4	3,2	3,4	3,7
G48.5	3	3	3
G48.6	3	3	3
G48.7	3	3	3

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	3	3,4	4	4,8
G72.2	3	3,4	4	5
G72.3	3	3,6	4,5	4,9
G72.4	2,5	2,8	3,8	4,8
G72.5	2,9	3	3,1	4,4
G72.6	2,8	2,7	3,1	3,8
G72.7	2,9	3	3,4	4,4

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	2	3	4	5	6
G96.2	3	3	3	5	6
G96.3	3	3	4	6	8
G96.4	3	2	4	4	4
G96.5	2	2	6	6	8
G96.6	3	4	4	5	6
G96.7	3	3	3,5	6	6

7.7 ANEXO 8: FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO ESTIMADA PELO ECOCARDIOGRAMA

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	0,60	0,78
G24.2	0,62	0,82
G24.3	0,65	0,31
G24.4	0,81	0,77
G24.5	0,65	0,87
G24.6	0,64	0,6
G24.7	0,67	0,59

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	0,62	0,21	0,49
G48.2	0,6	0,35	0,45
G48.3	0,63	0,41	0,6
G48.4	0,61	0,51	0,74
G48.5	0,61	0,32	0,58
G48.6	0,73	0,46	0,7
G48.7	0,6	0,36	0,62

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	0,70	0,79	0,71	0,81
G72.2	0,79	0,52	0,60	0,65
G72.3	0,62	0,42	0,63	0,70
G72.4	0,67	0,32	0,74	0,74
G72.5	0,66	0,31	0,49	0,74
G72.6	0,60	0,28	0,63	0,36
G72.7	0,60	0,30	0,65	0,59

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	0,69	0,77	0,68	0,84	0,80
G96.2	0,76	0,88	0,79	0,84	0,89
G96.3	0,64	0,63	0,63	0,84	0,87
G96.4	0,77	0,33	0,84	0,80	0,82
G96.5	0,88	0,31	0,82	0,80	0,78
G96.6	0,82	0,82	0,71	0,80	0,81
G96.7	0,66	0,61	0,68	0,69	0,77

7.8 **ANEXO 9: VOLUME DIASTÓLICO FINAL DO VENTRÍCULO DIREITO. VARIACÃO PERCENTUAL EM RELAÇÃO AO VALOR BASAL (%).**

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	100,00	180,00
G24.2	100,00	430,77
G24.3	100,00	163,28
G24.4	100,00	93,95
G24.5	100,00	124,77
G24.6	100,00	193,61
G24.7	100,00	108,33

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	100,00	458,06	183,87
G48.2	100,00	492,86	210,71
G48.3	100,00	500,00	361,70
G48.4	100,00	142,73	121,82
G48.5	100,00	NO	NO
G48.6	100,00	109,33	107,20
G48.7	100,00	203,56	118,58

NO= não obtido

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	100,00	110,00	103,33	70,00
G72.2	100,00	366,67	445,83	316,67
G72.3	100,00	204,23	185,92	156,34
G72.4	100,00	247,06	232,35	150,00
G72.5	100,00	364,29	221,43	180,36
G72.6	100,00	274,19	122,58	77,42
G72.7	100,00	331,18	134,41	103,23

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	100,00	84,62	84,62	96,15	115,38
G96.2	100,00	141,18	82,35	147,06	111,76
G96.3	100,00	248,00	96,00	100,00	92,00
G96.4	100,00	276,67	63,33	33,33	36,67
G96.5	100,00	NO	NO	NO	NO
G96.6	100,00	100,00	109,09	90,91	72,73
G96.7	100,00	217,4	88,57	45,71	62,86

NO= não obtido

7.9 ANEXO 10: RELAÇÃO VOLUME/MASSA DO VENTRÍCULO DIREITO MEDIDOS PELO ECOCARDIOGRAMA (ml/g/kg).

GRUPO 24

ANIMAL	BASAL	24 HS
G24.1	0,22	0,33
G24.2	0,32	0,74
G24.3	NO	NO
G24.4	0,57	0,47
G24.5	0,49	0,48
G24.6	0,53	0,92
G24.7	0,54	0,42

NO= não obtido

GRUPO 48

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS
G48.1	0,98	2,33	1,37
G48.2	1,02	3,13	1,50
G48.3	0,95	2,27	2,69
G48.4	1,94	2,07	1,89
G48.5	2,18	NO	NO
G48.6	0,73	0,46	0,46
G48.7	0,42	0,68	0,52

NO= não obtido

GRUPO 72

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS
G72.1	0,38	0,39	0,36	0,22
G72.2	0,47	1,10	1,05	0,80
G72.3	0,87	1,24	1,19	1,02
G72.4	0,67	1,25	1,34	0,75
G72.5	0,98	1,89	1,39	0,97
G72.6	1,40	1,87	0,97	0,75
G72.7	1,76	3,30	1,44	1,07

GRUPO 96

ANIMAL	BASAL	24 HS	48 HS	72 HS	96 HS
G96.1	0,34	0,29	0,29	0,22	0,25
G96.2	0,27	0,36	0,18	0,28	0,19
G96.3	0,46	0,67	0,26	0,27	0,24
G96.4	0,44	1,07	0,27	0,15	0,14
G96.5	0,27	1,22	0,46	0,64	0,40
G96.6	0,40	0,31	0,32	0,22	0,17
G96.7	0,57	0,73	0,36	0,17	0,21

7.10 ANEXO 11: PESO ABSOLUTO DO VENTRÍCULO DIREITO (g)**GRUPO CONTROLE**

ANIMAL	PESO (g)
CONTROLE 1	5,23
CONTROLE 2	5,65
CONTROLE 3	5,33
CONTROLE 4	6,24
CONTROLE 5	6,36
CONTROLE 6	7,08
CONTROLE 7	7,95

GRUPO 24

ANIMAL	PESO (g)
G24.1	8,23
G24.2	11,28
G24.3	10,36
G24.4	7,45
G24.5	8,13
G24.6	11,47
G24.7	8,96

GRUPO 48

ANIMAL	PESO (g)
G48.1	8,73
G48.2	10,86
G48.3	9,69
G48.4	10,19
G48.5	12,56
G48.6	11,46
G48.7	6,10

GRUPO 72

ANIMAL	PESO (g)
G72.1	12,02
G72.2	7,36
G72.3	13,28
G72.4	6,71
G72.5	8,82
G72.6	8,10
G72.7	10,71

GRUPO 96

ANIMAL	PESO (g)
G96.1	14,32
G96.2	11,20
G96.3	14,39
G96.4	11,04
G96.5	24,32
G96.6	13,33
G96.7	11,78

7.11 **ANEXO 12: PESO INDEXADO DO VENTRÍCULO DIREITO PARA O PESO CORPORAL DOS ANIMAIS (g/kg)**

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	PESO (g/Kg)
CONTROLE 1	0,93
CONTROLE 2	1,18
CONTROLE 3	0,63
CONTROLE 4	0,83
CONTROLE 5	0,90
CONTROLE 6	0,79
CONTROLE 7	0,74

GRUPO 24

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G24.1	1,07
G24.2	1,11
G24.3	0,99
G24.4	0,79
G24.5	0,83
G24.6	1,04
G24.7	0,90

GRUPO 48

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G48.1	0,92
G48.2	0,99
G48.3	0,92
G48.4	1,10
G48.5	0,98
G48.6	1,21
G48.7	0,91

GRUPO 72

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G72.1	1,14
G72.2	0,98
G72.3	1,58
G72.4	0,81
G72.5	0,88
G72.6	1,08
G72.7	1,18

GRUPO 96

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G96.1	1,51
G96.2	1,49
G96.3	1,92
G96.4	1,42
G96.5	2,86
G96.6	1,75
G96.7	1,39

7.12 ANEXO 13: PESO ABSOLUTO DO SEPTO INTERVENTRICULAR (g)**GRUPO CONTROLE**

ANIMAL	PESO (g)
CONTROLE 1	7,94
CONTROLE 2	4,48
CONTROLE 3	6,57
CONTROLE 4	7,72
CONTROLE 5	9,04
CONTROLE 6	9,52
CONTROLE 7	9,11

GRUPO 24

ANIMAL	PESO (g)
G24.1	8,87
G24.2	9,80
G24.3	8,81
G24.4	9,00
G24.5	8,71
G24.6	12,06
G24.7	12,67

GRUPO 48

ANIMAL	PESO (g)
G48.1	9,15
G48.2	12,43
G48.3	11,07
G48.4	9,64
G48.5	14,42
G48.6	10,30
G48.7	6,18

GRUPO 72

ANIMAL	PESO (g)
G72.1	12,30
G72.2	8,52
G72.3	11,90
G72.4	8,55
G72.5	8,82
G72.6	8,20
G72.7	11,47

GRUPO 96

ANIMAL	PESO (g)
G96.1	14,43
G96.2	10,71
G96.3	13,24
G96.4	9,29
G96.5	14,17
G96.6	10,85
G96.7	9,12

7.13 **ANEXO 14:** PESO INDEXADO DO SEPTO INTERVENTRICULAR
PARA O PESO CORPORAL DOS ANIMAIS (g/kg)

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	PESO (g/Kg)
CONTROLE 1	1,42
CONTROLE 2	0,93
CONTROLE 3	0,77
CONTROLE 4	1,03
CONTROLE 5	1,27
CONTROLE 6	1,06
CONTROLE 7	0,85

GRUPO 24

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G24.1	1,15
G24.2	0,96
G24.3	0,84
G24.4	0,96
G24.5	0,89
G24.6	1,10
G24.7	1,27

GRUPO 48

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G48.1	0,96
G48.2	1,13
G48.3	1,05
G48.4	1,04
G48.5	1,13
G48.6	1,08
G48.7	0,92

GRUPO 72

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G72.1	1,17
G72.2	1,14
G72.3	1,42
G72.4	1,03
G72.5	0,88
G72.6	1,09
G72.7	1,26

GRUPO 96

ANIMAL	PESO (g/Kg)
G96.1	1,52
G96.2	1,43
G96.3	1,77
G96.4	1,19
G96.5	1,67
G96.6	1,43
G96.7	1,07

7.14 **ANEXO 15: CONTEÚDO DE ÁGUA (%) DAS MASSAS DO VENTRÍCULO DIREITO DOS ANIMAIS ESTUDADOS**

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
CONTROLE 1	76,00
CONTROLE 2	80,80
CONTROLE 3	80,50
CONTROLE 4	80,10
CONTROLE 5	80,50
CONTROLE 6	86,00
CONTROLE 7	82,23

GRUPO 24

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G24.1	80,51
G24.2	80,95
G24.3	82,35
G24.4	77,71
G24.5	80,95
G24.6	77,30
G24.7	80,51

GRUPO 48

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G48.1	81,87
G48.2	81,08
G48.3	81,25
G48.4	81,16
G48.5	80,30
G48.6	83,65
G48.7	NO

NO= não obtido

GRUPO 72

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G72.1	82,12
G72.2	82,73
G72.3	82,35
G72.4	84,69
G72.5	83,61
G72.6	84,62
G72.7	84,24

GRUPO 96

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G96.1	81,90
G96.2	81,62
G96.3	82,74
G96.4	80,71
G96.5	82,17
G96.6	82,76
G96.7	82,07

7.15 **ANEXO 16: CONTEÚDO DE ÁGUA (%) DAS MASSAS DO VENTRÍCULO ESQUERDO DOS ANIMAIS ESTUDADOS**

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
CONTROLE 1	75,50
CONTROLE 2	79,60
CONTROLE 3	79,10
CONTROLE 4	79,90
CONTROLE 5	78,80
CONTROLE 6	82,00
CONTROLE 7	80,73

GRUPO 24

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G24.1	78,46
G24.2	79,62
G24.3	80,70
G24.4	77,36
G24.5	79,31
G24.6	77,35
G24.7	79,92

GRUPO 48

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G48.1	79,48
G48.2	78,45
G48.3	80,00
G48.4	79,42
G48.5	78,93
G48.6	79,72
G48.7	82,49

GRUPO 72

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G72.1	78,91
G72.2	76,69
G72.3	79,70
G72.4	83,22
G72.5	81,56
G72.6	81,10
G72.7	82,98

GRUPO 96

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G96.1	79,67
G96.2	79,12
G96.3	79,55
G96.4	77,93
G96.5	79,62
G96.6	80,19
G96.7	79,83

7.16 **ANEXO 17: CONTEÚDO DE ÁGUA (%) DAS MASSAS DO SEPTO INTERVENTRICULAR DOS ANIMAIS ESTUDADOS**

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
CONTROLE 1	75,50
CONTROLE 2	79,00
CONTROLE 3	79,10
CONTROLE 4	79,70
CONTROLE 5	78,70
CONTROLE 6	82,00
CONTROLE 7	80,86

GRUPO 24

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G24.1	79,16
G24.2	80,00
G24.3	81,03
G24.4	78,15
G24.5	80,51
G24.6	78,78
G24.7	79,83

GRUPO 48

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G48.1	79,49
G48.2	78,98
G48.3	81,07
G48.4	79,78
G48.5	78,96
G48.6	80,23
G48.7	81,87

GRUPO 72

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G72.1	78,78
G72.2	84,71
G72.3	86,84
G72.4	83,22
G72.5	80,44
G72.6	81,05
G72.7	82,81

GRUPO 96

ANIMAL	Conteúdo de água (%)
G96.1	79,46
G96.2	79,83
G96.3	79,33
G96.4	78,58
G96.5	79,55
G96.6	80,10
G96.7	79,85

Referências Bibliográficas

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Muller WH & Danmann JF. Treatment of Certain Congenital Malformations of the Heart by the Creation of Pulmonic Stenosis to Reduce Pulmonary Hypertension and Excessive Pulmonary Blood Flow: A Preliminary Report. *Surg Gynecol Obstet.* 1952; 95:213.

2- Fletcher BD, Garcia EJ, Colenda C, Borkat G: Reduced lung volume associated with acquired pulmonary artery obstruction in children. *Am J Roentgenol.* 1979; 133: 47-52.

3- Daskalopoulos DA, Edwards WD, Driscoll DJ, et al: Fatal pulmonary artery banding in truncus arteriosus with anomalous origin of circumflex coronary artery from right pulmonary artery. *Am J Cardiol.* 1983; 52: 1363-4.

4- Steussy HF, Caldwell RL, Wills ER, Waller BF: High takeoff of the left main coronary artery from the pulmonary trunk: potentially fatal combination with pulmonary trunk banding. *Am Heart J.* 1984; 108: 619-21.

5- Kutsche LM, Alexander JA, Van Mierop LH: Hemolytic anemia secondary to erosion of a Silastic band into the lumen of the pulmonary trunk. *Am J Cardiol.* 1985; 55: 1438-9.

6- Robertson MA, Penkoske PA, Duncan NF: Right pulmonary artery obstruction after pulmonary artery banding. *Ann Thorac Surg.* 1991; 51: 73-5.

7- Kron IL, Nolan SP, Flanagan TL, et al: Pulmonary artery banding revisited. *Ann Surg.* 1989; 209: 642-7; discussion 647.

- 8- Dajee H, Benson L, Laks H: An improved method of pulmonary artery banding. *Ann Thorac Surg.* 1984; 37: 254-7.
- 9- Takayama H, Sekiguchi A, Chikada M, et al: Mortality of pulmonary artery banding in the current era: recent mortality of PA banding. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1219-23; discussion 1223.
- 10- Bishop SP & Cole CR – Production of Externally Controlled Progressive Pulmonis Stenosis in the Dog. *J Appl Physiol.* 1969; 26:659-63.
- 11- Assad RS, Cardarelli M, Abduch MCD, Aiello VD, Maizato M, Jatene A.D. Bandagem Reversível do Tronco Pulmonar: Modelo Experimental para Preparo Rápido do Ventrículo Pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1998; 13: 239-48.
- 12- Idriss FS, Riker WL, Paul MH: Banding of the pulmonary artery: a palliative surgical procedure. *J Pediatr Surg.* 1968; 3: 465-74.
- 13- Stark J, Aberdeen E, Waterston DJ, et al: Pulmonary artery constriction (banding): a report of 146 cases. *Surgery.* 1969; 65: 808-18.
- 14- Hunt CE, Formanek G, Levine MA, et al: Banding of the pulmonary artery. Results in 111 children. *Circulation.* 1971; 43: 395-406.
- 15- Thomson NB Jr, Niguidula FN, Hohn A: Correction of complete atrioventricular canal defect in patients with previous pulmonary artery banding. *Am J Cardiol.* 1966; 18: 769-76.
- 16- Somerville J, Agnew T, Stark J, et al: Banding of the pulmonary artery for common atrioventricular canal. *Br Heart J.* 1967; 29: 816-28.

- 17- Epstein ML, Moller JH, Amplatz K, Nicoloff DM: Pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 78: 28-31.
- 18- Tingelstad JB, Lower RR, Howell TR, Eldredge WJ: Pulmonary artery banding in tricuspid atresia without transposed great arteries. *Am J Dis Child.* 1971; 121: 434-7.
- 19- McNicholas K, de Leval M, Stark J, Taylor JF, Macartney FJ. Surgical treatment of ventricular septal defect in infancy. Primary repair versus banding of pulmonary artery and later repair. *Br Heart J.* 1979; 41: 133-8.
- 20- Oldham HN Jr, Kakos GS, Jarmakani MM, Sabiston DC Jr: Pulmonary artery banding in infants with complex congenital heart defects. *Ann Thorac Surg.* 1972; 13: 342-50.
- 21- Silverman N, Levitsky S, Fisher E, DuBrow I, Hastreiter A, Scagliotti D. Efficacy of pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *Circulation.* 1983; 68: II148-53.
- 22- Van Nooten G, Deuvaert FE, DePaepe J, Primo G: Pulmonary Artery Banding. Experience with 69 Patients. *J Cardiovasc Surg. (Torino)* 1989. 30:334-337.
- 23- Horowitz MD, Culpepper WS 3rd, Williams LC 3rd, Sundgaard-Riise K, Ochsner JL. Pulmonary Artery Banding: Analysis of a 25-Year Experience. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48:444-450.
- 24- LeBlanc JG, Ashmore PG, Pineda E, Sandor GG, Patterson MW, Tipple M. Pulmonary Artery Banding: Results and Current Indications in a Pediatric Surgery. *Ann Thorac Surg.* 1987; 44:628.

- 25- Mahle S, Nicoloff DM, Knight L, Moller JH. Pulmonary Artery Banding: Long Term Results in 63 Patients. *Ann Thorac Surg.* 1979; 27:216.
- 26- Jacobson JH & McAllister FF. A method for the controlled occlusion of a larger blood vessels. *Ann Surg.* 1957; 145:334-43.
- 27- Edmunds LHJr, Rudy LW, Heymann MA, Boucher JK. An adjustable pulmonary arterial band. *Trans Am Soc Artif Int Organs.* 1972; 18:217-25.
- 28- Park SC, Griffith BP, Siewers RD, Hardesty RL, Ladowsky J, Zoltum RA, Neches WH, Zuberbuhler JR. A percutaneously adjustable device for banding of the pulmonary trunk. *Int J Cardiol.* 1985; 9:477-84.
- 29- Solis E, Heck CF, Seward JB, Kaye MP. Percutaneously adjustable pulmonary artery band. *Ann Thorac Surg.* 1986; 41:65-9.
- 30- Albus RA, Trusler GA, Izukawa T, Williams WG. Pulmonary Artery Banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984. 88:645-53
- 31- Jonas RA, Giglia TM, Sanders SP, Wernovsky G, Nadal-Ginard B, Mayer JE Jr, Castaneda AR. Rapid Two-Stage Arterial Switch for Transposition of the Great Arteries and Intact Ventricular Septum beyond the Neonatal Period. *Circulation.* 1989; 80: 1203-8.
- 32- Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, Souza JE – Successful Anatomic Correction of Transposition of the Great Vessels: A Preliminary Report. *Arq Bras Cardiol.* 1975; 28:461-4.
- 33- Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R: Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet.* 1977;1: 1275-8.

34- Sievers HH, Lange PE, Arensman FW, Radley-Smith R, Yacoub MH, Harms D, Heintzen PH, Bernhard A. Influence of two-stage anatomic correction on size and distensibility of the anatomic pulmonary/functional aortic root in patients with simple transposition of the great arteries. *Circulation*. 1984; 70: 202-8.

35- Senning A: Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959; 45:966.

36- Mustard WT: Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery* .1964; 55:469.

37- Mee RB. Severe right ventricular failure after Mustard or Senning operation. Two-stage repair: pulmonary artery banding and switch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92:385-90.

38- Mavroudis C, Bacjer CL. Arterial switch after failed atrial baffle procedures for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69:851-857.

39- van Son JA, Reddy VM, Silverman NH, Hanley FL. Regression of tricuspid regurgitation after two-stage arterial switch operation for failing systemic ventricle after atrial inversion operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111: 342-7.

40- Devaney EJ, Ohye RG, Bove EL. Technical aspects of the combined arterial switch and senning operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2003;6:9-15.

41-Devaney EJ, Charpie JR, Ohye RG, Bove EL. Combined arterial switch and Senning operation for congenitally corrected transposition of the great

arteries: patient selection and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125: 500-7.

42- Mee RB. The double switch operation with accent on the Senning component. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005:57-65.

43- Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C. Intention-to-treat analysis of pulmonary artery banding in conditions with a morphological right ventricle in the systemic circulation with a view to anatomic biventricular repair. *Circulation.* 2005; 111: 405-11.

44- Duncan BW, Mee RB, Mesia CI, Qureshi A, Rosenthal GL, Seshadri SG, Lane GK, Latson LA. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 11-9; discussion 19-20.

45- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano. Guanabara Koogan, 4a edição, 1998.

46- Sasaki MS. Participação do sistema renina angiotensina (SRA) na hipertrofia cardíaca desenvolvida durante o treinamento físico com natação em ratos normotensos. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

47- Sidi D, Heurtematte Y, Kachaner J, Fermont L, Batisse E, Villain A, Hazan E, Lecompte Y. Problems posed by preparation of the left ventricle for anatomical correction in simple transposition of the great vessels. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1983. 76:575-83.

48- Colan SD, Boutin C, Castaneda AR, Wernovsky G. Status of the left ventricle after arterial switch operation for transposition of the great arteries.

Hemodynamic and echocardiographic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1955; 109:311-21.

49- Freedom RM, Culham JA, Olley PM, Roew RD, Williams WG, Trusler GA. Anatomic correction of transposition of the great arteries: pre and postoperative cardiac catheterization, with angiocardiography in five patients. *Circulation.* 1981; 63:905-14.

50- Fleming WH. Why switch? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 78:1-2.

51- Kent RL, Rozich JD, Mccollam PL, Mcdermott DE, Thacker UF, Menick DR, Mcdermott PJ, Cooper G. Rapid expression of the Na (+)-Ca exchanger in response to cardiac pressure overload. *Am J Physiol.* 1993. 265:H1024-9.

52- Carrol SM, Nimmo LE, knoepfler PS, White FC, Bloor CM. Gene expression in a swine model of right ventricular hypertrophy: Intracellular adhesion molecule, vascular endothelial growth factor and plasmonogen activators are upregulated during pressure overload. *J Mol Cal. Cardiol.* 1995; 27:1427-41.

53- Sadoshima J, Izumo S. The celular and molecular response of cardiac myocytes to machanical stress. *Annu Rev Physiol.* 1997; 59:551-71.

54- Homcy CJ. Signaling hypertrophy: how many switches, how many wires. *Circulation.* 1998; 97:1890-2.

55- Nair KG, Cutilletta AF, Zak R, Koide T, Rabinowitz M. Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. I. Experimental model; changes in heart weight, RNA content, and nuclear RNA polymerase activity. *Circ Res.* 1968; 23: 451-62.

- 56- Imamura M, Schluchter M, Fouad-Tarazi FM. Remodeling of left ventricular after banding of ascending aorta in the rat. *Cardiovasc Res.* 1990; 24:641-6.
- 57- Izumo S, Lompre AM, Matsuoka R, Koren G, Schwartz K, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac hypertrophy. Interaction between hemodynamic and thyroid hormone – induced signals. *J Clin Invest.* 1987; 79:970-7.
- 58- Izumo S, Nadal-Guinard B, Mahdavi V. Proto-oncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988; 85:339-43.
- 59- Rozich JD, Barnes MA, Schmid PG, Zile MR, Mcdermott PJ. Cooper 4th, G. Load effects on gene expression during cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27:485-99.
- 60- Boutin C, Wernovsky G, Sanders SP, Jonas RA, Castañeda A, Colan SD. Rapid two-stage arterial switch operation: evaluation of left ventricular systolic mechanics late after in acute pressure overload stimulus in infancy. *Circulation.* 1994; 90: 1294-303.
- 61- Bishop SP, Melsen LR. Myocardial necrosis, fibrosis, and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload. *Circ Res.* 1976; 39: 238-45.
- 62- Siehl DL, Gordon EE, Kira Y, Chua BHL, Morgan HE. Protein degradation in the hypertrophic heart. In: Lysosomes: their role in protein breakdown. Glaumann H, Ballard FJ, ed. London, Academic, 1987.

-
- 63- Zimmer HG, Ibel H, Gerlach E. Significance of the hexose monophosphate shunt in experimentally induced cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol.* 1980; 75: 207-13.
- 64- Weber KT, Janicki JS, Pick R, Abrahams C, Shroff SG, Bashey RI, Chen RM. Collagen in the hypertrophied, pressure-overloaded myocardium *Circulation.* 1987; 75 : 140-7.
- 65- Takahashi Y, Nakano S, Shimazaki Y, Kadoba K, Taniguchi K, Sano T, Nakada T, Tsuchitani Y, Miyamoto K, Matsuda H. Echocardiographic comparison of postoperative left ventricular contractile state between one and two-stage arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation.* 1991; 84: III-180.
- 66- Rabello RR, Assad RS, Krieger JE, Abduch MC, Oliveira SA. Análise da Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina na Hipertrofia Aguda do Ventrículo Direito em Modelo Experimental de Estenose Endovascular Ajustável do Tronco Pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001; 16: 364-75.
- 67- Rodriguez MAQ. Bandagem ajustável do tronco pulmonar: comparação de dois métodos de hipertrofia aguda do ventrículo sub-pulmonar. São Paulo, 2006. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 68- Assad RS, Rodriguez MAQ, Abduch MCD, Valente AS, Andrade JL, Krieger JE, Barbero-Marcial ML. Bandagem Ajustável do Tronco Pulmonar: Comparação de Dois Métodos de Hipertrofia Aguda do Ventrículo Sub-Pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2006; 21: 418-428.
- 69- Le Bret E, Lupoglazoff JM, Borenstein N, Fromont G, Laborde F, Bachet J, Vouhe P. Cardiac "fitness" training: an experimental comparative study of

three methods of pulmonary artery banding for ventricular training. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:198-203.

70- Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR, Barbero - Marcial M. Modelo Experimental de bandagem ajustável do tronco pulmonar para preparo rápido do ventrículo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000; 15: 328-37.

71- Dias CA, Assad RS, Câneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR, Marcial MB, Oliveira SA. Reversible Pulmonary Trunk Banding II: An Experimental Model for Rapid Pulmonary Ventricle Hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124:999-1006.

72- Câneo LF, Dias CA, Assad RS, Abduch MCD, Aiello VD, Pinho Moreira LF, Lourenço- Filho D, Stolf NAG. Preparo do ventrículo subpulmonar através de dois modelos ajustáveis de estenose do tronco pulmonar: estudo experimental. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001; 16: 35-48.

73- Muraoka R; Yokota M; Aoshima M, Nomoto S, Kyoku I, Kobayashi A, Nakano H, Ueda K, Saito A. Extrathoracically adjustable pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 86: 582-6.

74- Higashidate M, Beppu T, Imai Y, Kurosawa H. Percutaneously adjustable pulmonary artery band. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97: 864-9.

75- Ahmadi A, Rein J, Hellberg K, Bastanier C. Percutaneously adjustable pulmonary artery band. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: S520-2.

76- Pontes Jr SC, Assef JE, Barretto RBM, Chacur P, Moreira DAR, Nina VJS, Nunes F, Melani RH, Correia EB, Dinkuisen J, Sousa AMR. Estimation

of right ventricular mass by two- dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*. 2005;18:427-34.

77- Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM. Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J*. 1952; 14: 413-20.

78- Boutin C, Jonas RA, Sanders SP, Wernovsky G, Mone SM, Colan SD. Rapid two-stage arterial switch operation. Acquisition of left ventricular mass after pulmonary artery banding in infants with transposition of the great arteries. *Circulation*. 1994; 90:1304-09

79 - Yacoub M, Bernhard A, Lange P, Radley-Smith R, Keck E, Stephan E, Heintzen P : Clinical and Hemodynamic Results of the Two-stage Anatomic Correction of Simple Transposition of the Great Arteries. *Circulation* 1980; 62(suppl I):190-196

80 -Nakazawa M, Oyama K, Imai Y, Nojima K, Aotsuka H, Satomi G, Kurosawa H, Takao A : Criteria for two-staged arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation*. 1988;78:124-141

81 - Yasui H, Kado H, Yonenaga K, Hisahara M, Ando H, Iwao H, Fukuda S, Mizoguchi Y, Sunagawa H: arterial switch operation for transpositions of the great arteries, with special reference to left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98:601-610

82 - Borow KM, Arensman FW, Webb C, Radley-Smith R, Yacoub MH: Assessment of left ventricular contractile state after anatomic correction of transposition of great arteries.*Circulation*. 1984;69:106-112

83 - Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA, Colan SD, Sanders SP, Lang P: Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomic repair in the neonate. *Ann Thorac Surg*. 1984;38:438-443

-
- 84 - Cooper IV G, Kente RL, Uboh CE. Hemodynamic versus adrenergic control of cat right ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 1985;75:1403-1414
- 85 - Eghbali M, Weber KT. Collagen and the myocardium:fibrillar structure, biosynthesis and degradation in relation to hypertrophy and its regression. *Mol Cell Biochem.* 1990;96:1-14.
- 86 - Bonhoeffer P, Henry GW, Katanhama H. Preparation of the “pulmonary ventricle” for arterial switch by adjustable intravascular ballon outflow obstruction: an experimental approach in a lamb model. *Cardiol. Young.* 1992;2:85-88
- 87 - Bonhoeffer P, Carminati M, Parenzan L, Tynam M. Non-surgical left ventricular preparation for arterial switch in transposition of the great arteries. *Lancet.* 1992;340:549-550
- 88 - Katayama H, Krzeski R, Frantz EG, Ferrero JI, Lucas CL, Há B, Henry GW. Induction of right ventricular hypertrophy with obstructiong balloon catheter. Non-surgical ventricular preparation for the arterial switch operation in simple ransposition. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1765-1769
- 89 - Bonnet D, Maillard A, Chetboul V, Pouchelon JL, Aggoun Y, Acar P, Kachaner J, Sidi D, Bonhoeffer P. Préparation non chirurgicale du ventricle sous-pulmonaire à la détransposition artérielle: mise au point d’um modèle animal chez l’agneau. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1997;90 :707-712
- 90 - Krzeski R, Katayama H, Bonhoeffer P, Lucas CL, Long WA, Parezan L, Henry GW. Obstructing ballon catheter for the induction of systolic hypertension in the pulmonary ventricle – an acute hemodynamic study in the piglet. *Cardiol Young.*1992;2:89-94

- 91 - Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *Appl Physiol.* 1982;52:1652-657
- 92 - Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med.* 1975;82:524-525
- 93 - Negrão CE, Forjaz CLM, Brum PC. Exercício físico e hipertensão. *Hiperativo* 1994;1:18-22
- 94 - Krieger JE & Baur WE. Molecular biology of hypertension. *Hypertension* 1991;18 (Suppl. 1):I3-I17
- 95 - Batlouni M. Coração de Atleta. In: O Exercício: Preparação Fisiológica, Avaliação Médica, Aspectos Especiais e Preventivos. Nabil Ghorayeb & Turíbio Barros 1999 Editora Ateneu. Cap. 14:147-171
- 96 - Barbanti VJ. *Dicionário de Educação Física e do Esporte*, 1994, Editora Manole, 1ª Edição
- 97 - Mee RBB. Arterial switch for right ventricular failure following Mustard or Senning operation. In: Stark J, Pacifico A, eds. Reoperations in Cardiac Surgery. Heidelberg:Springer, 1989; 217-232.
- 98 - Le Bret E, Bonhoffer P, Folliguet TA, Sidi D, Laborde F, de Leval M, Vouhé P. A new percutaneously adjustable, thoracoscopically implantable, pulmonary artery banding: an experimental study. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1358-1361
- 99 - Perrino C, Prasad SV, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim HS, Smithies O, Rockman HA. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest.* 2006;116:1547-1560.

100- Abduch MCD. Avaliação dos mecanismos adaptativos do miocárdio durante sobrecarga de pressão induzida com o uso de bandagem do tronco pulmonar: participação da proliferação celular. São Paulo, 2006. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

101- Abduch MC, Assad RS, Rodriguez MQ, Valente AS, Andrade JL, Demarchi LM, Marcial MB, Aiello VD. Reversible pulmonary trunk banding III: assessment of myocardial adaptive mechanisms-contribution of cell proliferation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1510-6.

102- Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right Atrial and Ventricular Adaptation to Chronic Right Ventricular Pressure Overload. *Circulation* 2005; 112[suppl I]:I-212–I-218.

103- Leeuwenburgh BPJ, Steendijk P, Helbing WA, Baan J. Indexes of diastolic RV function: load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282: H1350–H1358

104- Aoyagi T, Fujii AM, Flanagan MF, Arnold LW, Brathwaite KW, Colan SD, Mirsky I. Transition from compensated hypertrophy to intrinsic myocardial dysfunction during development of left ventricular pressure-overload hypertrophy in conscious sheep: systolic dysfunction precedes diastolic dysfunction. *Circulation.* 1993; 88: 2415-2425.

105- Fontanet HL, Trask RV, Haas RC, Strauss AW, Abendschein DR, Billadello JJ. Regulation of expression of M, B, and mitochondrial creatine kinase mRNAs in the left ventricle after pressure overload in rats. *Circ Res.* 1991; 68:1007-1012.

106- Villarreal FJ, Dillmann WH. Cardiac hypertrophy-induced changes in mRNA levels for TGF- β 1, fibronectin, and collagen. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 1992; 262:H1861-H1866.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)