

Luis Alberto Saraiva Santos

Estudo experimental comparativo entre a derivação cavo-
pulmonar associada ao suporte circulatório esquerdo e o
suporte circulatório biventricular na falência aguda
biventricular

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

Programa de: Cirurgia Torácica e
Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Luis Alberto Saraiva

Estudo experimental comparativo entre a derivação cavo-pulmonar associada ao suporte circulatório esquerdo e o suporte circulatório biventricular na falência aguda biventricular / Luis Alberto Saraiva Santos. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Luis Felipe Pinho Moreira.

Descritores: 1.Suínos 2.Coração auxiliar 3.Insuficiência cardíaca 4.Disfunção ventricular direita 5.Derivação cardíaca direita

USP/FM/DBD-237/12

Dedicatória

*A Deus, pela possibilidade de nossa existência e fonte de toda
sabedoria.*

*À minha amada esposa Ana Karina Alves Moura Santos, mulher
exemplar, mãe impecável, árdua e incansável trabalhadora; admiro
muito seu caráter e senso de família, você é fundamental para a
minha vida. Te amo muito.*

*À minha linda filha Ana Luisa Moura Santos, razão do meu viver e
minha maior fonte de felicidade.*

*Em memória, aos avós maternos Luís e Cacilda Saraiva, meus avós
paternos Alberto e Eunice Santos e ao meu querido irmão Marcio
Saraiva Santos, dos quais sinto eternas saudades.*

*À minha tia avó Guiomar Pina Saraiva, parte fundamental na
minha educação de vida, além do amor incondicional que recebi
durante toda a minha caminhada.*

*Aos meus pais Izan e Lucia Santos e minha irmã Vivianne Santos,
pelo apoio que recebi durante a vida, no que se refere à educação,
mas também ao plano afetivo. Obrigado por acreditar e apoiar
sempre os meus sonhos. Realmente eu amo muito vocês.*

Agradecimento Especial

Ao Professor Doutor Luiz Felipe Pinho Moreira, meu amigo e orientador, pela simpatia com que me recebeu, pelos conselhos ofertados durante as diversas fases dessa tese, pela dedicação e orientação, todas indispensáveis à minha formação acadêmica.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Noedir Antonio Groppo Stolf, o qual, além de me proporcionar a oportunidade do desenvolvimento dessa tese, foi incontestável professor na minha formação cirúrgica.

Ao Doutor Anderson Benicio, cirurgião e amigo inseparável durante a realização dos experimentos dessa tese, além de parte fundamental na finalização da mesma.

Ao Doutor Gilmar Geraldo dos Santos e ao amigo e exemplar cirurgião Marcelo Luiz Peixoto Sobral, fundamentais na minha formação e maturidade cirúrgica.

Aos colegas cirurgiões da equipe do Hospital Universitário Francisca Mendes em Manaus, Doutores Mariano Brasil Terrazas, Marcelo Nunes de Sousa, George Adrson Butel e Fausto de Pina, que me deram apoio incondicional e me substituíram durante os momentos de ausência para a realização desta tese.

Ao Dr. José Wilson Cavalcante, diretor clínico do Hospital Francisca Mendes, pelo apoio ofertado para a realização desta tese.

Ao Dr. Ewaldo de Mattos-Junior, amigo e médico anesthesiologista veterinário, competente e sempre disponível para a realização dos experimentos.

Ao Dr. Luiz Alberto Benvenuti, médico patologista, que analisou com primor os dados por meio de microscopia óptica e eletrônica.

À Dra. Paulina Sannomiya, exímia pesquisadora, fundamental durante diversas etapas desta tese.

À Adriana Moreira de Quadros, pelo auxílio e assistência em informática, essenciais para a finalização deste material.

À Secretária do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Universitário Francisca Mendes, Sra. Gilcianne, que também nos proporcionou auxílio fundamental em informática em diversas fases deste trabalho.

Às senhoras Neusa, Juliana e Eva, capacitadas funcionárias da pós-graduação do Incor-SP. Obrigado pela paciência e amabilidade com que me auxiliaram.

Ao Senhor Junior Falcetti, desenhista de exemplar competência, que nos auxiliou com as ilustrações deste trabalho.

Ao Laboratório de Biotecnologia, em especial à Dra. Idágene Cestari, que se empenhou para a realização dos experimentos realizados no contexto deste laboratório. Agradecimento especial aos funcionários Cida, Edu, Dimas e Luiz, que tiveram papel fundamental para a realização dos experimentos na intimidade deste laboratório. Meus agradecimentos sinceros pela felicidade e carinho com que me acolheram. Realmente tive bons momentos ao lado destas pessoas.

Ao Laboratório de Patologia Clínica, em especial às funcionárias Julia, Fatima e Lourdes, pelo auxílio e acolhida ofertados durante a avaliação dos dados neste laboratório.

Ao Laboratório LIM 11, em especial aos funcionários Walber e Cristiano, além do colega de doutorado Rafael Simas, os quais me auxiliaram na coleta e análise de dados dos mediadores inflamatórios.

Ao Laboratório de Cirurgia Experimental, em especial à veterinária Edna, que proporcionou e auxílio na aquisição, cuidados e padronização dos animais utilizados neste estudo.

A todos os colegas de doutorado, os quais juntos nessa empreitada nos dão força e auxílio para a manutenção do foco científico durante os momentos difíceis. Agradecimento especial ao Dr. Maurilio Onofre Deininger, colega de doutorado – a quem considero hoje como amigo, que compartilhou comigo todas as fases do desenvolvimento desta tese.

À FAPESP, pelo reconhecimento científico e suporte financeiro na compra de materiais imprescindíveis para o desenvolvimento deste trabalho.

À FAPPEAM, responsável pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento desta tese.

Ao Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, que cedeu, em diversas instâncias, primorosos conhecimento e material humano para a realização desta tese.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e
nunca se arrepende”*

Leonardo da Vinci

LISTA DE ABREVIATURAS**LISTA DE SÍMBOLOS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE GRÁFICOS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****SUMMARY**

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	ASPECTOS RELEVANTES DA LITERATURA.....	8
2.1	Transplante Cardíaco.....	9
2.2	Suporte Circulatório.....	11
2.2.1	Balão de Contra-Pulsção Aórtica.....	11
2.2.2	Balão de Contra-Pulsção Pulmonar.....	11
2.2.3	Dispositivos de Assistência Circulatória.....	12
2.3	Importância do Ventrículo Direito.....	18
2.4	Tratamento Cirúrgico da Falência Aguda de Ventrículo Direito..	22
2.4.1	Pericardiotomia e Pericardiectomia.....	22
2.4.2	Septostomia Atrial.....	22
2.4.3	Embolectomia Pulmonar.....	23
2.4.4	Derivação Cavo-Pulmonar.....	23
3	OBJETIVOS.....	27
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
4.1	Local da Pesquisa.....	31
4.2	Características dos Animais.....	31
4.3	Protocolo de Experimentação Animal.....	31
4.4	Dinâmica de Avaliação.....	32
4.5	Preparação.....	33
4.5.1	Anestesia.....	33
4.5.2	Técnica Operatória.....	34
4.5.3	Instrumentação para Monitorização das Pressões.....	36

4.5.4	Preparo para Assistência Circulatória do Ventrículo Esquerdo	36
4.5.5	Realização da Derivação Cavopulmonar.....	37
4.5.6	Preparo para a Assistência Biventricular.....	38
4.5.7	Indução da Assistência Ventricular.....	39
4.5.8	Assistência Circulatória com Bomba Centrífuga.....	39
4.6	Avaliação da Perfusão Tecidual e da Resposta Inflamatória.....	40
4.7	Avaliação das Alterações das Células Miocárdicas.....	40
4.8	Análise Estatística.....	43
5	RESULTADOS.....	44
5.1	Avaliação do Desempenho Hemodinâmico.....	46
5.1.1	Avaliação dos Fluxos.....	46
5.1.2	Avaliação das Pressões.....	48
5.1.2.1	Pressão Arterial Média.....	49
5.1.2.2	Pressão de Átrio Esquerdo.....	50
5.1.2.3	Pressão Venosa Central.....	51
5.1.2.4	Pressão de Ventrículo Direito.....	52
5.2	Avaliação da Resposta Inflamatória.....	53
5.3	Avaliação das Alterações das Células Miocárdicas.....	55
5.3.1	Microscopia Óptica.....	55
5.3.2	Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	57
6	DISCUSSÃO.....	61
7	CONCLUSÕES.....	70
8	ANEXOS.....	72
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

LISTA DE ABREVIATURAS

ACBi	Assistência Circulatória Biventricular
ACVE	Assistência Circulatória do Ventrículo Esquerdo
AD	Átrio Direito
AE	Átrio Esquerdo
AO	Aorta
AP	Artéria Pulmonar
APD	Artéria Pulmonar Direita
BCP	Balão de Contra Pulsação Pulmonar
BIA	Balão Intra-Aórtico
CEC	Circulação Extra Corpórea
DAVE	Dispositivos de Assistência Circulatória do Ventrículo Esquerdo
DAVs	Dispositivos de Assistência Ventricular
EV	Endovenoso
FV	Fibrilação Ventricular
IAM	Infarto Agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência Cardíaca
IL1- β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
LAP	Laboratório de Anatomia Patológica
ME	Microscopia Eletrônica de Transmissão
Min	Minutos
MO	Microscopia Ótica
NYHA	New York Heart Association

PAE	Pressão de Átrio Esquerdo
PAM	Pressão Arterial Média
PAP	Pressão de Artéria Pulmonar
PCP	Pressão de Capilar Pulmonar
PTFE	Politetrafluoroetileno Expandido
PVC	Pressão Venosa Central
PVD	Pressão de Ventrículo Direito
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
SF	Soro Fisiológico
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TP	Tronco Pulmonar
TxC	Transplante Cardíaco
VCS	Veia Cava Superior
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
+	Mais
<	Menor
±	Mais ou Menos
≤	Menor ou Igual
≥	Maior ou Igual
cm	Centímetro
H	Hora
Kg	Kilograma
ml	Mililitro
ml/Kg	Mililitro/Kilograma
mm	Milímetro
ms	Milissegundo
nm	Nanômetro
p	Significância Estatística
pg	Picograma
U\$	Dolar
Uwood	Unidades Wood
x	vezes

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Posicionamento do animal e via de acesso.....	35
Figura 2 Preparo do Grupo Derivação Cavopulmonar.....	37
Figura 3 Preparo do Grupo Biventricular.....	38
Figura 4 Diagrama de Coleta de Amostras para Exame e Histológico.....	43
Figura 5 Imagem da microscopia óptica. VD-parede lateral.....	56
Figura 6 Imagem de microscopia óptica. VD-parede lateral.....	57
Figura 7 Microfotografia eletrônica do Grupo Controle. VD-parede lateral.....	59
Figura 8 Microfotografia eletrônica do Grupo Derivação. VD-parede lateral.....	59
Figura 9 Microfotografia eletrônica do Grupo Biventricular. VD- parede lateral.....	60

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Fluxo do Dispositivo de Assistência Ventricular esquerda (DAVE).....	47
Gráfico 2 Pressão Arterial Média (PAM).....	49
Gráfico 3 Pressão Média de Átrio Esquerdo (PAE).....	50
Gráfico 4 Pressão Venosa Central Média (PVC).....	51
Gráfico 5 Pressão Média de Ventrículo Direito (PVD).....	52
Gráfico 6 Resultados dos marcadores de resposta inflamatória-IL1 β	53
Gráfico 7 Resultados dos marcadores de resposta inflamatória-IL 6	54
Gráfico 8 Resultados dos marcadores de resposta inflamatória FNT α	54

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Resultados do Lactato Sérico.....	45
Tabela 2 Fluxo do Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda.....	46
Tabela 3 Dados Hemodinâmicos.....	48
Tabela 4 Alterações das Células Miocárdicas na Microscopia Óptica.	55
Tabela 5 Alterações das Células Miocárdicas na Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	58

Santos LAS. **Estudo Experimental Comparativo entre a Derivação Cavo-pulmonar associada ao Suporte Circulatório Esquerdo e o Suporte Circulatório Biventricular na Falência Aguda Biventricular** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 116p.

Introdução: A falência do ventrículo direito (VD), durante o emprego de dispositivos de assistência circulatória do ventrículo esquerdo (DAVE), pode resultar em severo compromisso hemodinâmico com altas taxas de mortalidade.

Objetivo: Este estudo avaliou o desempenho hemodinâmico e as alterações miocárdicas decorrentes do emprego de dispositivo de assistência ventricular esquerda, associado ou não à descompressão do ventrículo direito (VD) através de derivação cavo-pulmonar. Estes achados foram comparados com o emprego de assistência circulatória esquerda isolada e com a assistência circulatória biventricular, em modelo experimental de falência cardíaca. **Métodos:** O suporte ventricular esquerdo foi instalado por meio de bomba centrífuga em vinte e um suínos (25-32 kg) com falência biventricular severa obtida pela indução de ritmo de fibrilação ventricular (FV). Os animais foram randomizados em três grupos. No grupo Controle, foi implantado apenas o DAVE. No grupo Derivação, além do DAVE foi realizada a cirurgia de Glenn modificada, com anastomose de tubo de Politetrafluoroetileno expandido (PTFE) nº 16, entre a veia cava superior e o tronco da artéria pulmonar. No grupo Biventricular, foram instaladas duas bombas centrífugas em paralelo, uma do lado esquerdo e outra do lado direito do coração. Foram monitoradas as pressões intracavitárias no momento prévio à indução de FV e a cada 30 minutos de assistência até o limite de 180 minutos. Lactato venoso e dosagens de citocinas inflamatórias também foram coletados

em momentos distintos, no início da FV e a intervalos regulares de uma hora, até o final do experimento. Amostras do endocárdio dos dois ventrículos foram coletadas e analisadas por meio de microscopia óptica e eletrônica.

Resultados: A manutenção do ritmo de FV foi responsável por deterioração hemodinâmica importante no grupo Controle e no grupo Derivação. A diferença observada entre o fluxo do DAVE nos grupos Derivação e Controle ($+55 \pm 14$ ml/kg/min., $p=0,072$) não foi significativa, ao passo que o fluxo no grupo Biventricular foi significativamente maior ($+93 \pm 17$ ml/kg/min., $p=0,012$) e se manteve estável durante o experimento. A PAM se manteve constante apenas no grupo Biventricular ($p<0,001$), que também apresentou diminuição significativa da pressão venosa central ($p=0,043$). Não houve diferença nos níveis de citocinas inflamatórias entre os grupos, enquanto que os níveis de lactato sérico revelaram-se significativamente menores no grupo Biventricular ($p=0,014$). Na análise ultraestrutural, notou-se uma presença menor de edema celular na parede livre do VD no grupo Biventricular ($p=0,017$).

Conclusão: Os resultados apresentados demonstram que o desempenho hemodinâmico da assistência ventricular esquerda associada à derivação cavopulmonar, neste modelo experimental, não foi superior ao observado com a assistência de VE isolada e não substituiu a assistência biventricular de maneira efetiva. Os níveis de citocinas séricas não sofreram alterações significativas no período estudado. O grupo biventricular apresentou menor quantidade de edema celular na parede livre do ventrículo direito.

Summary

Santos LAS. **Comparative Experimental Study Between Cavopulmonary Anastomosis Associated with Left Ventricular Assist Device Support and Biventricular Circulatory Assistance in Acute Biventricular Failure.** [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 116p.

Background: Right ventricular (RV) failure during left ventricular assist device (LVAD) support can result in severe hemodynamic compromise with high mortality. **Objective:** This study investigated the acute effects of cavopulmonary anastomosis on LVAD performance and right ventricular myocardial compromise in comparison with isolated LVAD support and biventricular circulatory support, in a model of severe cardiac failure. **Methods:** LVAD support was performed by means of centrifugal pump implantation in 21 anesthetized guinea pigs (25-32 kg) with severe biventricular failure achieved by ventricular fibrillation (VF) induction. Animals were randomized in three groups. In the Control group, isolated LVAD support was performed. In the Cavopulmonary group, cavopulmonary anastomosis was established by connecting the superior vena cava and pulmonary main artery with a short segment of expanded politetrafluorotylen n°16 (modified Glenn shunt). In the Biventricular group, biventricular assist device support was established by means of two parallel centrifugal pumps, one of them on the right-hand side of the heart and the other on the left-hand side. They were maintained under circulatory support and hemodynamic monitoring for 3h. Blood sample was collected before VF and in intervals of 30 minutes until the end of the surgery. Venous lactate and cytokines serum levels determinations were also obtained, before VF and each hour.

Endocardium samples of the septum and two ventricles were collected and analyzed by optics and electronic microscopy. **Results:** Ventricular fibrillation maintenance was responsible for acute LVAD performance impairment after 180 min. in the Control and Cavopulmonary groups. Cavopulmonary anastomosis resulted in non-significant improvement of LVAD pump flow in relation to control group ($+55 \pm 14$ ml/kg/min, $p=0.072$), while animals under biventricular support maintained higher LVAD flow performance ($+93 \pm 17$ ml/kg/min, $p=0.012$). Mean arterial pressure remained constant only in biventricular group ($p<0.001$), which also presented significant decrease of right atrial pressure ($p=0,043$). Similar increases in cytokine levels were observed in the three groups while the serum lactate presented lower level only in the Biventricular group ($p=0,014$). Ultra-structural analysis documented the presence of lower levels of myocardial cellular swelling in right ventricle in the Biventricular group ($p=0.017$). **Conclusion:** The concomitant use of cavopulmonary anastomosis during LVAD support in a pig model of severe biventricular failure resulted in non-significant improvement of hemodynamic performance and it did not effectively replace the use of biventricular support. Cytokine levels were similar in three groups. The Biventricular group showed lower level of cellular swelling in the right ventricle.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender às necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento.

A IC constitui importante problema de saúde pública mundial, com cerca de 23 milhões de pessoas portadoras e cerca de dois milhões de novos casos diagnosticados a cada ano no mundo. Estima-se que 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC (Rossi Neto *et al.*, 2004). No Brasil, no ano de 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no Sistema Único de Saúde e a IC foi a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular (Bocchi *et al.*, 2009).

O transplante cardíaco (TxC) continua sendo o tratamento de escolha para a IC refratária, apesar da grande melhora na expectativa de vida com o tratamento clínico. Vários avanços nessa área foram observados na última década, o que levou à queda da mortalidade em pacientes na lista de espera nos últimos anos (Lietz *et al.*, 2007). O Brasil tem ocupado cada vez mais espaço no campo dos transplantes, sendo referência no TxC na doença de Chagas, guiando condutas que são incorporadas no mundo todo. (Bacal *et al.*, 2009)

Entretanto, a expansão liberal do TxC no mundo tem sido limitada pela pequena quantidade de doadores disponíveis. Estima-se que entre 10 e 40% dos pacientes selecionados para o TxC morrem na fila de espera em

todo mundo, e parcela destes morre em decorrência de falência circulatória progressiva (Moreira *et al.*, 2005).

Este acontecimento estimulou a busca de tratamentos alternativos e neste contexto estão inseridos os dispositivos de assistência ventricular (DAVs) (Boehmer, 2003). O desenvolvimento dos DAVs proporcionaram um melhor manejo e melhor sobrevida para pacientes que necessitam de métodos alternativos como ponte para transplante. Seu uso auxilia a recuperação ventricular e pode aumentar o tempo que o paciente pode aguardar até que seja encontrado um doador compatível (Birks *et al.*, 2004). Os dispositivos atuais geralmente mais usados para este fim são os dispositivos de fluxo contínuo, os quais geralmente são totalmente implantáveis e têm proporcionado aos doentes melhora na qualidade de vida e possibilidade de aguardar maior tempo na fila de espera por órgãos (Aggarwal *et al.*, 2010).

Os DAVs já são terapia bem estabelecida em todo o mundo, e estão sendo aplicados em um grande número de países.. Atualmente, existem na literatura, baseado no conceito de remodelamento reverso (Barbone *et al.*, 2001 e Klotz *et al.*, 2008), diversos relatos bem sucedidos do uso dos DAVs como “ponte” para recuperação (Hetzer *et al.*, 2001 e Farrar *et al.*, 2002). Os DAVs também têm sido utilizados com sucesso como terapia de destino para pacientes com contraindicação ao transplante cardíaco (Takayama *et al.*, 2011 e Park *et al.*, 2012). Dados da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) demonstraram que no período entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004, 78,3% dos casos com indicação de DAV, esta foi

feita para pacientes pré-transplante, 5,3% foram como ponte para recuperação e 11,9% como terapia definitiva (Deng *et al.*, 2005).

Devido à falta de política de financiamento pelo sistema de saúde pública vigente no Brasil, na maioria dos centros especializados há disponibilidade somente de métodos de assistência circulatória de menor custo, como o balão intra-aórtico (BIA) e a bomba centrífuga. O BIA, embora não descomprima o ventrículo esquerdo adequadamente em situações críticas, notadamente é o tipo de suporte circulatório mais utilizado e atua como adjuvante no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) complicado por choque cardiogênico (Hochman *et al.*, 1999).

A assistência circulatória do ventrículo esquerdo (ACVE) foi primeiramente usada em humanos por Dennis *et al.* (1962) e, desde a realização destes e de outros estudos, sua indicação tem sido bem aceita (Frazier, 2010 e Drakos *et al.*, 2011). Uma importante complicação ao uso dos mecanismos de ACVE é o desenvolvimento de falência do ventrículo direito (VD), que tem sido motivo de recentes séries de estudos (Elbeery *et al.*, 1990; Craig, 2011).

O efeito da assistência circulatória esquerda sobre o VD permanece controverso. Numerosos fatores podem estar envolvidos na gênese desta disfunção; entre eles, incluem-se o aumento do retorno venoso produzido pela ACVE, que pode afetar em extensão variável a função do VD, por aumento da pré-carga, levando à redução do débito cardíaco causada pela diminuição de fluxo através da circulação pulmonar e para o átrio esquerdo. Além disso, a dilatação imposta ao VD causa o desvio do septo

interventricular para a esquerda, reduzindo a complacência do ventrículo esquerdo (VE) e alterando a dinâmica interventricular (Higgins *et al.*, 1992, Chow *et al.*, 1992 e Chen *et al.*, 1996).

Apesar disso, já foi demonstrado que a ACVE proporciona também efeitos benéficos ao VD, como aumento da complacência diastólica, diminuição da pressão de artéria pulmonar, provavelmente devido à diminuição na pressão do átrio esquerdo (AE), e melhora da contratilidade devido à melhor perfusão coronariana (Pavie e Leger, 1996).

O que se observa na prática é que, em média, de 13 a 44% dos pacientes que necessitam de ACVE evoluem com falência aguda do VD, sendo a principal causa de óbito nesses pacientes (Farrar *et al.*, 1984; Elbeery *et al.*, 1990; Kukucka *et al.*, 2011 e Hsu *et al.*, 2011).

A falência aguda de VD secundária à falência de VE continua sendo um grande desafio no manejo da IC. Há diversos autores que ressaltam que em casos de falha refratária da função do VD e com importante distensão do mesmo, a instituição de assistência circulatória biventricular (ACBi) permanece como boa opção de tratamento, desde que seja instalada o mais precoce possível (Stone, 2007).

Apesar da melhora hemodinâmica observada na ACBi, esta não é isenta de eventos adversos. Com o dobro de “sites” de canulação e bombas, aumentam os riscos de sangramento, fenômenos infecciosos e tromboembólicos (Genovese *et al.*, 2010, Loforte *et al.*, 2011 e Attisani 2011). Ademais, este procedimento continua a ser indicado para pacientes em

estado clínico crítico, fato que piora o resultado deste tipo de implante quando comparado à ACVE isolada (Farrar *et al.*, 1997).

Por outro lado, relatos da literatura têm demonstrado declínio na morbidade do implante de dispositivos de ACBi, quando este é programado precocemente para doentes de alto risco (Tsukui *et al.*, 2005 e Fitzpatrick III *et al.*, 2008).

Atualmente sabe-se que a falência aguda de VD é multifatorial (Kaul *et al.*, 2000). Já foi demonstrado clínica e experimentalmente que, durante a falência aguda do VD, este evolui com importante dilatação intra-cavitária, com aumento dos volumes sistólico e diastólico final, além de queda do débito cardíaco do VD (Wade, 1959 e Thomaz *et al.*, 2009).

Seguindo este conceito, torna-se extremamente atrativo o desenvolvimento de um método de descompressão do VD e de aumento do fluxo para a circulação pulmonar em casos de falência deste, o que teoricamente levaria ao aumento do débito cardíaco, sem os inconvenientes observados com a instalação dos DAVs.

A derivação cavo-pulmonar é amplamente utilizada na prática clínica para o tratamento de cardiopatias congênitas com fisiologia univentricular (Scheurer *et al.*, 2007). Uma de suas vantagens é a sua facilidade de confecção, podendo ser realizada com ou sem o auxílio de circulação extra-corpórea. (Pineda *et al.*, 2001 e Bhan, 2008).

A utilização da derivação cavo-pulmonar em casos de falência aguda do VD já foi proposta por alguns grupos com bons resultados clínicos (Kunihara *et al.*, 2004 e Chauvaud *et al.*, 1998). Durante a vigência de

assistência circulatória, o uso da derivação cavo-pulmonar também já foi testado com êxito, tanto no âmbito experimental (Succi et al., 2009), quanto clínico (Martin *et al.*, 2009).

Com base nestes relatos da literatura, a realização da derivação cavo-pulmonar associada à ACVE, no tratamento de pacientes portadores de disfunção biventricular, tem o potencial de proporcionar descompressão significativa do VD e o aumento do retorno venoso para o átrio esquerdo através da circulação pulmonar. Esta situação evitaria que este grupo grave de pacientes necessite do implante de dispositivos de assistência circulatória biventricular.

Partindo desta hipótese, foi realizado estudo experimental em suínos com falência biventricular aguda em uso de dispositivo de assistência circulatória de ventrículo esquerdo (DAVE) e foram comparados os efeitos hemodinâmicos e as alterações estruturais entre a derivação cavo-pulmonar, a ACVE isolada e a assistência circulatória biventricular. Este trabalho representa a continuidade da linha de pesquisa sobre “Alterações Circulatórias e da Resposta Inflamatória durante o Emprego de Circuitos de Circulação Artificial”.

2 Aspectos Relevantes da Literatura

2.1. Transplante Cardíaco

O número de pacientes com insuficiência cardíaca está crescendo no Brasil e no mundo. No censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), observou-se o crescimento da população idosa no Brasil e, portanto, com potencial elevação do número de pacientes em risco ou portadores de insuficiência cardíaca (IC) (Bochi *et al.*, 2012). A IC está relacionada com alta morbidade, necessidade recorrente de hospitalização, piora na qualidade de vida e alta mortalidade.

Na década de 90 houve importante evolução dos avanços clínicos e cirúrgicos no tratamento dos pacientes com IC, proporcionando assim melhor sobrevida a estes doentes. Porém, apesar destes avanços o TxC é ainda considerado o tratamento mais eficaz para os pacientes em fase terminal de IC. No entanto, a expansão liberal do TxC tem sido limitada pela pequena quantidade de doadores de órgãos no mundo. (Lietz *et al.*, 2007).

A disparidade entre o número de candidatos a TxC e o número de doadores de órgãos está associada ao longo tempo na fila de espera de órgãos. Dados da agência de registros de pacientes em lista de espera nos Estados Unidos, a Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), relataram que no final de 2005, 48% dos candidatos a TxC esperaram em média mais de dois anos pela realização da cirurgia de transplante cardíaco (Current U.S., 2007).

O número de TxC realizados no mundo tem permanecido estável, com a média de 3.600 a 3.850 transplantes registrados por ano, segundo o

registro anual de 2011 da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Entre os anos de 2005 a 2010, a cardiomiopatia não isquêmica foi a etiologia predominante na indicação do TxC, com 53,3% dos casos; a miocardiopatia de origem isquêmica foi a segunda causa mais prevalente de indicação para TxC (37,7%), seguida pela cardiopatia congênita do adulto (2,9%), doença valvular (2,7%) e o retransplante (2,6%) (Stehlik *et al.*, 2011).

A sobrevida média atual do TxC é de 11 anos, sendo o maior índice de mortalidade registrado no primeiro ano de pós-operatório. A cardiopatia de base que levou o doente ao transplante continua sendo um importante preditor de sobrevida e, nesse sentido, os pacientes de etiologia não-isquêmica apresentam melhor prognóstico, seguido pelos pacientes de origem isquêmica (Stehlik *et al.*, 2011).

As causas de morte mais prevalentes no primeiro ano pós-TxC são: falência do enxerto, rejeição, infecção e falência múltipla de órgãos e sistemas. Após o primeiro ano, o risco de mortalidade diminui em comparação ao período inicial e mantém-se constante, sendo a neoplasia, a vasculopatia do enxerto e a falência do enxerto causas importantes de óbito na fase tardia pós-TxC (Stehlik *et al.*, 2011).

2.2 Suporte Circulatório

2.2.1 Balão de Contra-Pulsção Aórtica

O balão intra-aórtico (BIA) é o método mais usado de ACVE no mundo, é de fácil implante e manuseio e pode ser inserido por cardiologistas e cirurgiões. O BIA aumenta o débito cardíaco por descomprimir o VE, diminuindo a pré-carga e por aumentar o fluxo coronariano efetivo. (Bregman *et al.*, 1980 e Gelsomino *et al.*, 2012).

Já foi demonstrado experimentalmente que o BIA, apesar de não alterar diretamente a função do VD, melhora a função cardíaca global e aumenta a pressão arterial média em modelo experimental de falência aguda de VD de origem isquêmica (Nordhaug *et al.*, 2004). Boeken *et al.* (2009) demonstraram que, durante a falência aguda do VD pós-cardiotomia, o BIA diminui as pressões venosa central e pulmonar, além de melhorar a função cardíaca global.

2.2.2 Balão de Contra-Pulsção Pulmonar

Existem relatos na literatura de que o balão de contra-pulsção pulmonar (BCP) é capaz de prover melhora hemodinâmica ao VD durante a falência biventricular que ocorre no período intra-operatório de cirurgias cardíacas (Moran *et al.*, 1984). Porém, a complexidade técnica do

procedimento de instalação do BCP tem limitado seu uso em maior escala na falência aguda do VD (Letsou *et al.*, 1990). Jett *et al.* (1987) compararam, em estudo experimental com ovelhas, a eficácia do BCP em relação a um dispositivo de assistência circulatória durante a falência aguda do VD. Estes autores demonstraram que, apesar de os dois métodos serem eficazes na disfunção aguda do VD, o dispositivo de assistência circulatória proporcionou melhor benefício hemodinâmico ao VD quando comparados ao BCP no modelo estudado.

2.2.3 Dispositivos de Assistência Circulatória

O suporte de assistência circulatória tem se tornado terapia fundamental no tratamento da falência cardíaca aguda e crônica. Sua indicação tem sido muito bem aceita em situações agudas como o IAM que evolui com choque cardiogênico como “ponte para recuperação”, “ponte para ponte”, ou seja, quando se lança mão de uma estratégia emergencial para depois se decidir qual a melhor modalidade terapêutica, assim como em situações crônicas como os casos de “ponte para transplante” ou até mesmo como “terapia de destino”, usados em pacientes portadores de IC grave, mas que por alguma situação clínica e/ou social têm contra-indicação ao TxC (Stone, 2007).

Os pacientes que necessitam do uso de DAV podem ser classificados em quatro categorias: choque cardiogênico devido ao IAM,

disfunção miocárdica pós-cardiotomia, IC aguda secundária à miocardite e IC crônica descompensada; ainda nesta classificação, a disfunção pós-cardiotomia é dividida em dois grupos, os pacientes com disfunção cardíaca prévia, os quais têm pouca possibilidade de recuperação, e os pacientes sem disfunção prévia. A IC crônica descompensada é a indicação mais comum do uso destes dispositivos (Delgado *et al.*, 2008).

Os DAVs podem ser classificados de várias maneiras: segundo o tipo de fluxo gerado, em dispositivos de assistência pulsátil (ventrículo artificial, coração artificial, balão intra-aórtico) e não pulsátil (bombas centrífugas, bomba de fluxo axial implantável) (Leirner, 2000). Quanto ao local de inserção, podem ser implantáveis ou extracorpóreos (Bacal *et al.*, 2009) e quanto ao ventrículo ao qual assistem podem ser de assistência esquerda, direita ou biventricular (Timms, 2011).

Os DAVs podem ser classificados de acordo com a sua evolução tecnológica em primeira, segunda e terceira geração. Os de primeira geração correspondem aos dispositivos pulsáteis que foram primeiramente introduzidos na prática clínica, entre os quais se destacam o Novacor (LVAS, Worldheart, Salt Lake City, UT, USA), o Heartmate XVE e o Thoratec implantável e paracorpóreo. Os DAVs de segunda geração foram os primeiros a utilizar preferencialmente o fluxo contínuo; seu *design* de menor tamanho permitiu que fosse usado em pacientes com menor superfície corpórea. Além disso, o fluxo sanguíneo era gerado por um motor axial, o que melhorou sobremaneira a durabilidade destes dispositivos. Destacam-se nesta classe o Jarvik 2000 (Jarvik Heart, New York, NY, USA), o MicroMed

DeBakey VAD (MicroMed Technologies, Woodlands, TX, USA) e o Heartmate II. Os de terceira geração, semelhantes aos de segunda geração, utilizam fluxo contínuo por bomba centrífuga ou axial. No entanto, o rotor central é suspenso por força hidrodinâmica ou eletromagnética, o que aumenta a durabilidade do dispositivo e diminuiu ainda mais o tamanho deste. Atualmente existem quatro dispositivos em investigação: o Berlin Heart Incor (Berlin Heart, Berlin, Germany), o Levacor VAD (Worldheart), o HeartWare HVAD (HeartWare International, Inc, Framingham, MA, USA) e o DuraHeart (Terumo Heart Inc, Ann Arbor, MI, USA) (Fitzpatrick *et al.*, 2011).

Dados da Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS), agência de registro que regula o uso de DAVs nos Estados Unidos, revela que houve uma mudança no tipo de dispositivo implantado, com progressiva substituição dos dispositivos de fluxo pulsátil pelos dispositivos de fluxo contínuo. Nota-se que em 2006, quando se iniciou o registro de DAVs implantados por esta agência, quase que a totalidade de procedimentos realizados neste ano utilizou dispositivos de fluxo pulsátil, ao passo que no ano de 2011 o uso destes dispositivos declinou a quase zero (Kirklin *et al.*, 2012).

A incorporação dos DAVs na prática clínica proporcionou melhor qualidade de vida e menor mortalidade para pacientes com IC refratária. O estudo REMATCH TRIAL incluiu 129 pacientes com IC refratária com classe funcional IV de New York Heart Association (NYHA), inelegíveis para TxC e randomizou estes em dois grupos; o primeiro (n-68) para tratamento clínico otimizado e o segundo grupo (n-61), que recebia além do tratamento clínico

otimizado, implante de DAV. Os destaques dos resultados são que o uso do DAV representou uma diminuição na mortalidade global de 48% e melhora na sobrevida de um ano de 25 para 52%, se comparados ao grupo que recebeu tratamento clínico otimizado. A maior causa de mortalidade no grupo de tratamento clínico foi IC refratária, ao passo que no grupo DAVE foi à falha do dispositivo (Rose *et al.*, 2001).

A partir deste e de outros estudos, os DAVs tornaram-se terapia aceita no mundo inteiro, porém apesar dos avanços tecnológicos nessa área, a cirurgia de implante destes dispositivos ainda está associada a graves complicações precoces e tardias, o que pode determinar o prognóstico destes pacientes severamente doentes. O sucesso terapêutico está intimamente relacionado ao tempo em que estes dispositivos são implantados, evitando-se assim a falência de órgãos “alvo”.

As complicações hemorrágicas têm incidência que podem variar de 14 a 50% e parte destas tem de ser reabordadas cirurgicamente. Os fenômenos trombo-embólicos têm incidência que varia de 6 a 47% e são mais frequentes em pacientes com falência múltipla de órgãos. As infecções podem ocorrer em até 59% dos casos e quando está relacionada ao dispositivo apresenta prognóstico ruim. Mais recentemente descrita, a falência de VD secundária ao implante dos DAVE pode ocorrer em até 44% dos pacientes e representa a maior causa de mortalidade nesse grupo de doentes. (Mc-Nab *et al.*, 2006, Krabatsh *et al.*, 2011 e Kukucka *et al.*, 2011).

Dessa forma, a correta decisão para o uso de assistência uni ou biventricular é a “chave” do sucesso terapêutico para pacientes em falência

cardíaca. Porém, é difícil prever quais pacientes têm maior risco de desenvolver falência de VD, pois não há consensos sobre critérios de risco pré-operatório entre estes estudos (Farrar *et al.*, 1997 e Matthews *et al.*, 2008).

Na literatura, já foram descritos múltiplos fatores de risco para falência de VD secundária ao implante de dispositivos de ACVE, porém poucos são defendidos por múltiplos autores, fato que dificulta a uniformização de condutas nesta patologia (Fitzpatrick III *et al.*, 2008). Recentemente inúmeros trabalhos foram desenvolvidos na tentativa de se criar escores de risco para este tipo de patologia e, apesar da diferente população e metodologia aplicada na construção destes, parece que o baixo débito cardíaco global e de VD, a falência múltipla de órgãos, além da disfunção renal pré-operatória, configuram como os mais importantes fatores de risco para desenvolvimento de disfunção de VD secundária ao implante de dispositivos de ACVE (Fitzpatrick III *et al.*, 2008; Matthews *et al.*, 2008; Fukamaki *et al.*, 1999 e Wang *et al.*, 2012).

Sabe-se que a assistência circulatória biventricular (ACBi) é eficaz em descomprimir o VD dilatado, quando o mesmo entra em falência e existem sugestões na literatura que tal conduta deve ser instituída o mais precocemente possível, a fim de se evitar a lesão orgânica irreversível (Fitzpatrick III *et al.*, 2009 e Matthews *et al.*, 2008). Apesar da melhora hemodinâmica observada na ACBi, sabe-se que nesse tipo de assistência, a despeito dos avanços tecnológicos proporcionados pelos novos dispositivos,

ainda permanece alta a incidência de complicações (Genovese *et al.*, 2010; Stone *et al.*, 2007 e Fitzpatrick III *et al.*, 2011).

A assistência circulatória biventricular (ACBi), apesar de necessária em alguns casos, apresenta piores resultados quando comparada à ACVE isolada. Com mais eventos hemorrágicos, maior chance de infecção e consequente alta taxa de mortalidade. Em uma análise da INTERMACS, realizada de 2006 a 2009, a sobrevida em seis meses foi de 86% para a ACVE e 56% para a ACBi. Além disso, os pacientes que receberam ACBi tiveram mais eventos adversos quando comparados aos com ACVE isolada e mais que o dobro de falência mecânica do dispositivo (Cleveland *et al.*, 2011).

O que se tem observado na prática clínica é um crescente declínio do uso desta modalidade de assistência com o decorrer dos anos. Em 1989, em um centro especializado na Alemanha, o implante de dispositivos de ACBi teve um pico máximo de 95% do total de implantes realizados nesta instituição, ao passo que em 2009 essa porcentagem caiu para 20% do total de implantes neste período (Krabatsch *et al.*, 2011).

Segundo o quarto registro da INTERMACS, nota-se o declínio do uso de ACBi com o decorrer dos anos. Em 2006, de um total de 103 implantes de DAVs, 18,44% eram de dispositivos de ACBi, ao passo que no ano de 2011 entre os meses de janeiro a junho esta modalidade de assistência correspondeu a somente 6,31% do total de implantes realizados neste período (Kirklin *et al.*, 2012).

Devido à escassez de doadores de órgãos no mundo, o tempo médio em lista de espera por órgãos pode ser longo. Neste cenário, a progressiva tendência ao uso de dispositivos de fluxo contínuo, refletiu positivamente no resultado desta terapia quando usada como “ponte para transplante” e “terapia de destino”. Recentes estudos tem evidenciado que os novos dispositivos de fluxo axial contínuo demonstraram eficácia hemodinâmica e melhora na qualidade de vida, além do uso por períodos prolongados (Miller *et al.*, 2007 e Pagani *et al.*, 2009).

Um fator limitante para o uso dos DAVs é o alto custo desta terapia. Em estudo recente, estimou-se que o custo por paciente com uso de ACVE isolada é de 48.000 dólares por paciente nos EUA; na Inglaterra este custo chegou a 78.000 dólares e no Canadá a incríveis 96.000 dólares (Hutchinson *et al.*, 2008). Outro estudo, do ISHLT, apontou que o custo total do implante ACBi fica em torno de 197.000 dólares por paciente (Digiorgi *et al.*, 2005).

2.3. Importância do Ventrículo Direito

A falência aguda do ventrículo direito (VD) permanece com alta mortalidade, principalmente devido ao grande espectro de patologias que podem estar envolvidas na sua gênese, fato que dificulta o reconhecimento e tratamento precoce da mesma (Kaul *et al.*, 2000 e Higgins *et al.*, 1992).

Esta entidade clínica foi primeiramente descrita por Cohen *et al.* (1974) e de acordo com este e outros autores (Zehender *et al.*, 1993; Wellens, 1993 e Kinch *et al.*, 1994) foi associada com infarto do miocárdio (IAM) da parede póstero-inferior do coração, envolvendo áreas dos ventrículos direito e esquerdo e septo interventricular. Ainda segundo estes autores, a falência refratária de VD ocorre quando existe uma desproporção entre o comprometimento do VD quando comparado ao ventrículo esquerdo (VE) no processo do IAM.

Outras causas clássicas que contribuem para a falência aguda de VD são: hipertensão pulmonar prévia, pós-operatório de cirurgias cardíacas, doenças parenquimatosas pulmonares, falência ventricular direita secundária à disfunção de VE e, mais recentemente descoberta, a falência de VD secundária ao implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica de VE (Richenbaker *et al.*, 1983 e Santamore *et al.*, 1996).

A falência circulatória direita pode ser caracterizada como um conjunto de achados hemodinâmicos e no exame físico. Hemodinamicamente, se apresenta com aumento da pressão de átrio direito maior que 20 mmhg, com pressão de átrio esquerdo menor que 10 mmhg, índice cardíaco menor que 1,8 l/min/m², além de aumento da pressão de artéria pulmonar. No período intra-operatório, o que se observa é a distensão do coração direito e ecocardiograficamente se evidencia o movimento septal para o interior do VE, somado ao mau funcionamento da função de VD. No exame físico podem ser encontrados sinais clássicos de

falência direita, como congestão hepática e sistêmica em graus variáveis (Chen *et al.*, 1996).

O VD já foi considerado, no passado, uma cavidade com pouca função hemodinâmica e passível de ser excluído da circulação, fato bem demonstrado nos casos de atresia tricúspide, em que o mesmo era excluído parcial ou totalmente da circulação sem maiores prejuízos hemodinâmicos (Fontan *et al.*, 1971). Takagaki *et al.* (2003) sugerem a técnica de exclusão do VD, que consiste na ressecção da parede livre daquela câmara e na realização de *shunt* cavo-pulmonar ou sistêmico-pulmonar, para o tratamento de insuficiência cardíaca direita isolada, como alternativa ao transplante cardíaco. Em relato de realização da técnica em oito pacientes, não houve nenhum óbito e todos receberam alta hospitalar.

Em 1954, Warden *et al* realizaram em cães a exclusão total do VD por um período que variou de 2 semanas a 2 meses. Feito isso, foi realizada a conexão entre o atrio direito (AD) e o tronco da artéria pulmonar (AP). A partir do resultado obtido (sobrevida de 57% dos animais), os autores sugeriram que esta técnica poderia ser uma alternativa de tratamento para os casos de atresia tricúspide, indicando que o AD poderia assumir a função de bomba do VD (Warden *et al.*, 1955).

Bolling *et al.* (2002), em estudo experimental em cães, realizaram a cauterização da parede do VD e, após o período de 70 dias, não observaram alterações significativas nos níveis de pressão do sistema periférico. Dessa forma, concluíram que a causa de congestão venosa periférica não era a falência do VD em pacientes com IC.

A cirurgia de exclusão do VD já foi proposta como tratamento definitivo e/ou paliativo de diversas doenças. Sano *et al.* (2002) demonstraram, com êxito, técnica cirúrgica em que realizaram ressecção da parede livre do VD em direção à crista átrio-ventricular e paralelo ao septo inter-ventricular, com posterior fechamento do orifício tricuspídeo, para tratamento de falência ventricular direita em pacientes em estágio avançado de IC. Kasahara *et al.* (2010) relataram sucesso terapêutico com essa técnica em criança em estágio avançado de falência de VD portadora de múltiplas cardiopatias congênitas.

Em contrapartida a este conceito, existem fortes indícios de que o VD tem papel fundamental no equilíbrio hemodinâmico geral, fato muito bem observado em pacientes transplantados e nos casos de IAM de VD, pois quando este ocorre no período intra-operatório costuma acarretar ao doente disfunção hemodinâmica grave (Danton *et al.*, 2001).

No ensaio clínico “Beta-blocker Evaluation of Survival Trial” (BEST) os pacientes com IC que tinham como apresentação clínica a falência de VD, definida com fração de ejeção (FE) do VD < 20%, apresentaram maior mortalidade e taxa de hospitalização (Meyer *et al.*, 2010).

Há relatos na literatura recente de que a restauração da função do VD deve ser uma meta no tratamento de pacientes com IC terminal (Sakata, 2012). Diversos relatos da literatura têm demonstrado estreita relação entre o prognóstico e a fisiopatologia da IC e a função do VD. Afecções como a miocardiopatia dilatada (Sun *et al.*, 1997), a doença valvar (Borer *et al.*, 2003), o infarto de VD (O’Rourke *et al.*, 2004) e a doença obstrutiva do

sono (Tugcu *et al.*, 2010), já tiveram sua fisiopatologia diretamente relacionadas à função do VD. Com base nesses relatos está claro que o VD tem papel fundamental no equilíbrio da função cardíaca global.

2.4 Tratamento Cirúrgico da Falência Aguda de Ventrículo Direito

2.4.1 Pericardiotomia e Pericardiectomia

O aumento da pressão intra-pericárdica tem influência direta na função do VD. A pericardiotomia e/ou pericardiectomia já demonstrou importante papel no tratamento da falência de VD, pois leva a aumento das pressões de enchimento do VD e VE e na melhora do débito cardíaco. Na prática, aumenta a pressão de enchimento atrial e melhora a função do VD (Sengupta *et al.*, 2008).

2.4.2 Septostomia Atrial

A septostomia atrial é descrita como um procedimento simples, pode ser feita por via percutânea, com o balão de septostomia (Lahm *et al.*, 2010) ou durante a cirurgia cardíaca, quando a falência de VD ocorre no período intra-operatório (Swanson *et al.*, 1987). Este procedimento descomprime imediatamente o VD através da criação do *shunt inter-atrial*, levando à

recuperação da função do VD e à normalização da pressão intra-cavitária. Existem ainda relatos de que o *shunt* tende a se fechar espontaneamente em período variável após a normalização da função do VD (Higgins *et al.* 1992).

2.4.3 Embolectomia Pulmonar

A embolectomia pulmonar cirúrgica está indicada em casos de embolia pulmonar aguda maciça, quando a trombólise medicamentosa falha, ou em casos com contra-indicação à sua realização; especialmente em casos que evoluem com comprometimento importante da função cardíaca, em especial do VD. A trombólise percutânea intrapulmonar pode ser usada nestas situações, porém ainda não existem na literatura dados concisos que comprovem o seu resultado (Hirsh *et al.*, 2008).

2.4.4 Derivação Cavo-Pulmonar

Carlon *et al.* (1951) descreveram a técnica e as bases fisiológicas da cirurgia de realização da derivação cavo-pulmonar parcial. Naquela época, a veia ázigos era anastomosada na artéria pulmonar direita (APD). Após este, esta técnica foi reproduzida com sucesso por alguns autores em todo o mundo (Fenn *et al.*, 1956 e Robicsek *et al.*, 1956).

Glenn *et al.* (1954) publicaram estudo experimental realizado em cães, no qual anastomosaram a veia ázigos à artéria pulmonar direita; neste experimento procedeu-se a ligadura da extremidade proximal da APD, proporcionando drenagem do sangue do sistema venoso apenas para o pulmão direito, procedimento conhecido como “Cirurgia de Glenn Clássica”. Quatro anos mais tarde, o mesmo autor iniciou a aplicação clínica do método como opção terapêutica para uma série de cardiopatias congênitas complexas de fisiologia univentricular com hipofluxo pulmonar. (Glenn *et al.*, 1958).

Uma importante modificação técnica da derivação cavo-pulmonar clássica foi proposta por Azzolina *et al.* (1972) Estes autores realizaram a anastomose da veia cava superior com a APD, porém sem a ligadura da porção proximal desta. Com isto, diminuíram a incidência de complicações relacionadas à drenagem de sangue ao território pulmonar, pois o sangue neste método é drenado para os dois pulmões, técnica popularmente conhecida como “Cirurgia de Glenn Bidirecional”. Do ponto de vista hemodinâmico, os principais benefícios desta técnica são a redução da sobrecarga volumétrica do VD e o aumento do fluxo pulmonar total.

A derivação cavo-pulmonar parece ser capaz de aumentar o fluxo pulmonar efetivo, pois descomprime volumetricamente o VD, restabelecendo a forma geométrica do mesmo e aumentando a saturação sistêmica de oxigênio (Freedom *et al.*, 1998). Existem na literatura sugestões clínicas (Martin *et al.*, 2009; Kuniyara *et al.*, 2004 e Yie *et al.*, 2004) e experimentais

(Succi *et al.*, 2009 e Danton *et al.*, 2001) de que a exclusão parcial do VD tem benefícios na falência aguda deste.

Chauvaud *et al.* (1998), realizaram esta técnica para o tratamento de pacientes com Doença de Ebstein de alto risco e demonstraram diminuição da mortalidade de 24% para 6% em pacientes selecionados. Danton *et al.* (2001) demonstraram, em modelo experimental de infarto agudo do miocárdio em suínos, que a derivação cavo-pulmonar é capaz de descomprimir volumetricamente o VD e, desta forma, atenuar a disfunção de VE. Kuniyara *et al.* (2004) relataram clinicamente a eficácia da derivação cavo-pulmonar na vigência de isquemia aguda de VD, em paciente com dissecação aguda da aorta ascendente com comprometimento da artéria coronária direita e dificuldade de desmame da circulação extra-corpórea (CEC). Os autores relatam que só foi possível o adequado desmame da CEC após a realização de derivação cavo-pulmonar.

Em vigência de assistência circulatória, o benefício da derivação cavo-pulmonar já foi apontado em caso de paciente de 26 anos submetido ao implante de assistência circulatória mecânica biventricular e, após inúmeras tentativas sem sucesso de desmame da assistência ventricular direita, a equipe cirúrgica realizou a cirurgia de Glenn bidirecional e o paciente teve alta hospitalar em uso de ACVE isolada (Martin *et al.*, 2009).

Succi *et al.* (2009) obtiveram êxito, ao demonstrar em modelo experimental em cães, que a derivação cavo-pulmonar é capaz de proporcionar suporte adequado ao VD, quando associada à ACVE, na falência biventricular. Neste estudo os animais foram randomicamente

divididos em dois grupos, um recebeu ACVE isolada e em outro grupo, além da ACVE, foi realizada a derivação cavo-pulmonar através da conexão direta da veia cava superior (VCS) na artéria pulmonar direita. A falência cardíaca foi obtida através da indução do ritmo de fibrilação ventricular (FV) e os animais foram mantidos em assistência circulatória esquerda isolada por um período de 90 minutos (min).

O objetivo deste estudo é avaliar o desempenho hemodinâmico e as alterações miocárdicas decorrentes do emprego de DAVE não pulsátil, associado ou não à descompressão do VD através de derivação cavo-pulmonar, em modelo experimental de disfunção biventricular aguda em suínos, bem como comparar estes efeitos aos observados com o emprego de assistência biventricular.

Objetivos Específicos:

1. Avaliar o desempenho hemodinâmico da derivação cavo-pulmonar, comparando-o com o obtido a partir da ACVE isolada e com a assistência circulatória biventricular (ACBi) durante a ACVE em modelo de falência biventricular.
2. Comparar a incidência de lesão estrutural do miocárdio entre a ACVE isolada e a descompressão do VD através da derivação cavo-pulmonar e da instituição de assistência biventricular.
3. Avaliar os marcadores da resposta inflamatória desencadeada pelos três métodos.

A aprovação para realização deste estudo experimental em suínos ocorreu na sessão da Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo (INCOR-SP), quando foi aprovado como protocolo de pesquisa SDC-1649/00/10. Foi aprovado também pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão, como protocolo de pesquisa 0781/08. A execução deste trabalho foi possibilitada pelo auxílio-pesquisa recebido pela FAPESP em processo aprovado n. 08/06029-2.

Os suínos usados neste protocolo foram fornecidos pela Granja Núcleo Central de Inseminação de Suínos (Holambra-SP). Para a manipulação destes animais em laboratório, foram respeitadas as diretrizes da National Institute of Health descritas no *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, assim como as normas da Comissão de Fiscalização de Pesquisa Animal (COFIPA).

4.1 Local da Pesquisa

Este estudo foi realizado no INCOR-SP e contou com o apoio do Laboratório do Centro de Tecnologia Biomédica, Laboratório de Cirurgia Cardiovascular e Fisiologia da Circulação (LIM 11) e Laboratório de Anatomia Patológica (LAP), além do Laboratório de Cirurgia Experimental.

4.2 Características dos Animais

Foram utilizados 21 suínos jovens, da raça Landrace, provenientes da Granja anteriormente citada. Antes dos experimentos, os animais permaneceram no biotério do INCOR-SP, em gaiolas isoladas e de dimensões adequadas para o tamanho dos animais. No intuito de se evitar aquisição de moléstias infecciosas nosocomiais, foi estipulado um tempo máximo de 24 horas entre a entrada do animal no biotério e o início do experimento.

4.3 Protocolo de Experimentação Animal

Foi realizado um estudo experimental em suínos com falência aguda biventricular em uso de ACVE. Os animais foram divididos em três grupos, sendo eles denominados Controle, Derivação e Biventricular, a depender da

presença de tratamento e do tipo de tratamento proporcionado ao VD em falência. A preparação cirúrgica foi semelhante em todos os animais.

No Grupo Controle, foi mantida apenas a assistência circulatória do VE através de instalação de bomba centrífuga de fluxo contínuo (Biopump) entre o VE e a aorta.

No Grupo Derivação, foi realizada a descompressão do VD através da realização de *shunt* cavo-pulmonar, em associação com ACVE.

No Grupo Biventricular, foi instituída a assistência biventricular através da instalação de duas Biopumps, a primeira como suporte circulatório ao coração esquerdo e a segunda como suporte circulatório ao coração direito, com drenagem de sangue pelo átrio direito (AD) e reposição ao nível do tronco da artéria pulmonar (TP).

4.4 Dinâmica de Avaliação

As medidas hemodinâmicas foram realizadas no momento inicial da preparação, chamado de momento pré e cada 30 minutos de assistência circulatória até o limite de 180 minutos. As coletas de sangue para realização de exames bioquímicos, hematológicos, gasométricos, lactato sérico, além da dosagem das citocinas inflamatórias, foram realizadas no início do experimento e, posteriormente, em intervalos regulares de uma hora até final do experimento. As coletas dos fragmentos para microscopia ótica e eletrônica foram realizadas ao final do experimento.

4.5 Preparação

4.5.1 Anestesia

A monitorização intra-operatória foi obtida através de eletrocardiograma contínuo, das medidas de pressão venosa central (PVC), pressão arterial média (PAM), pressão de átrio esquerdo (PAE) e pressão de ventrículo direito (PVD). Foi realizada a cistostomia para aferição do débito urinário. A temperatura foi aferida por meio da inserção de sensor próprio via retal.

Os animais receberam, cerca de 15 minutos antes do procedimento, dose de pré-anestésico com quetamina 30 mg/kg por via intra muscular. O procedimento operatório foi realizado sob anestesia geral induzida com midazolan 0,2mg/kg por via endovenosa (EV) associado a citrato de fentanila 0,005mg/kg EV. A manutenção anestésica foi feita com “bolus” adicionais de citrato de fentanila na mesma dose de indução.

Foi realizada a entubação oro-traqueal com cânula de 7 milímetros (mm) e manutenção em ventilação mecânica (ventilador Harvard 708, South Natick, MA, EUA) com fração inspirada de oxigênio de 60%.

Antes de se iniciar o procedimento foi obtida uma linha venosa através de dissecação de veia jugular interna esquerda, usada para reposição volêmica e para monitorização da PVC. Outra linha venosa acessória, a veia femoral esquerda, também foi acessada, para infusão adicional de volume e

coleta de amostras séricas. A artéria femoral esquerda foi dissecada para coleta de amostras de gases sanguíneos e monitorização da PAM.

A reposição volêmica total foi convencionalmente estipulada para um valor máximo de 100ml/kg, não ultrapassando o valor de 3000ml; sendo usado valores hemodinâmicos (PAM, PVC, PAE e PVD) como parâmetros para necessidade de reposição de fluidos. As soluções usadas foram soro fisiológico (SF) a 0,9% e hidróxietilamida a 6% (Voluven 6%), esta última com quantidade máxima de 1000 ml por animal.

4.5.2 Técnica Operatória

O procedimento cirúrgico foi realizado respeitando-se os princípios de assepsia e antissepsia. Foram utilizadas soluções de clorexidine degermante a 4%, seguidas de clorexidine a 0,5%.

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal horizontal com fixação dos quatro membros à mesa operatória. A exposição do coração e mediastino foi realizada através de esternotomia mediana longitudinal, obtida através do uso de serra semicircular própria para este fim, seguida de ampla abertura do saco pericárdico (figura 1).

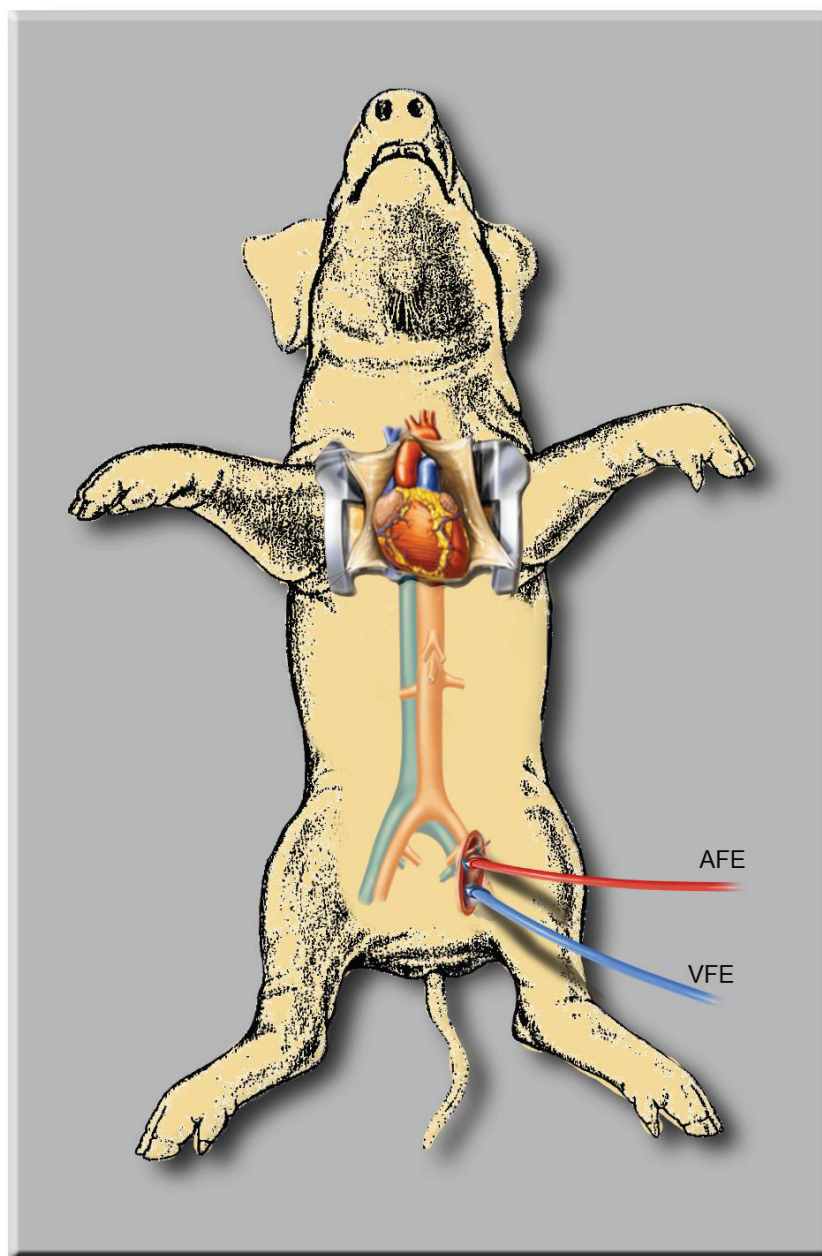


Figura 1. Posicionamento do animal e via de acesso. AFE – artéria femoral esquerda, VFE – veia femoral esquerda.

4.5.3 Instrumentação Para Monitorização das Pressões

Além da monitorização das pressões anteriormente descritas (PAM e PVC), foram obtidas PAE e PVD, através da introdução de cateteres transdutores com sensor de pressão (5Fr, model Sellex SPC-350; Millar Instruments, Inc., Houston, USA) nas referidas cavidades. Estas foram fixadas por meio de suturas simples em bolsa com fio polipropilene 5.0 (figura 2).

4.5.4 Preparo para Assistência Circulatória do Ventrículo Esquerdo

Em todos os animais do estudo foi instituída a ACVE, através de sistema de bomba centrífuga (Medtronic INC, USA). Esta foi obtida por meio de suturas duplas em bolsa na artéria aorta, com fio de polipropilene 4.0 e ponta do VE, com fio polifilamentar 2.0. Após a heparinização na dose de 4mg/Kg de peso, foram introduzidas cânula arterial aramada de 12 Fr (Sarns 12 Fr, USA) e cânula venosa de único estágio de 24 Fr, na aorta e ponta do VE, respectivamente. As cânulas foram conectadas ao circuito da Biopump previamente preenchido com 300 ml de soro fisiológico (SF) a 0,9%.

4.5.5 Realização da Derivação Cavo-pulmonar

No grupo que foi submetido à decompressão do VD, antes do preparo para ACVE, foi realizada a derivação cavo-pulmonar com tubo de politetrafluoroetileno expandido não aramado (PTFE) n. 16. Primeiramente, procedia-se o pinçamento lateral da veia cava superior (VCS), realizava-se incisão na sua porção ventral de aproximadamente 2,5 cm e após isso sutura com fio de polipropilene 5.0; após esta, executava-se então a anastomose no tronco da artéria pulmonar, a qual era realizada à semelhança da descrita anteriormente para a VCS (figura 2).

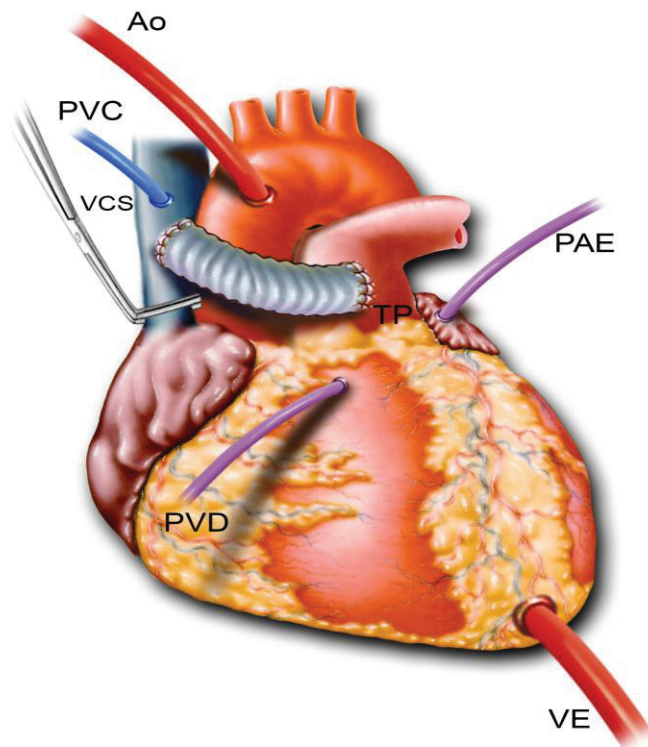


Figura 2. Preparo do Grupo Derivação com tubo de PTFE. N-16. Ao – aorta, VCS – veia cava superior, PVC – pressão venosa central, PAE – pressão de átrio esquerdo, PVD – pressão de ventrículo direito, TP – tronco pulmonar, VE – ventrículo esquerdo.

4.5.6 Preparo para a Assistência Biventricular

No grupo em que foi instituída a assistência circulatória biventricular, a assistência ao coração direito foi obtida de forma semelhante à realizada no lado esquerdo do coração, com as mesmas cânulas, fios e suturas descritos anteriormente para ACVE. O circuito de assistência circulatória do lado direito também foi preenchido com 300 ml de SF 0,9% (figura 3).

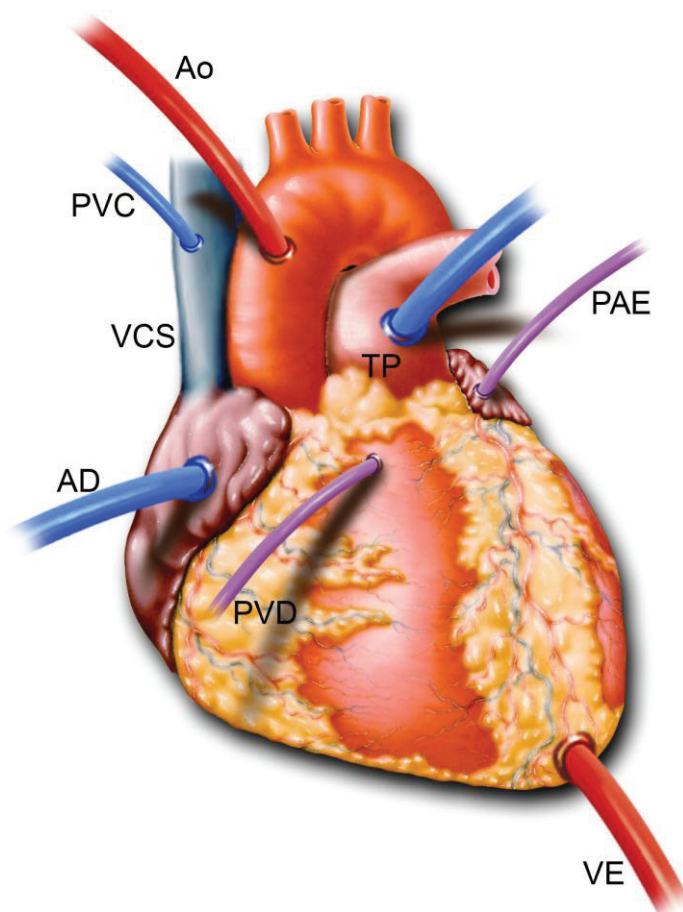


Figura 3. Preparo do Grupo Biventricular. Ao – aorta, AD – átrio direito, VCS – veia cava superior, PCV – pressão venosa central, PAE – pressão de átrio esquerdo, PVD – pressão de ventrículo direito, TP – tronco pulmonar, VE – ventrículo esquerdo.

4.5.7 Indução da Fibrilação Ventricular

Neste estudo foi obtido um modelo experimental de falência cardíaca extrema, através da indução de falência cardíaca biventricular; esta foi obtida com corrente elétrica contínua através do contato direto da face anterior do coração com bateria convencional de 12 volts, o que desencadeou o ritmo de fibrilação ventricular.

4.5.8 Assistência Circulatória com Bomba Centrífuga

Após a preparação inicial dos experimentos e indução da FV, foi iniciada a assistência circulatória mecânica do ventrículo esquerdo em todos os animais. O fluxo foi mantido com o objetivo de manter a PAE próxima ao valor zero, conotando assim um bom retorno sanguíneo para o território pulmonar e boa drenagem do VE. No grupo biventricular, o início da assistência do lado direito do coração se deu simultaneamente àquela do lado esquerdo, mantendo-se o fluxo em valores 20% menores que os do lado esquerdo.

4.6 Avaliação da Perfusão Tecidual e da Resposta Inflamatória

As alterações da perfusão tecidual e do miocárdio (lactato e troponina) foram analisadas no momento inicial do preparo e, posteriormente, a cada 60 minutos, durante o período de assistência circulatória. Foram colhidas amostras sanguíneas para análise dos gases arteriais, hemoglobina e hematócrito, troponina e lactato.

Foram colhidas também amostras para análise das alterações da resposta inflamatória em momentos semelhantes aos descritos anteriormente para a perfusão tecidual. Foram realizadas dosagens sanguíneas de Fator de Necrose Tumoral- α (TNF α), interleucina-1 β (IL1- β) e interleucina-6 (IL-6) através de anticorpos específicos para porcos (kits Duo-set; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

4.7 Avaliação das Alterações das Células Miocárdicas

As alterações das células miocárdicas foram analisadas nos três grupos através da microscopia óptica (MO) e da microscopia eletrônica de transmissão (ME) para amostras colhidas no endocárdio da parede livre do ventrículo direito, na face direita septo interventricular e na parede livre do ventrículo esquerdo, coletadas no Laboratório de Anatomia Patológica do INCOR-SP (LAP). Para evitar o aparecimento de lesões pós-morte, que poderiam falsear a análise do material após a retirada do coração, foi

estipulado o tempo máximo de 15 minutos entre a exérese do órgão e a fixação do material em glutaraldeído.

O material colhido foi obtido através de corte transversal no coração ao nível do terço médio da artéria interventricular anterior (figura 4). Foram respeitadas as normas de processamento do LAP para MO e ME. As biópsias foram recortadas em fragmentos de cerca de 0,2 por 0,1 milímetros (mm). Foram fixadas em glutaraldeído a 3% e pós-fixadas em tetróxido de ósmio a 1%. A seguir, o material foi contrastado com acetato de uranila a 5%, desidratado com etanol e embocado em resina de araldite. Foram submetidos a cortes finos de 60 nanômetros (nm), corados com uranila alcoólica a 7% e citrato de chumbo. Após este preparo, o material foi analisado em microscópio eletrônico Philips EM-301 (Holland).

Para o estudo morfométrico do material biopsiado, foram feitas microfotografias, uma a cada três quadros de uma tela, sempre do canto superior esquerdo, para que o material fotografado fosse aleatório e o poder da amostra representasse o valor do todo, sendo selecionadas cinco microfotografias de cada aumento microscópico.

As microfotografias eletrônicas foram tiradas com um aumento de 6.700 e 12.500 vezes. As fotografias foram feitas em filme Kodak 5.302,35 mm preto/branco.

As amostras foram analisadas ao microscópio óptico (MO), e poderiam ser agrupadas em 3 padrões distintos, de gravidade progressiva, abaixo descritos:

Grau 0/+: Miocárdio preservado ou apresentando pequenos e esparsos focos de necrose recente dos cardiomiócitos, caracterizada por hipereosinofilia citoplasmática, bandas de contração e picnose nuclear, presentes apenas na região subendocárdica, que não apresenta hemorragia intersticial.

Grau ++: Múltiplos focos de necrose recente dos cardiomiócitos em região subendocárdica, englobando grupos de células, caracterizada por hipereosinofilia citoplasmática, bandas de contração e picnose nuclear, com ou sem focos pequenos, esparsos, de necrose na camada médio-mural. É comum haver focos de hemorragia no subendocárdio.

Grau +++: Múltiplos focos de necrose recente dos cardiomiócitos em região subendocárdica e médio-mural, englobando grupos de células, caracterizada por hipereosinofilia citoplasmática, bandas de contração e picnose nuclear. Focos de hemorragia no subendocárdio e nítido edema intersticial.

Na microscopia eletrônica de transmissão foi analisada a presença ou ausência de edema celular e edema mitocondrial, corpos elétron-densos e lise de miofilamentos, sendo as duas primeiras consideradas lesões de intensidade leve a moderada, e as duas últimas lesões de intensidade grave. O edema celular foi caracterizado pela presença de uma ou mais áreas de nítida separação das organelas por edema. O edema mitocondrial foi definido pela presença de áreas irregulares de vacuolização da matriz mitocondrial, por vezes com ruptura de cristas, presentes em várias mitocôndrias. Os corpos elétron-densos foram definidos pela presença de

múltiplos corpúsculos elétron-densos na matriz mitocondrial e por fim, a lise de miofilamentos foi caracterizada pela presença de múltiplas áreas de dissolução dos miofilamentos dos sarcômeros.

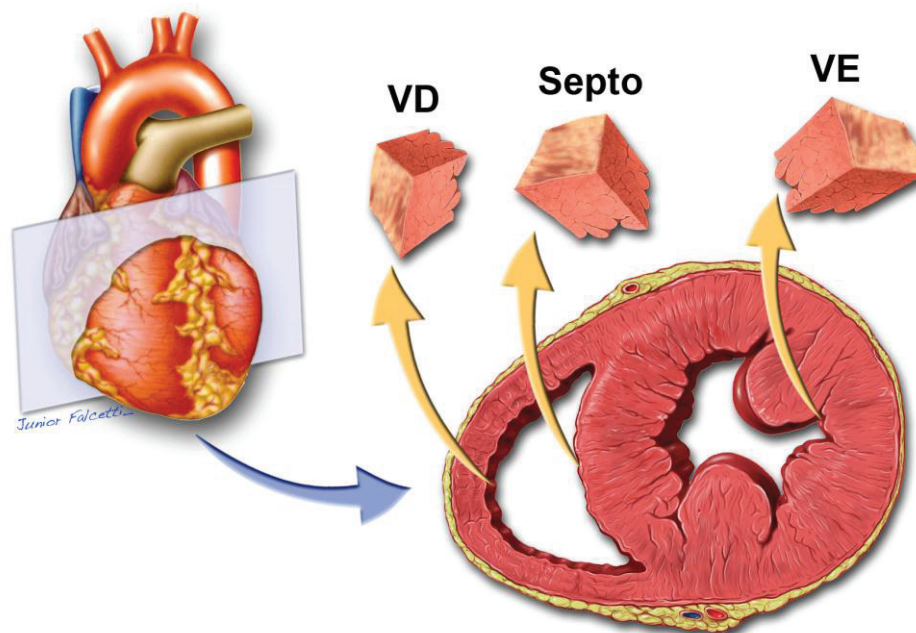


Figura 4. Diagrama de Coleta de Amostras para Exame Histológico.

4.8 Análise Estatística

Os dados foram submetidos a análise estatística utilizando-se variáveis paramétricas, que foram expressas em média $\pm$ desvio padrão.

Foi aplicado o Teste de Variância de Medidas Repetidas, complementado com o teste de Bonferroni e o Teste de Dupla Análise de Variância. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Após a fase de padronização do protocolo, foram conduzidos 21 experimentos completos, sendo sete em cada grupo. O peso dos animais variou de 25 a 32 kg, sendo em média de 29 ± 3 kg, 30 ± 3 kg e 27 ± 4 kg nos grupos Controle, Derivação e Biventricular, respectivamente. Comparável quantidade de fluidos foi administrada nos grupos. Os valores dos gases arteriais, hematócrito, hemoglobina, além dos exames bioquímicos, foram similares entre os grupos. O lactato sérico foi significativamente menor no grupo Biventricular (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados do Lactato Sérico

LACTATO					
	PRÉ	01H	02H	03H	P=0,014
Controle	$0,81 \pm 0,06$	$2,47 \pm 2,06$	$3,31 \pm 2,90$	$3,62 \pm 2,87$	
Derivação	$1,20 \pm 0,50$	$3,55 \pm 3,59$	$4,34 \pm 4,11$	$5,21 \pm 4,76$	
Biventricular	$0,72 \pm 0,34$	$1,60 \pm 1,31$	$1,75 \pm 1,36$	$1,98 \pm 1,61$	

Controle – grupo Controle, Derivação – grupo Derivação Cavo-pulmonar, Biventricular – grupo Biventricular. Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão.

5.1 Avaliação do Desempenho Hemodinâmico

Os resultados do desempenho hemodinâmico obtido nos experimentos realizados são apresentados em tabelas e na forma gráfica.

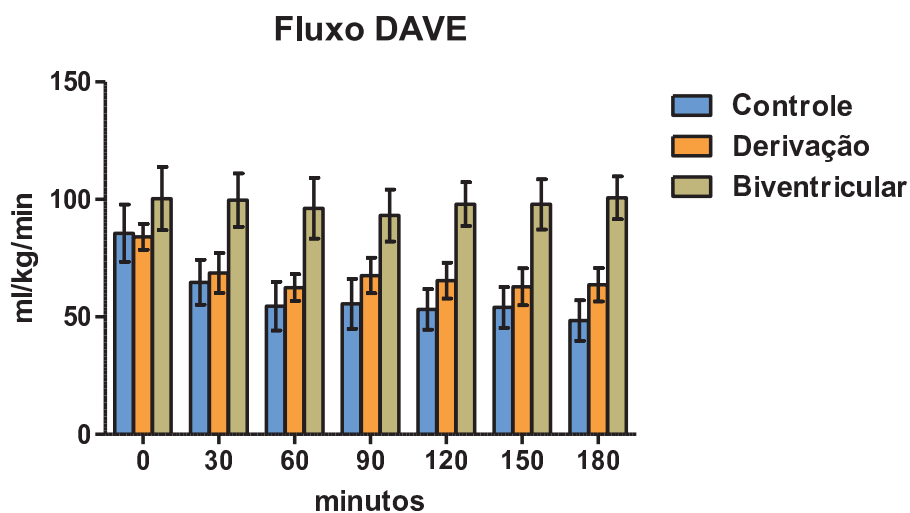
5.1.1 Avaliação dos Fluxos

A avaliação dos fluxos observados no dispositivo de assistência ventricular esquerda mostra que não houve elevação do fluxo no grupo submetido à derivação cavo-pulmonar em relação ao grupo Controle, ao passo que os animais submetidos à assistência biventricular apresentaram fluxos significativamente mais elevados do que os outros grupos de estudo durante todo o período de assistência (Tabela 2).

Tabela 2. Fluxo do Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE).

FLUXO							
	INICIAL	30'	60'	90'	120'	150'	180'
CONTROLE	85,59±32,30	64,72±25,35	54,55±27,40	55,56±28,20	53,21±22,82	54,01±22,92	48,49±22,82
DERIVAÇÃO	84,07±14,60	68,71±22,52	62,48±14,91	67,61±20,06	65,45±20,14	62,79±20,73	63,69±18,90
BIVENTRICULAR	100,37±35,42	99,66±30,01	96,24±34,19	93,13±29,33	97,98±24,62	97,87±28,16	100,66±24,18

Controle – grupo Controle, Derivação – grupo Derivação, Biventricular – grupo Biventricular. Valores expressos em média ± desvio padrão.



Valores em média $\pm$ erro padrão da média.
Diferença entre os grupos: $p=0,012$.

Gráfico 1. Fluxo do Dispositivo de Assistência Ventricular esquerda(DAVE).

5.1.2 Avaliação das Pressões

Os dados hemodinâmicos gerais estão apresentados na tabela 3.

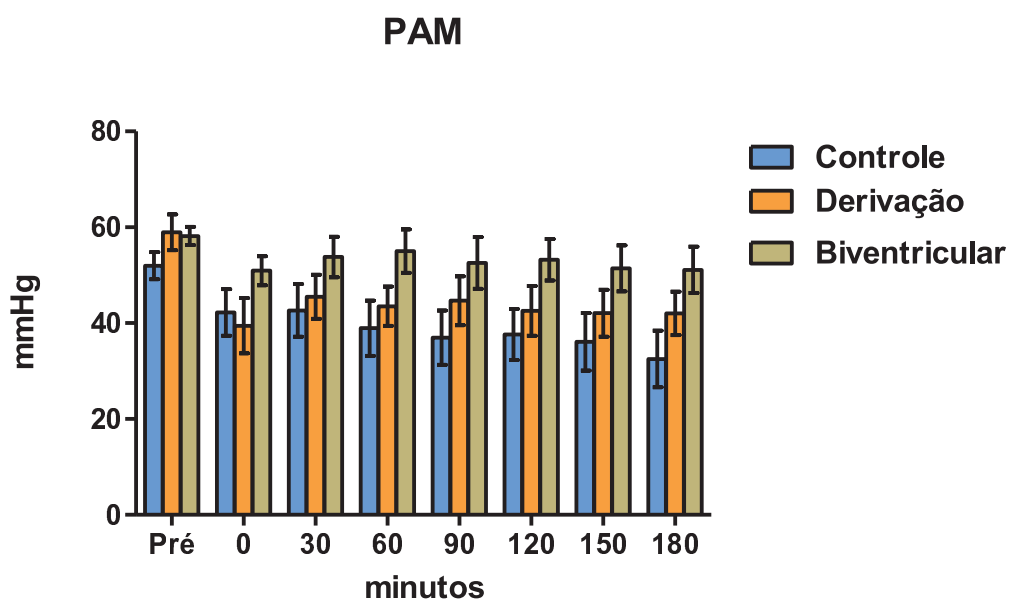
Tabela 3. Dados Hemodinâmicos

	Pré	30'	60'	90'	120'	150'	180'
PAM							
Controle	51,99±7,53	42,66±14,49	38,93±15,24	36,97±15,02	37,63±14,12	36,07±15,87	32,52±15,61
GI	58,95±9,81	45,49±12,21	43,51±10,89	44,66±13,49	42,58±13,81	42,07±12,91	42,02±11,92
GII	58,19±5,03	53,80±11,13	55,03±11,97	52,55±14,34	53,24±11,43	51,43±12,68	51,12±12,84
PVC							
Controle	5,20±1,37	10,68±2,98	10,97±1,94	11,21±2,04	10,88±2,44	11,08±2,72	10,37±3,00
GI	5,60±2,99	13,19±5,35	13,54±4,39	13,48±3,14	13,26±3,04	13,39±2,85	13,48±2,98
GII	5,20±1,13	9,03±2,14	8,55±3,12	8,08±3,28	10,37±2,42	9,60±3,92	8,89±3,71
PAE							
Controle	7,78±2,84	3,09±3,25	2,71±3,33	1,39±1,86	2,44±2,34	2,61±2,77	2,87±2,84
GI	8,35±2,59	2,57±3,13	3,45±3,23	3,84±3,44	3,21±3,66	3,01±3,05	1,72±2,60
GII	8,15±1,98	2,87±2,96	2,50±1,38	3,58±2,16	4,13±2,36	3,42±2,74	3,29±3,02
PVD							
Controle	12,14±2,63	13,89±5,45	14,84±5,84	13,75±5,62	15,32±6,38	15,82±5,28	16,74±5,64
GI	11,09±3,68	13,31±6,07	14,01±4,94	14,12±3,79	14,01±3,62	14,00±3,20	14,02±3,47
GII	9,77±3,45	11,66±2,74	12,09±2,69	12,51±2,13	12,32±1,91	12,35±2,05	11,54±2,10

GI – grupo Derivação, GII – grupo Biventricular, PAM – pressão arterial média, PVC – pressão venosa central, PAE – pressão de átrio esquerdo e PVD – pressão de ventrículo direito. Valores expressos em média ± desvio padrão.

5.1.2.1 Pressão Arterial Média

O estudo do comportamento das pressões na circulação esquerda demonstraram a manutenção de níveis normais da pressão arterial durante todo o período de assistência circulatória apenas nos animais submetidos à assistência biventricular, enquanto que os animais do grupo submetido à derivação cavo-pulmonar apresentaram queda deste parâmetro, à semelhança do grupo Controle. Esta queda, no entanto, não foi significativa do ponto de vista estatístico e demonstra a manutenção de níveis ainda satisfatórios ao final dos experimentos nos três grupos de estudo.

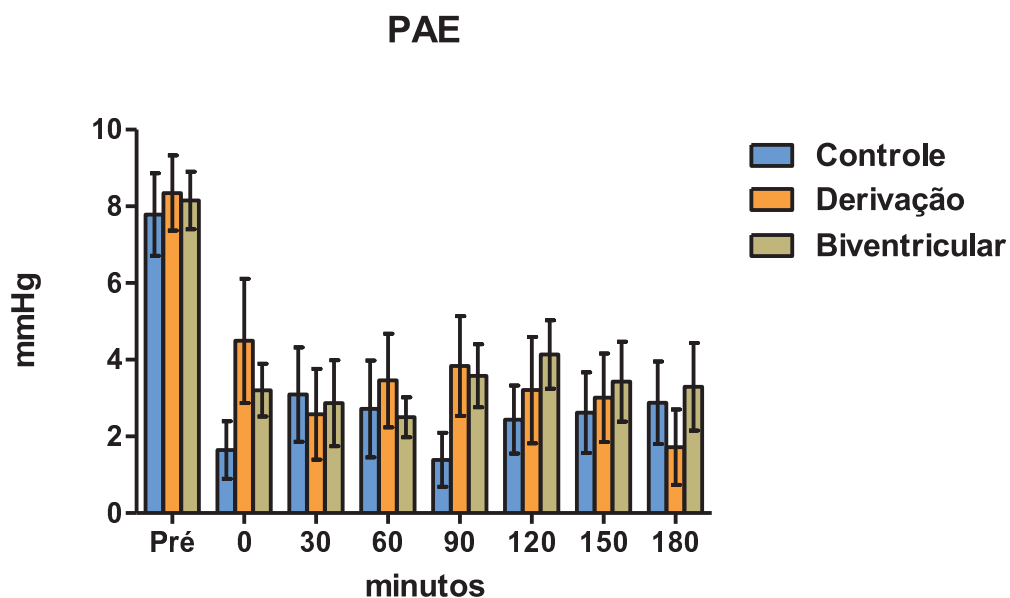


Valores em média $\pm$ erro padrão da média.
Diferença entre grupos: $p=0,074$;

Gráfico 2. Pressão Arterial Média (PAM).

5.1.2.2 Pressão de Átrio Esquerdo

A avaliação da pressão de átrio esquerdo se mostrou constante em todos os grupos, o que demonstra o desempenho efetivo da assistência ventricular esquerda em todos os experimentos.

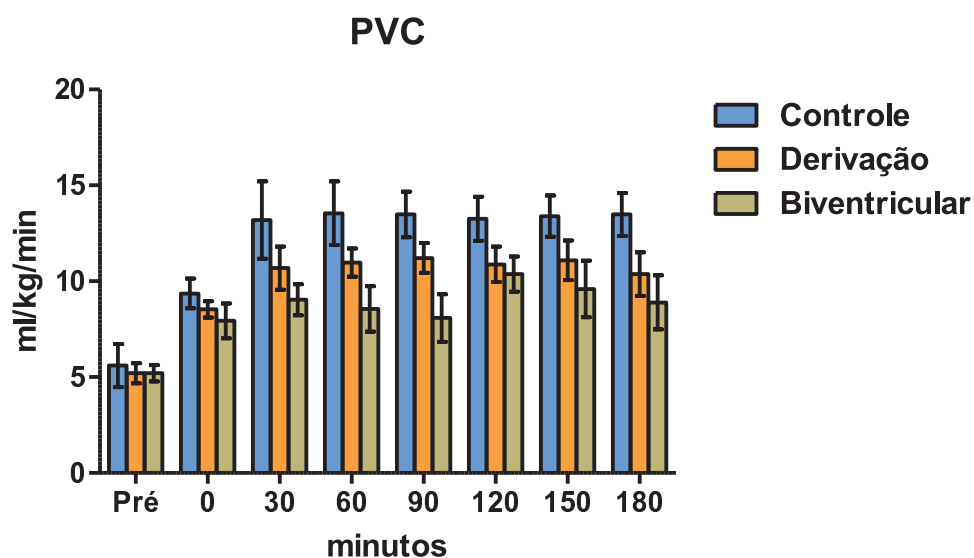


Valores em média $\pm$ erro padrão da média.
Diferença entre os grupos: $p=0,665$.

Gráfico 3. Pressão Média de Átrio Esquerdo (PAE).

5.1.2.3 Pressão Venosa Central

Em relação ao comportamento da pressão venosa central, observa-se a existência de valores mais baixos apenas no grupo de animais submetidos à assistência biventricular, sendo observados valores semelhantes aos da pressão em veia cava superior e no ventrículo direito nos animais dos grupos Controle e Derivação.

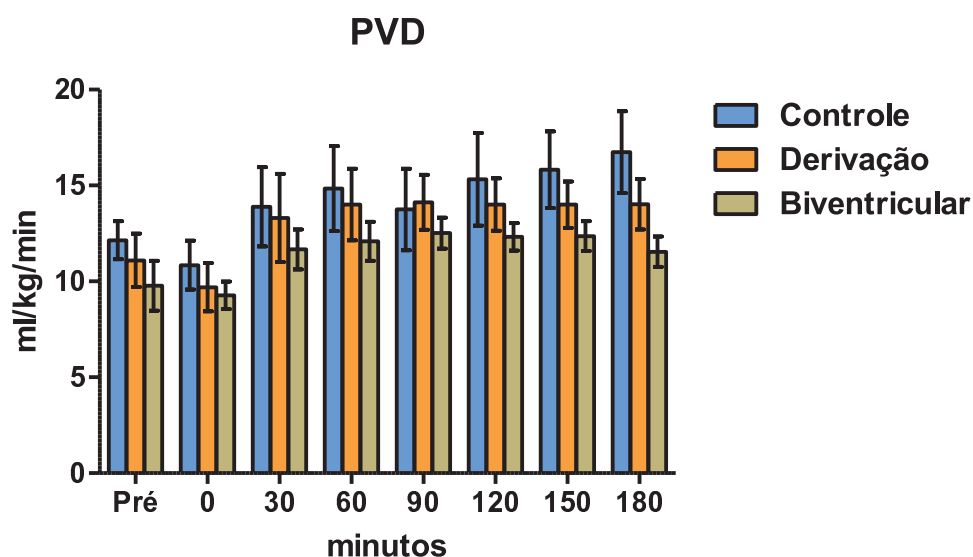


Valores em média $\pm$ erro padrão da média.
Diferença entre os grupos: $p=0,043$.

Gráfico 4. Pressão Média Venosa Central (PVC).

5.1.2.4 Pressão de Ventrículo Direito

Em relação ao comportamento da pressão do ventrículo direito, observam-se valores semelhantes aos da pressão em veia cava superior e no ventrículo direito nos animais dos grupos Controle e Derivação e, à semelhança da PVC, o grupo Biventricular teve valores mais baixos quando comparado aos grupos Controle e Derivação, porém sem significância estatística.



Valores em média $\pm$ erro padrão da média.
Diferença entre os grupos: $p=0,341$.

Gráfico 5. Pressão Média de Ventrículo Direito (PVD).

5.2 Avaliação da Resposta Inflamatória

Os resultados da avaliação da resposta inflamatória através da dosagem das citocinas séricas são apresentados em medianas e percentis nos gráficos 6, 7 e 8. Embora tenha sido observada a tendência a valores mais elevados do TNF α , com a manutenção da assistência circulatória por períodos mais longos no grupo de animais submetidos à assistência biventricular, esta diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores das interleucinas 6 e 1 β .

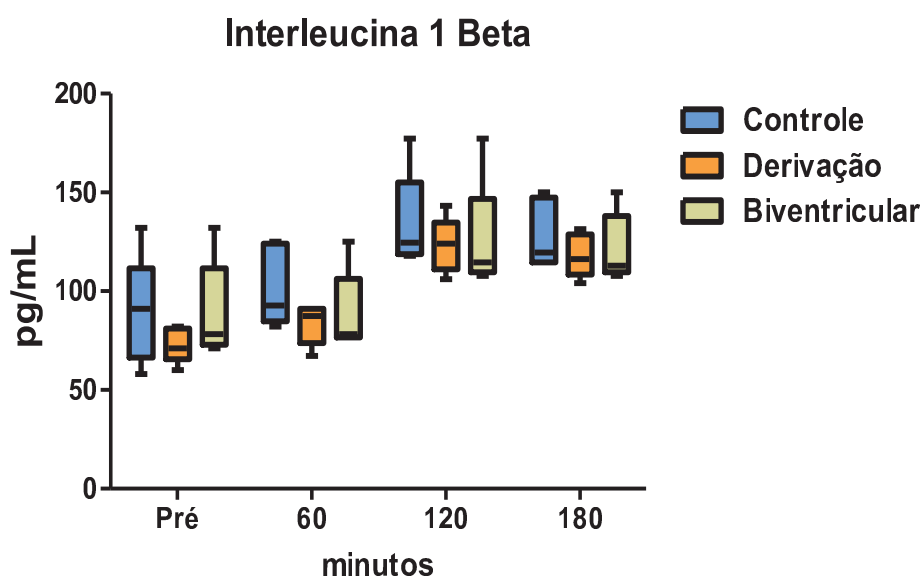
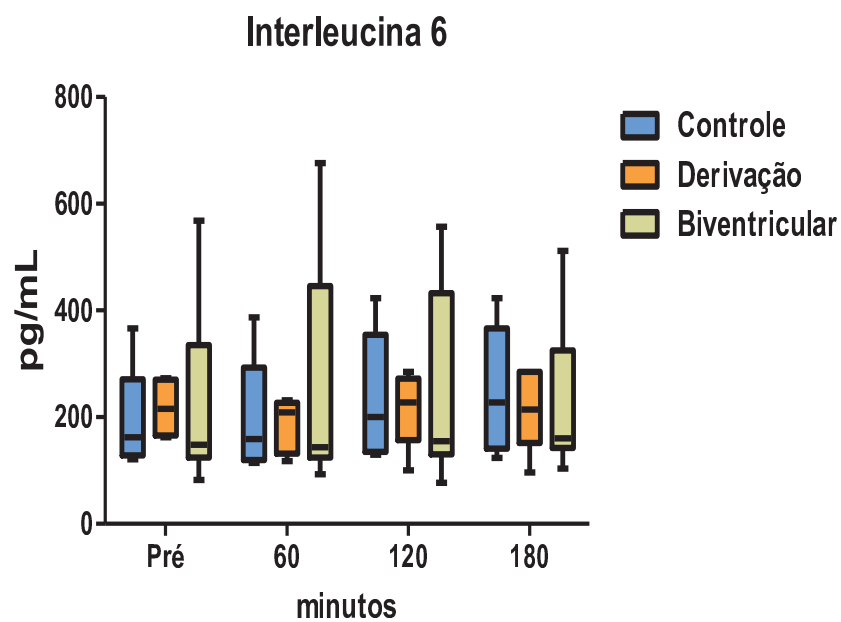
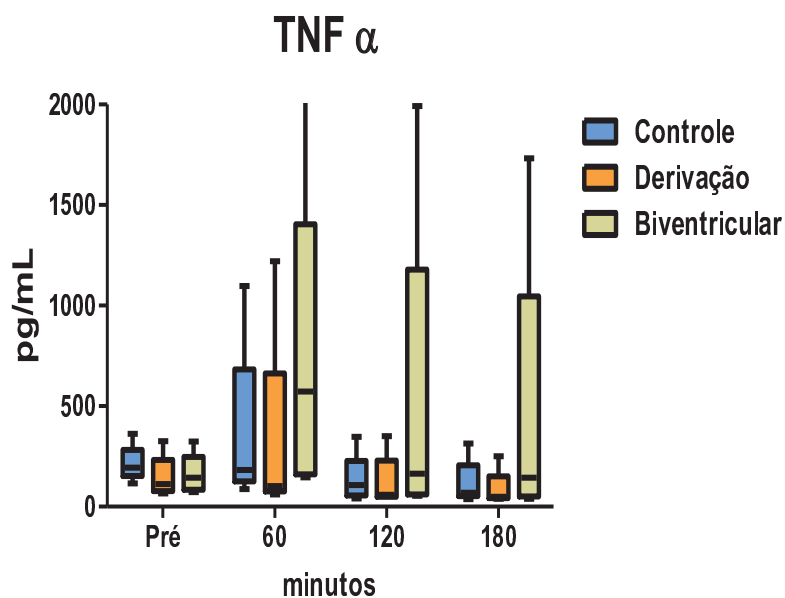


Gráfico 6. Resultados dos marcadores de resposta inflamatória- Interleucina 1 β (IL1 β).



P=0,927

Gráfico 7. Resultados dos marcadores de resposta inflamatória- Interleucina 6 (IL 6).



P=0,374

Gráfico 8. Resultados dos marcadores de resposta Inflamatória- Fator de Necrose Tumoral α (FNT α).

5.3 Avaliação das Alterações das Células Miocárdicas

5.3.1 Microscopia Óptica

A Tabela 4 mostra as alterações observadas na MO nos grupos. Não foram observadas diferenças significativas no grau de lesão das fibras miocárdicas no VE e no VD, enquanto que o grupo Biventricular apresentou menor quantidade de alterações consideradas de maior gravidade na região septal.

Tabela 4. Alterações das Células Miocárdicas na Microscopia Óptica

	Controle	Derivação	Biventricular	
Ventr. Direito	Grau 0/+ (5)	Grau 0/+ (4)	Grau 0/+ (4)	p=0,885
	Grau ++ (1)	Grau ++ (1)	Grau ++ (2)	
	Grau +++ (1)	Grau +++ (2)	Grau +++ (1)	
Septo	Grau 0/+ (3)	Grau 0/+ (1)	Grau 0/+ (5)	p=0,053
	Grau ++ (0)	Grau ++ (3)	Grau ++ (0)	
	Grau +++ (4)	Grau +++ (3)	Grau +++ (2)	
Ventr. Esquerdo	Grau 0/+ (1)	Grau 0/+ (1)	Grau 0/+ (3)	p=0,462
	Grau ++ (2)	Grau ++ (2)	Grau ++ (0)	
	Grau +++ (4)	Grau +++ (4)	Grau +++ (4)	

A figura 5 mostra um exemplo de microfotografia da microscopia óptica, a qual não demonstrou lesão. Nota-se a organização das fibras miocárdicas, com núcleos centrais e sem sinais de degeneração picnótica – grau 0/+++.

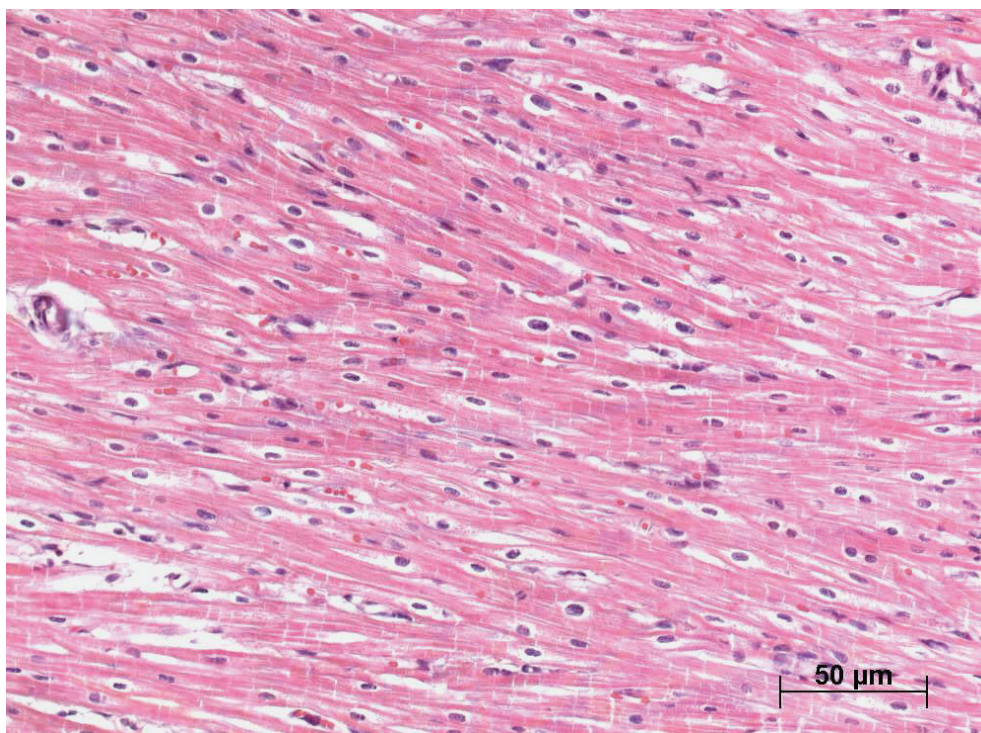


Figura 5. Imagem da microscopia óptica. VD-parede lateral, HE X200.

A figura 6 demonstra a microfotografia da microscopia óptica, em cuja região central apresenta nítidos focos de necrose recente dos cardiomiócitos, com tortuosidade celular, hipereosinofila citoplasmática e picnose nuclear, além da presença de importante edema intersticial – lesão grau +++.

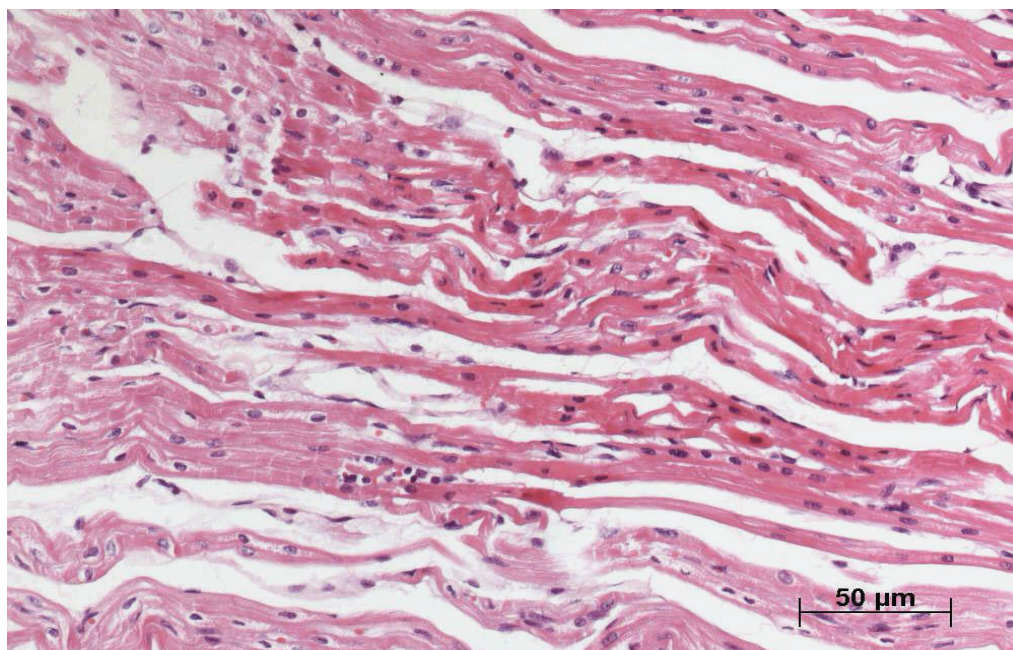


Figura 6. Imagem de microscopia óptica. VD-parede lateral, HE X200.

5.3.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão

Os resultados das alterações observadas na microscopia eletrônica de transmissão estão na Tabela 5. Pode-se observar a ocorrência de maior número de casos com a presença de edema celular e de edema mitocondrial nos grupos Controle e Derivação em relação ao grupo Biventricular na parede livre do ventrículo direito. A maior presença de edema celular no septo interventricular, também observada nos grupos Controle e Derivação, não foi significativa do ponto de vista estatístico. A presença de lesões consideradas de maior gravidade foi semelhante entre os grupos.

Tabela 5. Alterações das Células Miocárdicas na Microscopia Eletrônica de Transmissão

	Controle	Derivação	Biventricular	
Edema Celular				
Ventr. Direito	6 (7)	5 (7)	1 (7)	p=0,017
Septo	6 (7)	5 (7)	2 (7)	p=0,072
Ventr. Esquerdo	2 (7)	5 (7)	5 (7)	p=0,173
Edema Mitocondrial				
Ventr. Direito	2 (7)	4 (7)	0 (7)	p=0,061
Septo	4 (7)	2 (7)	1 (7)	p=0,223
Ventr. Esquerdo	2 (7)	2 (7)	4 (7)	p=0,446
Corpos Eletrodensos				
Ventr. Direito	0 (7)	1 (7)	1 (7)	p=0,575
Septo	2 (7)	0 (7)	1 (7)	p=0,311
Ventr. Esquerdo	1 (7)	3 (7)	4 (7)	p=0,243
Lise Miofibrilar				
Ventr. Direito	0 (7)	0 (7)	1 (7)	p=0,349
Septo	2 (7)	0 (7)	1 (7)	p=0,311
Ventr. Esquerdo	0 (7)	3 (7)	2 (7)	p=0,159

As alterações ultra-estruturais foram mais frequentemente observadas na parede livre do VD, principalmente nos grupos Controle e Derivação. A demonstração de edema celular e mitocondrial foi feita por meio da separação das organelas, sarcômeros e cristas, além da vacuolização da matriz mitocondrial (Figura 7 e Figura 8). No grupo Biventricular, a grande maioria dos casos não demonstrou alterações à ME na parede livre do VD (Figura 9).

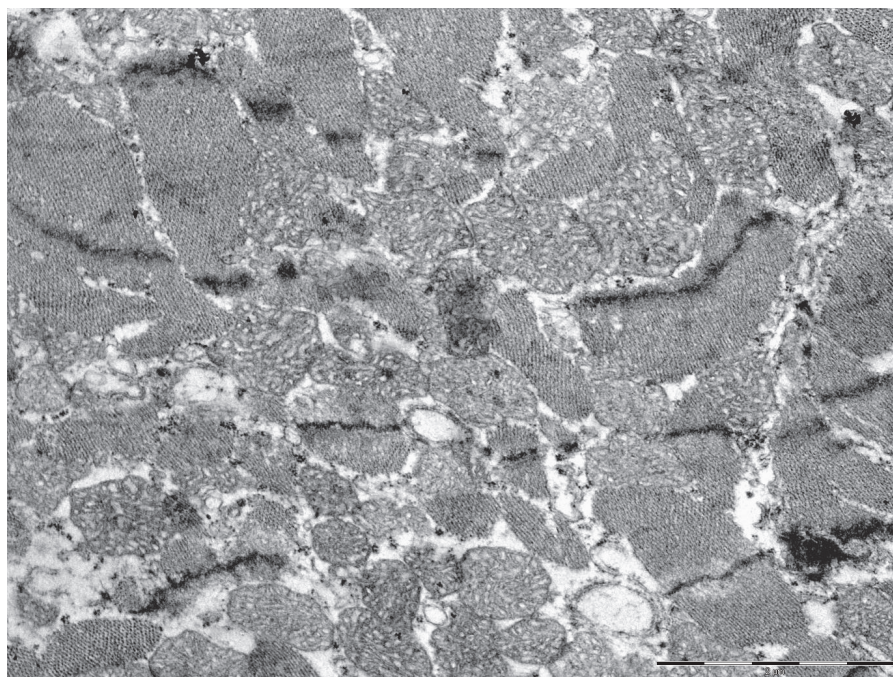


Figura 7. Microfotografia eletrônica do grupo Controle. VD-parede lateral. Separação das organelas, cristas e sarcômeros e vacuolização da matriz mitocondrial. X12.500.

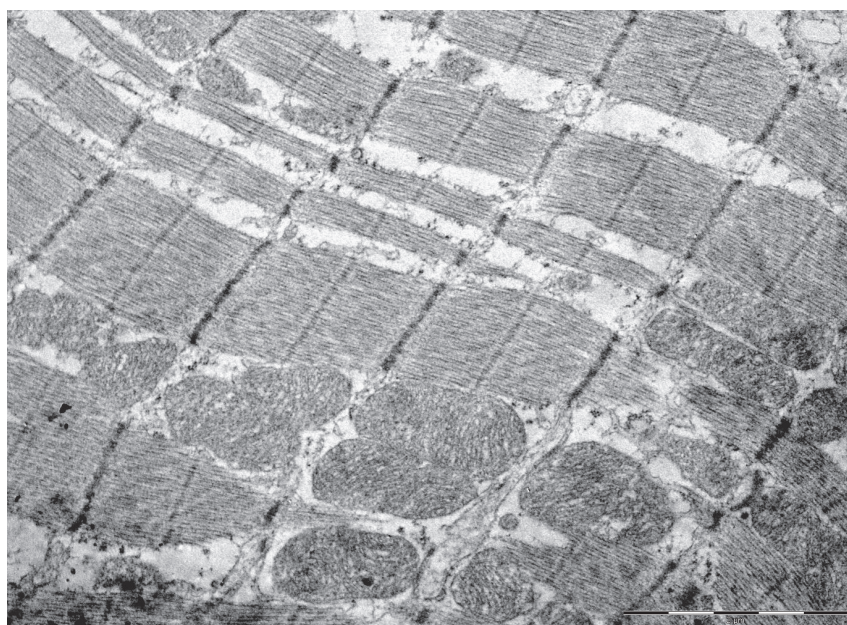


Figura 8 Microfotografia eletrônica do grupo Derivação. VD-parede lateral. Separação das organelas, cristas e sarcômeros e vacuolização da matriz mitocondrial. X12.500.

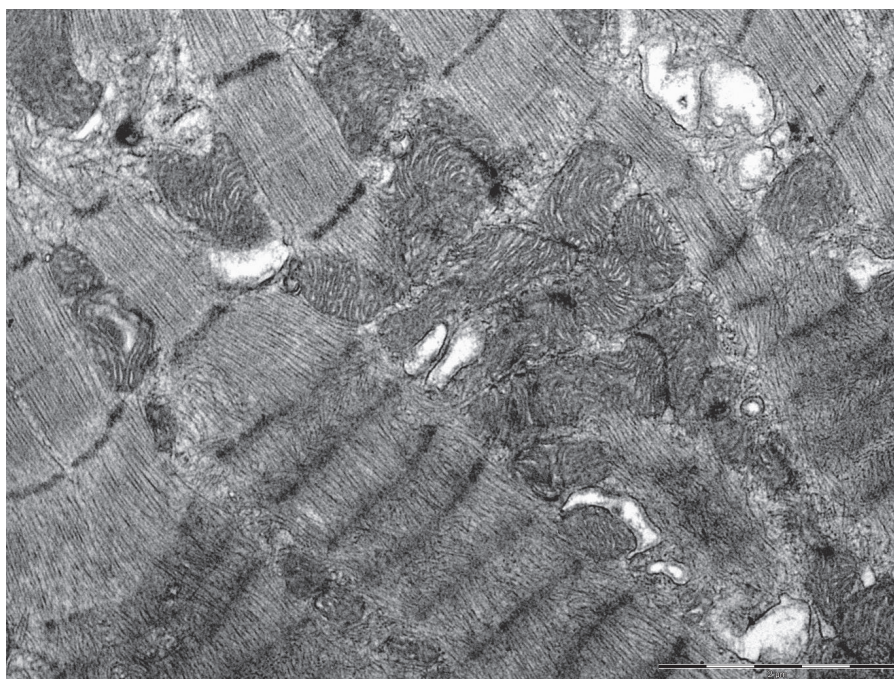


Figura 9. Microfotografia eletrônica do grupo Biventricular. VD-parede lateral. Sem alterações. X12.500.

A eficácia da derivação cavo-pulmonar associada à assistência circulatória do ventrículo esquerdo já foi demonstrada em estudos prévios (Succi *et al.*, 2009 e Martin *et al.*, 2009). Succi *et al.* (2009) demonstraram êxito com o uso deste método em trabalho experimental de falência aguda biventricular em cães. Obtiveram melhora hemodinâmica global e a diminuição das pressões de câmaras cardíacas direitas, além de melhor perfusão tissular, demonstrada pelos menores níveis de lactato sérico, quando comparado ao grupo que usou ACVE isolada.

No entanto, apesar da melhora hemodinâmica atestada neste estudo, os autores receberam críticas importantes em relação a certos aspectos técnicos. Estas críticas incluem o local de drenagem do sistema esquerdo, que foi feito pelo átrio esquerdo (AE), o tempo curto em que o animal foi mantido em assistência circulatória (90 minutos), a não comparação do método com a assistência circulatória biventricular, além de questionamentos sobre a escolha do uso de bombas de fluxo pulsátil.

No atual estudo, quando a derivação cavo-pulmonar associada à ACVE foi comparada com a assistência biventricular, ao contrário do que ocorrera no estudo anterior, não foi observada melhora hemodinâmica significativa com o uso do método em relação à ACVE isolada. É possível que mudanças técnicas na realização da derivação cavo-pulmonar, como a anastomose no tronco da artéria pulmonar e a utilização de tubo sintético ao invés de tecido autólogo, tenham influenciado no resultado.

À semelhança do estudo de Succi *et al.* (2009), o suporte circulatório utilizado neste estudo foi obtido através do uso de bombas centrífugas de

fluxo contínuo. Isso deveu-se à maior disponibilidade deste tipo de assistência em nosso país, uma vez que este método está disponível na grande maioria dos centros especializados. Ademais, existem na literatura relatos de casos de sucesso com o emprego desta modalidade de assistência em uso uni ou biventricular de falência ventricular aguda pós-cardiotomia (Pedemonte *et al.*, 2008 e Nwaejike *et al.*, 2008).

Somado a isto, sabe-se que atualmente os dispositivos de fluxo contínuo têm sido usados com sucesso amplamente nas diversas situações clínicas em que os DAVs são requeridos, especialmente como terapia de destino (Kirklin *et al.*, 2012). O estudo HEARTMATE II demonstrou que dispositivos de fluxo contínuo podem ser melhores do que os de fluxo pulsátil, atingindo sobrevida de 58% em dois anos em pacientes inelegíveis para transplante cardíaco (Slaughter *et al.*, 2009).

A opção pelo uso de suínos neste estudo foi influenciada pela facilidade de aquisição destes animais, pelo custo acessível, além da fácil capacidade de adaptação dos mesmos em cativeiro. Somado a estes, os suínos têm sido utilizados, com êxito, em modelos experimentais de falência cardíaca aguda (Yarbrough *et al.*, 2003), inclusive em vigência de assistência circulatória (Letsou *et al.*, 2010).

Com relação ao modo de indução da falência cardíaca aguda, à semelhança do estudo anterior de Succi *et al.* (2009), foi obtido através do contato da parede anterior do coração com bateria de 12 volts, o que desencadeou ritmo de FV. Embora muitos dos estudos experimentais de falência cardíaca aguda sejam realizados com modelos que induzem

isquemia miocárdica através da oclusão arterial de importantes ramos coronarianos, sabe-se que a resposta aguda frente a um evento isquêmico é variável e depende de diversos fatores anatômicos e funcionais. Deste modo, a indução de FV parece ser capaz de obter resposta mais uniforme, além de deterioração hemodinâmica mais proeminente, comportando-se como um modelo extremo de insuficiência biventricular.

A opção pela realização da derivação cavo-pulmonar modificada foi motivada por dificuldades técnicas na realização da forma clássica. Como consequência optou-se pela utilização de tubo sintético (PTFE n. 16), que apesar de ter calibre semelhante à veia cava superior dos animais estudados, especula-se que tenha complacência inferior ao tecido nativo. Tal fato pôde ser demonstrado por Danton *et al.* (2001), que realizaram estudo experimental de falência aguda de VD em suínos e obtiveram descompressão satisfatória desta cavidade, além de melhora da função do VE quando realizaram derivação cavo-pulmonar modificada utilizando veia cava inferior autóloga, demonstrando a eficácia do método em descomprimir o VD na falência aguda deste no modelo experimental estudado.

Outro fator que deve ser considerado é o fator tempo, pois embora os animais tenham sido expostos, no presente estudo, à FV ao dobro do tempo em relação ao protocolo realizado previamente no estudo de Succi *et al.* (2009) (180 x 90 minutos, respectivamente), não ocorreu deterioração hemodinâmica importante no período de observação, e talvez por isso a descompressão do VD obtida através da confecção da derivação cavo-pulmonar não tenha demonstrado a eficácia hemodinâmica esperada. Deve

ser também levado em consideração que, no corrente protocolo, o local escolhido para drenagem esquerda foi a ponta do VE, que é definido como local padrão para este tipo de assistência (Stone, 2007), talvez contribuindo para a falência hemodinâmica menos acentuada observada neste modelo.

O uso de suínos nesse experimento, ao invés de cães, influenciou diretamente o resultado final, pois são espécies diferentes com comportamento fisiológico e respostas fisiológicas diferentes frente ao trauma. Além disso, especula-se que os animais usados no atual estudo evoluíram com aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), pois através de medidas indiretas de pressão de AE e de VD, observou-se alterações destes parâmetros, supondo-se um possível aumento do gradiente transpulmonar efetivo.

A pressão de artéria pulmonar (PAP) não foi mensurada no presente estudo, pois no grupo Biventricular houve a inserção de cânula diretamente nesta artéria, fato que poderia influenciar na adequada mensuração deste parâmetro. No entanto, pode-se inferir que houve aumento da RVP pelo cálculo indireto do gradiente transpulmonar. Haja vista que, assumindo que a PVD é semelhante à PAP em situações em que não há obstrução à via de saída do VD e que a PAE é semelhante à pressão de capilar pulmonar (PCP) quando não existem estenoses nas veias pulmonares e/ou na válvula mitral, observa-se que, de fato, o gradiente transpulmonar poderia estar aumentado nos animais estudados (em torno de 10 mmhg), o que ocasionaria o não funcionamento adequado da derivação cavo-pulmonar.

Inúmeras são as causas de falência da cirurgia de Glenn: as variações na pressão arterial pulmonar e a elevada resistência vascular pulmonar figuram entre as principais. Nesse sentido, existem recomendações, não consensuais, de se realizar esse tipo de cirurgia só em casos nos quais a PAP é menor que 18 mmhg, e idealmente menor que 15mmhg, com resistência vascular pulmonar menor que 2.0 Uwood (Freedom *et al.*, 1998). No presente estudo foram utilizados animais jovens sem doenças prévias, fato que torna pouco provável que os mesmos tenham algum tipo de doença vascular pulmonar nativa.

No modelo experimental aqui apresentado, a assistência circulatória foi instituída através de bomba centrífuga. Este sistema está amplamente disponível no meio especializado, tem baixo custo, é de fácil manuseio e na literatura há diversos relatos do seu uso clínico bem-sucedido. No entanto, existem orientações de que o seu uso não deve ser prolongado, pois este tipo de mecanismo de assistência exacerba a resposta inflamatória com o decorrer do tempo (Pedemonte *et al.*, 2008).

Porém, tal afirmativa é controversa e alguns estudos afirmam que o hipofluxo resultante do colapso circulatório, comum no momento da instituição deste tipo de assistência, seria o principal responsável por essa exacerbação, e de tal modo demonstraram com êxito que, após a normalização da perfusão tecidual obtida com uma assistência circulatória eficaz, há um decréscimo das citocinas inflamatórias (Hasper *et al.*, 1998). Neste protocolo, não houve aumento significativo das citocinas inflamatórias estudadas e mais uma vez o fator tempo prejudica a análise deste resultado,

pois não existe na literatura uma adequada correlação entre um aumento importante nos valores destes mediadores inflamatórios e o grau de hipoperfusão tissular submetido. Talvez em um experimento mais duradouro, esse dado poderia ser melhor analisado.

O fluxo do dispositivo de assistência ventricular foi significativamente maior no grupo Biventricular, o que pode ter conferido a este grupo uma melhor perfusão tecidual, com a manutenção da pressão arterial média durante todo o período do experimento, ainda que sem significância estatística. Tal fato pode ser sustentado pelo resultado do lactato sérico, que demonstrou valores menores neste grupo ao final da cirurgia.

Com relação à avaliação das células miocárdicas, já foi demonstrado em modelo experimental de infarto em porcos que as lesões ultra-estruturais irreversíveis se iniciam em apenas 15 minutos e que em 30 minutos ocorre a destruição mitocondrial, caracterizando desta forma a morte celular (Spinale *et al.*, 1989). Além disso, é amplamente aceito que durante o infarto agudo do miocárdio (IAM), a isquemia miocárdica se propaga da região subendocárdica para a região epicárdica, fenômeno chamado de *Wavefront Phenomenon* (Reimer *et al.*, 1987). Também já foi demonstrado que na miocardiopatia dilatada ocorrem alterações ultra-estruturais precoces, caracterizadas por degeneração mitocondrial e lise miofibrilar (Jindal *et al.*, 1984).

Partindo destes conceitos, foram avaliadas, por meio da microscopia ótica e eletrônica de transmissão, amostras coletadas da região subendocárdica do VD, VE e septo interventricular. À ME observou-se diminuição da ocorrência de edema celular e mitocondrial no VD no grupo

biventricular. Este acontecimento pode ser explicado pela adequada drenagem proporcionada por este tipo de assistência, o que diminui a chance de lesão endocárdica por aumento de tensão intra-cavitária. Além disso, este grupo, conforme exposto anteriormente, cursou com maior fluxo do DAVE e possivelmente teve melhor perfusão tecidual.

Os resultados demonstrados neste estudo estão sujeitos a uma série de limitações. Novamente o curto período de observação figura como uma das principais. Além disto, problemas técnicos como a assistência proporcionada por bombas centrífugas e as cânulas utilizadas nos experimentos, que não foram manufaturadas com essa finalidade, podem ter influenciado sobremaneira na qualidade da assistência circulatória proporcionada no modelo. Vale ressaltar que estas estão mais próximas da realidade vivenciada pela maioria dos centros especializados no nosso país. Métodos de avaliação funcional, como o ecocardiograma, têm na literatura sua eficácia comprovada na avaliação cardíaca funcional em suínos e seriam úteis neste protocolo (Korosoglou *et al.*, 2006). Somado a estes métodos, recentemente foi demonstrado que as bombas de fluxo pulsátil são tão efetivas quanto as de fluxo contínuo em relação à performance hemodinâmica, porém com menor ativação de uma parte do sistema inflamatório (Loebe *et al.*, 2001). E por fim, a falta de avaliação direta da PAP não permitiu ao presente estudo aferir de forma fidedigna a RVP, prejudicando desta forma a interpretação dos dados hemodinâmicos deste protocolo.

Os resultados deste estudo demonstraram que a descompressão volumétrica do VD através da derivação cavo-pulmonar modificada na falência aguda biventricular, durante o uso de mecanismos de ACVE isolada,

não foi superior ao observado pela instituição de assistência biventricular e ACVE isolada e, portanto, não deve ser usada como rotina na prática cirúrgica. No entanto, mais estudos são necessários para definir o uso da assistência biventricular como conduta-padrão na vigência de falência aguda do ventrículo direito.

7 Conclusões

Os resultados apresentados neste estudo demonstraram que:

1. O desempenho hemodinâmico da assistência ventricular esquerda, associada à derivação cavo-pulmonar, em modelo de insuficiência ventricular aguda, não foi significativamente superior ao observado com a assistência ventricular esquerda isolada em suínos, sendo inferior ao desempenho apresentado pela assistência biventricular.
2. A assistência ventricular esquerda isolada, associada ou não ao uso da Derivação Cavo-pulmonar no modelo apresentado, desencadeou lesões mais graves na parede livre do VD à ME, quando comparado à assistência biventricular.
3. Os métodos de assistência estudados não apresentaram aumento significativo das citocinas inflamatórias pesquisadas no período avaliado.

ANEXO 1: RANDOMIZAÇÃO DOS ANIMAIS

Porco 1	Grupo Controle
Porco 2	Grupo Controle
Porco 3	Grupo Controle
Porco 4	Grupo Controle
Porco 5	Grupo Derivação
Porco 6	Grupo Derivação
Porco 7	Grupo Biventricular
Porco 8	Grupo Biventricular
Porco 9	Grupo Biventricular
Porco 10	Grupo Biventricular
Porco 11	Grupo Controle
Porco 12	Grupo Biventricular
Porco 13	Grupo Derivação
Porco 14	Grupo Derivação
Porco 15	Grupo Derivação
Porco 16	Grupo Biventricular
Porco 17	Grupo Biventricular
Porco 18	Grupo Controle
Porco 19	Grupo Derivação
Porco 20	Grupo Controle
Porco 21	Grupo Derivação

ANEXO 2: DADOS GASOMÉTRICOS PRÉ- FIBRILAÇÃO VENTRICULAR

Pré							
	PH	PCO2	PO2	HCO3	BE	SAT O2	T(°C)
Controle							
Porco 1	7,31	45	172	21	-4	99	38
Porco 2	7,40	39	210	24	0	100	37
Porco 3	7,53	28	331	23	2	100	36,5
Porco 4	7,44	37	269	24	1	100	37
Porco 11	7,42	42	192	26	2	99	36,3
Porco 18	7,44	33	156	23,4	-1,4	100	37,2
Porco 20	7,56	29	150	26	5	100	36,1
Derivação							
Porco 5	7,44	34	136	24	-0,4	99	36
Porco 6	7,45	35	169	25	0,9	99	36
Porco 13	7,34	42	117	22	-2	98	35,5
Porco 14	7,44	42	229	23	-2	100	35,5
Porco 15	7,43	37	132	25	0,7	99	37,5
Porco 19	7,36	45	206	25	0,8	100	36,5
Porco 21	7,50	30	170	26	1,2	100	36,5
Biventricular							
Porco 7	7,48	31	162	25	0,3	100	37
Porco 8	7,36	42	108	23	-1	98	38
Porco 9	7,38	41	203	24	-0,3	100	37
Porco 10	7,36	42	161	23	-1	100	36,5
Porco 12	7,45	37	121	26	2,5	98	36
Porco 16	7,37	41	104	23	-1	98	38
Porco 17	7,29	51	263	24	-1	99	38

ANEXO 3: DADOS GASOMÉTRICOS-60 MINUTOS

60 minutos							
	PH	PCO2	PO2	HCO3	BE	SAT O2	T(°C)
Controle							
Porco 1	7,38	42	384	22	0	100	38
Porco 2	7,30	48	100	23	-3	97	38
Porco 3	7,40	41	282	25	1	100	36,3
Porco 4	7,47	32	244	26	3	100	37,5
Porco 11	7,42	34	80	23	-1	97	34,5
Porco 18	7,39	36	149	22	-2	100	37
Porco 20	7,43	30	163	21	-3	99	35,6
Derivação							
Porco 5	7,32	29	115	16	-10	98	34,8
Porco 6	7,15	38	113	13	-14	100	35,5
Porco 13	7,33	34	119	18	-7	98	35,5
Porco 14	7,46	34	232	25	0,3	99	35
Porco 15	7,34	39	189	21	-3	100	37
Porco 19	6,95	55	105	10	-18	95	36
Porco 21	7,39	33	121	21	-4	99	36
Biventricular							
Porco 7	7,48	31	162	25	0,3	100	37
Porco 8	7,27	50	72	21	-3	88	36,5
Porco 9	7,27	45	205	20	-5	100	36
Porco 10	7,31	42	135	20	-4	99	36
Porco 12	7,40	31	192	18	-5	99	36,5
Porco 16	7,24	49	84	20	-5	91	37,5
Porco 17	7,26	44	132	19	-6	99	37,5

ANEXO 4: DADOS GASOMÉTRICOS-120MINUTOS

120 minutos							
	PH	PCO2	PO2	HCO3	BE	SAT O2	T(°C)
Controle							
Porco 1	7,04	49	68	11	-15	75	38
Porco 2	7,35	36	244	17	-10	96	37
Porco 3	7,36	37	169	21	-3	99	36
Porco 4	7,04	47	92	11	-16	89	37
Porco 11	7,14	55	74	17	-9	89	34,5
Porco 18	7,29	36	159	20	-5	99	37
Porco 20	7,37	32	166	19	-6	99	35
Derivação							
Porco 5	7,28	28	109	15	-12	97	35
Porco 6	7,02	37	102	9	-20	95	36,5
Porco 13	7,25	37	88	16	-10	93	35,5
Porco 14	7,44	34	224	25	0	100	35
Porco 15	7,36	37	194	21	-3	99	37
Porco 19	6,96	47	118	10	-19	98	35
Porco 21	7,39	30	230	20	-6	100	35,5
Biventricular							
Porco 7	7,29	41	159	19	-6	100	36,5
Porco 8	7,26	50	57	21	-3	77	36,5
Porco 9	7,26	45	203	19	-6	100	36
Porco 10	7,30	41	101	20	-5	98	35,5
Porco 12	7,40	31	192	20	-4	98	37
Porco 16	7,24	49	84	19	-6	93	37
Porco 17	7,27	44	125	20	-5	99	37

ANEXO 5: DADOS GASOMÉTRICOS-180 MINUTOS

180 minutos							
	PH	PCO2	PO2	HCO3	BE	SAT O2	T(°C)
Controle							
Porco 1	7,25	36	64	16	-10	81	35,5
Porco 2	7,27	34	254	16	-10	98	36
Porco 3	7,37	37	166	22	-3	99	36
Porco 4	7,01	47	95	10	-17	92	36,2
Porco 11	7,12	57	76	16	-9	90	34,5
Porco 18	7,29	36	159	17	-8	99	36
Porco 20	7,37	32	166	19	-6	99	35
Derivação							
Porco 5	7,09	32	76	10	-18	86	35
Porco 6	6,88	30	114	6	-25	97	36,5
Porco 13	7,11	41	81	14	-12	89	35,5
Porco 14	7,39	37	236	23	-2	100	35
Porco 15	7,36	37	203	21	-4	100	36,5
Porco 19	7,07	44	108	12	-16	99	35,5
Porco 21	7,40	30	209	20	-6	100	35,5
Biventricular							
Porco 7	7,27	44	115	19	-6	98	35,5
Porco 8	7,22	52	59	20	-5	80	36
Porco 9	7,23	48	208	19	-6	100	36
Porco 10	7,27	44	86	19	-6	93	35,5
Porco 12	7,42	26	199	19	-6	100	36
Porco 16	7,20	52	84	19	-7	92	37
Porco 17	7,26	44	132	19	-6	99	37

ANEXO 6: DADOS LABORATORIAIS PRÉ-FIBRILAÇÃO VENTRICULAR

Pré						
Controle						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 1	23,4	7,5	138	3,5	1,12	108
Porco 2	19,6	6,2	135	3,6	1,34	107
Porco 3	26,8	8,6	139	4,0	1,28	109
Porco 4	25,9	8,3	139	3,6	1,19	109
Porco 11	20,9	6,7	143	3,3	1,33	112
Porco 18	24,7	7,9	135	3,5	1,33	104
Porco 20	21,8	7,0	140	3,3	1,08	107
Derivação						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 5	22,4	7,2	139	3,2	1,12	122
Porco 6	24,3	7,8	136	3,9	1,30	110
Porco 13	23,9	7,7	141	3,4	1,28	111
Porco 14	25,2	8,1	144	3,0	1,17	115
Porco 15	31,1	10,1	139	3,8	1,35	109
Porco 19	24,2	7,8	137	3,2	1,16	105
Porco 21	29,9	9,7	141	3,2	1,16	110
Biventricular						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 7	31,9	10,3	139	3,5	1,07	109
Porco 8	25,2	8,1	138	4,2	1,42	109
Porco 9	24,6	7,9	135	3,3	1,35	108
Porco 10	24,3	7,8	137	3,4	1,36	109
Porco 12	21,6	6,9	142	3,7	1,35	109
Porco 16	25,6	8,2	139	4,0	1,27	111
Porco 17	27,1	8,7	140	4,0	1,58	111

ANEXO 7: DADOS LABORATORIAIS-60 MINUTOS

60 minutos						
Controle						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 1	26,6	8,6	136	6,1	1,03	112
Porco 2	18,6	5,9	137	3,7	1,25	114
Porco 3	21	6,7	135	3,7	1,31	112
Porco 4	21,9	7,0	141	5,5	1,07	122
Porco 11	13,3	4,2	144	3,9	1,43	118
Porco 18	25,6	8,2	135	3,8	1,38	104
Porco 20	18,8	6,0	139	3,3	1,16	112
Derivação						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 5	18,1	5,7	139	4,2	1,17	123
Porco 6	14,7	4,6	138	4,3	1,13	120
Porco 13	24,7	7,9	141	4,6	1,35	118
Porco 14	26,1	8,4	142	3,8	1,38	112
Porco 15	22,6	7,2	141	3,8	1,45	112
Porco 19	14,2	4,5	143	6,7	1,25	123
Porco 21	22,6	141	141	3,3	1,21	116
Biventricular						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 7	32,4	10,5	141	4,3	1,47	115
Porco 8	18,4	5,9	139	4,3	1,47	112
Porco 9	24,8	8,0	134	4,2	1,50	109
Porco 10	20,2	6,4	138	3,4	1,49	113
Porco 12	19,1	6,1	141	4,0	1,40	113
Porco 16	25,0	8,0	140	4,5	1,42	114
Porco 17	24,8	8,0	141	4,4	1,69	113

ANEXO 8: DADOS LABORATORIAIS-120 MINUTOS

120 minutos						
Controle						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 1	19,6	6,2	141	6,9	0,87	119
Porco 2	17,1	5,4	135	3,8	1,16	117
Porco 3	20,8	6,6	138	3,9	1,49	113
Porco 4	15,8	5,0	142	5,8	1,01	122
Porco 11	12,7	4,0	144	4,5	1,48	119
Porco 18	28,6	9,2	134	4,4	1,42	106
Porco 20	21	6,7	139	3,5	1,22	112
Derivação						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 5	17,7	5,6	139	4,6	1,17	123
Porco 6	12,0	3,7	140	4,6	1,06	125
Porco 13	25,3	8,1	141	4,5	1,36	118
Porco 14	25,8	8,3	142	3,9	1,43	112
Porco 15	21,7	6,9	140	4,0	1,50	114
Porco 19	14,4	4,5	141	7,9	1,33	123
Porco 21	19,9	6,3	140	3,9	1,27	117
Biventricular						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 7	21,7	6,9	141	3,6	1,09	114
Porco 8	16,1	5,1	139	4,9	1,40	113
Porco 9	23,8	7,6	134	4,0	1,46	109
Porco 10	18,1	5,7	138	3,6	1,52	114
Porco 12	14,9	4,7	142	4,2	1,43	114
Porco 16	21,3	6,8	141	5,0	1,31	116
Porco 17	24,8	8,0	141	4,4	1,63	113

ANEXO 9: DADOS LABORATORIAIS-180 MINUTOS

180 minutos						
Controle						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 1	17,9	5,7	142	8,3	0,84	118
Porco 2	18,1	5,7	134	4,4	1,24	116
Porco 3	21	6,7	135	3,8	1,44	113
Porco 4	12,4	3,9	142	6,3	1,00	125
Porco 11	11,9	3,7	144	5,0	1,52	120
Porco 18	24,9	8,0	135	5,2	1,39	107
Porco 20	22,3	7,1	141	3,3	1,19	116
Derivação						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 5	12,2	3,8	141	4,3	1,02	129
Porco 6	6,8	2,0	143	5,0	0,98	131
Porco 13	19,8	6,3	143	4,0	1,32	121
Porco 14	23,9	7,7	142	3,7	1,44	115
Porco 15	20,7	6,6	140	4,3	1,48	115
Porco 19	12,9	4,0	146	8,2	1,36	125
Porco 21	19,9	6,3	140	3,9	1,27	117
Biventricular						
	Ht	Hb	Na	K	Ca	Cl
Porco 7	19,5	6,2	141	4,3	1,17	116
Porco 8	14,0	4,4	139	5,1	1,33	116
Porco 9	20,3	6,5	134	4,6	1,51	109
Porco 10	18,4	5,8	141	4,0	1,56	119
Porco 12	16,2	5,1	142	4,5	1,46	116
Porco 16	19,6	6,2	140	5,7	1,43	116
Porco 17	21,2	6,8	140	4,9	1,60	112

ANEXO 10: DOSAGEM DO LACTATO SÉRICO

Lactato				
Controle				
	Pré	01 H	02 H	03 H
Porco 1	0,8	4,5	7,3	7,5
Porco 2	0,7	1,3	2,3	2,4
Porco 3	0,9	1,0	1,0	1,0
Porco 4	0,9	6,2	7,7	7,9
Porco 11	0,8	2,2	2,2	2,3
Porco 18	0,8	1,1	1,6	3,1
Porco 20	0,8	1,0	1,1	1,2
Derivação				
Porco 5	0,7	0,8	0,8	1,5
Porco 6	1,6	9,6	10,3	11,8
Porco 13	0,7	0,8	0,9	1,3
Porco 14	1,2	1,2	1,1	1,0
Porco 15	0,8	2,9	4,8	6,2
Porco 19	2,0	7,7	9,7	11,6
Porco 21	1,4	1,9	2,8	3,1
Biventricular				
Porco 7	0,6	2,7	2,4	1,9
Porco 8	0,4	0,5	0,7	0,8
Porco 9	0,4	0,4	0,4	0,5
Porco 10	1,1	2,4	2,6	3,6
Porco 12	1,3	3,7	4,2	4,8
Porco 16	0,6	0,7	1,1	1,4
Porco 17	0,7	0,8	0,9	0,9

ANEXO 11: DADOS HEMODINÂMICOS PRÉ-FIBRILAÇÃO VENTRICULAR

Pré-Fibrilação Ventricular					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	82,75	64,40	2,95	6,49	14,07
Porco 2	113,33	45,01	5,61	11,45	5,55
Porco 3	88,96	58,90	4,4	6,66	5,83
Porco 4	140	50,07	4,23	12,19	13,15
Porco 11	68,96	43,79	6,62	7,06	12,12
Porco 18	57,69	53,76	6,12	4,94	9,56
Porco 20	47,41	48,01	6,47	5,71	8,16
Derivação					
Porco 5	101,44	53,15	5,04	6,83	8,89
Porco 6	98,43	45,12	3,78	7,21	11,84
Porco 13	60,71	56,82	3,99	7,84	9,16
Porco 14	73,33	63,19	4,24	7	7,61
Porco 15	81,25	63,77	3,58	8,05	9,03
Porco 19	80	75,96	6,61	7,37	18,39
Porco 21	93,33	54,69	11,97	14,15	12,74
Biventricular					
Porco 7	66,66	59,08	3,2	5,81	10,6
Porco 8	102,18	56,11	5,21	7,75	13,9
Porco 9	119,66	59,72	5,09	8,22	15,65
Porco 10	153,84	54,73	5,94	11,46	8,31
Porco 12	70	54,33	4,42	5,88	11,09
Porco 16	128,13	54,88	6,61	9,48	14,68
Porco 17	62,09	68,52	5,94	8,46	10,81

ANEXO 12: DADOS HEMODINÂMICOS-30 MINUTOS

30 minutos					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	68,96	60,63	13,39	2,02	13,98
Porco 2	100	48,64	8,88	2,56	8,69
Porco 3	82,06	34,87	11,85	1,77	7,88
Porco 4	72,66	62	6,11	0	11,08
Porco 11	58,62	29,30	13,94	0,42	15,57
Porco 18	50,76	36,26	8,12	5,77	11,74
Porco 20	20	26,94	6,47	9,12	12,73
Derivação					
Porco 5	112,17	62,32	12,33	6,18	10,29
Porco 6	59,37	25,42	12,46	- 1,02	11,98
Porco 13	60,35	39,18	10,68	0	10,56
Porco 14	60,31	47,78	7,79	0	7,49
Porco 15	78,75	52,84	10,7	4,91	14,86
Porco 19	40	38,04	24,54	1,71	26,15
Porco 21	70	52,91	13,84	6,26	11,84
Biventricular					
Porco 7	63	46,12	9,46	6,35	9,54
Porco 8	101,87	42,19	7,73	7,83	13,60
Porco 9	134,66	63,87	6,2	0,89	10,12
Porco 10	134,61	59,64	7,55	1,89	25,48
Porco 12	65	52,75	9,09	1,52	15,05
Porco 16	113,59	41,54	12,66	0,19	11,54
Porco 17	84,96	60,47	10,57	1,42	11,92

ANEXO 13: DADOS HEMODINÂMICOS-60 MINUTOS

60 minutos					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	86,20	59,79	13,07	0,10	13,79
Porco 2	85,33	52,09	8,98	2,14	9,48
Porco 3	75,86	33,27	12,19	2	7,92
Porco 4	26,66	51,97	10,12	6,87	15,04
Porco 11	48,27	28,29	13,19	0	13,85
Porco 18	35	23,65	8,31	0	10,80
Porco 20	24,51	23,51	10,99	7,91	13,79
Derivação					
Porco 5	90,14	55,40	12,06	7,77	10,58
Porco 6	55,93	29,35	15,90	2,59	15,58
Porco 13	54,64	39,69	11,77	0	11,98
Porco 14	67,93	55,42	8,66	0	8,51
Porco 15	63,75	48,03	10,72	5,75	15,12
Porco 19	41,66	33,35	22,11	1,44	23,75
Porco 21	63,33	46,07	13,61	6,66	12,55
Biventricular					
Porco 7	73	59,74	6,31	4,79	10,79
Porco 8	111,87	40,10	10,04	3,44	10,60
Porco 9	131	66,97	3,44	1,61	9,76
Porco 10	137,69	68,11	7,44	1,92	26,09
Porco 12	65	48,71	9,09	1,66	16,11
Porco 16	106,10	40,18	12,92	0,79	12,40
Porco 17	49,01	61,40	10,67	3,29	18,15

ANEXO 14: DADOS HEMODINÂMICOS-90 MINUTOS

90 minutos					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	89,65	61,73	12,82	0,21	13,54
Porco 2	83,33	50,12	10,26	2,88	10,84
Porco 3	79,65	33,98	12,64	1,89	8,55
Porco 4	46,66	38,27	7,92	0	13,63
Porco 11	41,37	32,14	13,97	0	14,94
Porco 18	23,07	16,70	13,33	0	12,82
Porco 20	25,16	25,85	10,29	4,75	13,31
Derivação					
Porco 5	95,65	62,10	13,70	8,31	12,17
Porco 6	81,87	29,35	16,32	5,55	16,02
Porco 13	49,28	39,87	12,72	0	13,03
Porco 14	65,07	56,48	9,01	0	8,94
Porco 15	68,75	51,69	10,87	6,47	16,88
Porco 19	36	26,32	18,38	0,92	20,22
Porco 21	76,66	46,86	13,42	5,63	11,64
Biventricular					
Porco 7	83,33	56,05	4,5	4,65	11,58
Porco 8	103,43	36,73	9,94	3,13	10,66
Porco 9	133	66,44	2,99	2,99	9,74
Porco 10	115,76	63,03	8,12	1,88	25,88
Porco 12	65	42,94	8,35	2,07	15,32
Porco 16	102,71	34,42	12,04	2,95	11,85
Porco 17	48,69	68,28	10,66	8,03	11,23

ANEXO 15: DADOS HEMODINÂMICOS- 120 MINUTOS

120 minutos					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	84,48	58,63	12,24	1,51	12,84
Porco 2	64	42,53	11,19	3,64	11,50
Porco 3	77,24	33,32	12,41	1,75	8,80
Porco 4	47	51,77	5,85	0,10	11,94
Porco 11	44,82	33,14	13,33	0	14,74
Porco 18	30,76	20,23	10,26	3,45	12,53
Porco 20	24,19	23,83	10,88	6,64	13,93
Derivação					
Porco 5	86,95	59,12	14,45	9,23	13,19
Porco 6	91,87	24,96	13,40	1,43	13,21
Porco 13	45,35	36,48	13,82	0	14,13
Porco 14	57,77	51,38	8,55	0	8,72
Porco 15	71,56	52,42	10,83	6,85	16,47
Porco 19	37,66	24,95	18,34	0,7	20,31
Porco 21	67	48,75	13,46	4,26	12,05
Biventricular					
Porco 7	83,66	57,48	8,83	8,77	13,01
Porco 8	112,50	41,30	12,25	4,77	11,31
Porco 9	135,33	66,33	5,7	3,34	11,13
Porco 10	116,92	67,03	10,71	3,96	27,84
Porco 12	70	42,25	12,18	4,15	20,23
Porco 16	95,59	41,77	12,44	1,02	12,53
Porco 17	71,89	56,52	10,51	2,95	11,20

ANEXO 16: DADOS HEMODINÂMICOS- 150 MINUTOS

150 minutos					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	84,48	59,03	11,87	2,26	12,80
Porco 2	65,66	35,48	14,97	3,74	14,46
Porco 3	77,93	31,33	11,93	0,38	8,64
Porco 4	32,66	56,13	6,91	0,34	13,11
Porco 11	48,27	30,78	13,21	0	14,47
Porco 18	46,15	17,82	9,72	7,73	11,93
Porco 20	22,90	21,96	9,01	3,88	11,10
Derivação					
Porco 5	69,27	55,24	12,69	2,06	11,25
Porco 6	96,87	29,71	16,89	6,89	16,75
Porco 13	44,64	33,98	13,58	0	14,09
Porco 14	63,80	54,90	9,92	0	10,09
Porco 15	70,31	47,57	10,11	6,81	14,19
Porco 19	31,33	23,28	17,05	0,75	19,32
Porco 21	63,33	49,85	13,55	4,56	12,35
Biventricular					
Porco 7	84	57,14	6,25	8,10	14,47
Porco 8	116,25	41,97	13,30	3,72	12,15
Porco 9	133,66	71,20	3,76	2,89	12,25
Porco 10	121,53	61,73	6,76	0,35	24,85
Porco 12	60	38,02	13,10	4,89	21,75
Porco 16	102,37	38,55	11,24	0,08	11,49
Porco 17	67,32	51,44	12,79	3,97	13,79

ANEXO 17: DADOS HEMODINÂMICOS-180 MINUTOS

180 minutos					
	Fluxo	PAM	PVC	PAE	PVD
Controle					
Porco 1	87,58	60,68	12,84	4,3	13,23
Porco 2	36,66	25,60	12,68	4,2	11,82
Porco 3	72,75	30,20	11,34	0,06	8,18
Porco 4	34	45,18	5,14	0	11,68
Porco 11	44,82	29,98	13,26	0	14,75
Porco 18	38,46	12,14	8,16	7,06	10,96
Porco 20	25,16	21,88	9,22	4,53	10,21
Derivação					
Porco 5	89,56	56,50	12,39	1,35	10,98
Porco 6	78,75	29,52	15,49	0,55	15,60
Porco 13	60,35	39,05	15,51	0	15,63
Porco 14	57,46	43,27	9,03	0	9,24
Porco 15	59,37	50,60	10,36	7,38	15,14
Porco 19	30	24,11	17,14	0,73	19,51
Porco 21	70,33	51,14	14,50	2,06	12,09
Biventricular					
Porco 7	81,33	51,49	4,61	9,01	15,12
Porco 8	110	37,05	12,51	1,57	11,87
Porco 9	131,33	71,20	3,76	2,89	12,25
Porco 10	121,15	62,25	6,85	-0,1	25
Porco 12	75	41,51	11,88	4,15	18,35
Porco 16	114,23	38,78	11,04	1,02	11,25
Porco 17	71,56	55,58	11,62	4,51	23,37

ANEXO 18: RESULTADOS DA MICROSCOPIA ÓPTICA-VENTRÍCULO DIREITO REGIÃO SEPTAL

Ventriculo Direito-septo			
Controle			
	Grau 0/+	Grau ++	Grau +++
Porco 1	x		
Porco 2			x
Porco 3	x		
Porco 4			x
Porco 11			x
Porco 18	x		
Porco 20			x
Derivação			
Porco 5			x
Porco 6			x
Porco 13		x	
Porco 14		x	
Porco 15		x	
Porco 19			x
Porco 21	x		
Biventricular			
Porco 7			x
Porco 8	x		
Porco 9	x		
Porco 10	x		
Porco 12			x
Porco 16	x		
Porco 17	x		

ANEXO 19: RESULTADOS DA MICROSCOPIA ÓPTICA-VENTRÍCULO DIREITO PAREDE LIVRE

Ventrículo Direito- parede livre			
Controle			
	Grau 0/+	Grau ++	Grau +++
Porco 1	x		
Porco 2	x		
Porco 3	x		
Porco 4	x		
Porco 11			x
Porco 18		x	
Porco 20	x		
Derivação			
Porco 5			x
Porco 6			x
Porco 13	x		
Porco 14	x		
Porco 15	x		
Porco 19		x	
Porco 21	x		
Biventricular			
Porco 7	x		
Porco 8		x	
Porco 9		x	
Porco 10	x		
Porco 12			x
Porco 16	x		
Porco 17	x		

ANEXO 20: RESULTADOS DA MICROSCOPIA ÓPTICA-VENTRÍCULO ESQUERDO

Ventrículo Esquerdo			
Controle			
	Grau 0/+	Grau ++	Grau +++
Porco 1			x
Porco 2			x
Porco 3	x		
Porco 4		x	
Porco 11			x
Porco 18		x	
Porco 20			x
Derivação			
Porco 5			x
Porco 6			x
Porco 13		x	
Porco 14			x
Porco 15			x
Porco 19		x	
Porco 21	x		
Biventricular			
Porco 7			x
Porco 8	x		
Porco 9			x
Porco 10	x		
Porco 12			x
Porco 16	x		
Porco 17			x

ANEXO 21: RESULTADOS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA- VENTRÍCULO DIREITO REGIÃO SEPTAL

Ventriculo Direito-septo				
	Edema Celular	Edema Mitochondrial	Corpos Eletrodensos	Lise Miofibrilar
Controle				
Porco 1	x			
Porco 2	x	x		
Porco 3				
Porco 4	x	x	x	x
Porco 11	x	x	x	x
Porco 18	x	x		
Porco 20	x			
Derivação				
Porco 5	x	x		
Porco 6	x			
Porco 13				
Porco 14	x			
Porco 15	x			
Porco 19		x		
Porco 21	x			
Biventricular				
Porco 7				
Porco 8				
Porco 9				
Porco 10				
Porco 12	x	x	x	x
Porco 16				
Porco 17	x			

ANEXO 22: RESULTADOS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA- VENTRÍCULO DIREITO PAREDE LIVRE

Ventriculo Direito-parede livre				
	Edema Celular	Edema Mitocondrial	Corpos Eletrodensos	Lise Miofibrilar
Controle				
Porco 1				
Porco 2	x			
Porco 3	x			
Porco 4	x			
Porco 11	x	x		
Porco 18	x	x		
Porco 20	x			
Derivação				
Porco 5	x			
Porco 6				
Porco 13	x	x	x	
Porco 14	x	x		
Porco 15	x			
Porco 19		x		
Porco 21	x	x		
Biventricular				
Porco 7				
Porco 8				
Porco 9				
Porco 10				
Porco 12	x		x	x
Porco 16				
Porco 17				

ANEXO 23: RESULTADOS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA- VENTRÍCULO ESQUERDO

Ventrículo Esquerdo				
	Edema Celular	Edema Mitocondrial	Corpos Eletrodensos	Lise Miofibrilar
Controle				
Porco 1				
Porco 2				
Porco 3		x		
Porco 4				
Porco 11	x	x	x	
Porco 18	x			
Porco 20				
Derivação				
Porco 5	x		x	x
Porco 6	x			
Porco 13				
Porco 14	x			
Porco 15	x	x	x	x
Porco 19	x	x	x	x
Porco 21				
Biventricular				
Porco 7	x	x	x	
Porco 8	x			
Porco 9	x	x	x	x
Porco 10				
Porco 12	x	x	x	x
Porco 16				
Porco 17	x	x	x	

ANEXO 24: RESULTADOS DA INTERLEUCINA 1 β (IL-1 β)

IL- 1 β				
Controle				
	Pré	60'	120'	180'
Porco 1	91	92,80	124,60	119,60
Porco 2	74,70	87,40	117,90	114,50
Porco 3	91	82	133	114,50
Porco 4	58,10	123,20	119,60	144,90
Porco 11	132	125	177,20	150
Porco 18	89	113,20	145	137,30
Porco 20	93	114	122,10	113,70
Derivação				
Porco 5	82	67,30	116,20	104
Porco 6	71	80,10	124	126,20
Porco 13	80,10	87,40	106,10	116,20
Porco 14	60	91	126,30	112,90
Porco 15	71	91	143,20	131,40
Porco 19	83	85,30	122,10	128
Porco 21	76	77,20	113	127,30
Biventricular				
Porco 7	71	78,30	116,20	107,80
Porco 8	132	125	177,20	150
Porco 9	91	76,50	111,20	126,30
Porco 10	74,70	76,50	114,50	112,90
Porco 12	78,30	87,40	107,80	111,20
Porco 16	90,70	86,20	112,50	113,40
Porco 17	84,10	90	99,30	122

ANEXO 25: RESULTADOS DO FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF- α)

TNF- α				
Controle				
	Pré	60'	120'	180'
Porco 1	362,50	163,50	106,80	96,30
Porco 2	201,70	267,20	106,80	66,70
Porco 3	194,70	182,70	71	69,80
Porco 4	187,60	1097,40	346,70	131,90
Porco 11	116,50	87,90	40,30	37,20
Porco 18	224,30	186	89,30	60,30
Porco 20	145,80	123,20	110	89
Derivação				
Porco 5	326,10	1220,50	351,30	250,20
Porco 6	113,10	103,40	106,80	52,90
Porco 13	90,80	61,60	50,40	39,70
Porco 14	139,60	102,90	49,10	44,10
Porco 15	65,20	91,40	58,50	48,50
Porco 19	220,10	112,20	114,30	89,70
Porco 21	90,70	71,30	56,90	41,10
Biventricular				
Porco 7	97,10	2056	1992	1733
Porco 8	71,70	572,70	366,80	358,20
Porco 9	323,60	751,30	164,20	143,80
Porco 10	171,20	145,20	53,50	39,10
Porco 12	144,10	176,20	68,50	62,30
Porco 16	272,30	424,70	323	312
Porco 17	167,90	111,30	98,90	74,10

ANEXO 26: RESULTADOS DA INTERLEUCINA 6 (IL-6)

IL- 6				
Controle				
	Pré	60'	120'	180'
Porco 1	162,20	158,80	140,80	158,70
Porco 2	366	386,80	422,90	422,90
Porco 3	121,20	124,70	129,80	123,80
Porco 4	135	114,30	286	309,50
Porco 11	175,70	198,80	200,50	227,40
Porco 18	143	153	247,20	346
Porco 20	152	139	322,10	322,90
Derivação				
Porco 5	169	145,30	285	285
Porco 6	162,20	117,70	100,10	96,30
Porco 13	266,90	221,90	227,40	214
Porco 14	273,20	231,60	259,80	285
Porco 15	215,14	208,80	214	207,30
Porco 19	223,30	198,10	197,80	188,80
Porco 21	175,30	199	223,50	235,10
Biventricular				
Porco 7	568,20	676,30	557	511,80
Porco 8	82,60	93,20	77,10	103,80
Porco 9	141,80	141,80	148	155,20
Porco 10	155,50	135	158,70	155,20
Porco 12	257,30	368,80	390,40	263
Porco 16	138,40	145,30	151,60	165,80
Porco 17	232,20	156	156,30	144,40

9 Referências Bibliográficas

Aggarwal S, Pagani FD. Bridge to transplantation: current outcomes. *J Card Surg.* 2010;25:455-461.

Attisani M, Centofanti P, La Torre M, Rinaldi M. Multiple splenic infarctions due to septic embolization in a patient supported with Berlin Heart-EXCOR biventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12:497-499.

Azzolina G, Eufrate S, Pensa P. Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis. *Thorax.* 1972;27:111.

Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;94:e16-e73.

Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The`AHS, Naka Y, Joshi N et al. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: a primare role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation* 2001, 104:670-675.

Bhan A. Off-pump bi-directional Glenn shunt: how I do it?. *Ann Pediatr Cardiol.* 2008;1:131-4.

Birks EJ, Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A. The role of bridge to transplantation: should LVAD patients be transplanted? *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:148-53.

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR. e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009;93:1-71.

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 98: 1-33

Boehmer JP. Device Therapy for Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2003;91:53D-59D.

Boeken U, Feindt P, Litmathe J, Kurt M, Gams E. Intraaortic balloon pumping in patients with right ventricular insufficiency after cardiac surgery: parameters to predict failure of IAPB support. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:324-8.

Bolling SF. Mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:S26-31.

Borer JS, Bonow RO. Conmtemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation.* 2003;108:2432-8.

Bregman D, Casarella M. Percutaneous intraaortic balloon pumping: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1980;29:153-55.

Carlson CA, Mondini PG, DeMarchi R. Surgical treatment of some cardiovascular diseases. *J Int Coll Surg.* 1951;16:1-11.

Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, Lajos P, Marino JP, Mihaileanu S et al. Bi-directional cavopulmonary shunt associated with ventricle and valvuloplasty in Ebstein's anomaly: benefits in high risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;3:514-9.

Chauvaud S. Ebstein's Malformation. Surgical treatment and results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48:220-3.

Chen JM, Levin HR, Rose EA, Addonizio LJ, Landry DW, Sisti JJ et al. Experience with ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:305-10.

Chow E, Farrar D. Right heart function during prosthetic left ventricular assistance in a porcine model of congestive heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:569-78.

Cleveland JC Jr, Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagani FD et al. Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of The Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support database. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:862-9.

Cohen JN, Ghuha NH, Broder MI, Lima CJ. Right Ventricular Infarction, clinical and hemodynamics features. *Am J Cardiol.* 1974;33:209-14.

Craig ML. Management of ventricular failure in the era of ventricular assist device therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2011; 8:65-71.

Current U.S. Waiting list for heart transplantation candidates. Based on OPTN data as of January 1, 2007. Available at: http://www.optn.org/AR2006/waitlist_outcomes.htm.

Danton MH, Byrne JG, Flores KQ, Hsin M, Martin JS, Laurence RG et al. Modified Glenn connection for acutely ischemic right ventricular failure reverses secondary left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:80-91.

Delgado MS, Bernabeo G, Delgado GH. Avances en asistencias circulatorias mecânicas. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:25-32

Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report-2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24:1182-7.

Dennis C, Carlens E, Senning A, Hall DP, Moreno JR, Cappelletti RR, Wesolowski SA. Clinical use of a cannula for left heart bypass without thoracotomy: experimental protection against fibrillation by left heart bypass. *Ann Surg.* 1962;156:623-37

Digiorgi PL, Reel MS, Thornton B, Burton E, Naka Y, Oz MC. Heart Transplant and left assist device costs. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:200-4.

Drakos SG, Kfoury AG, Selzman CH, Verma DR, Nanas JN Li DY et al. Left ventricular assist device unloading effects on myocardial structure and function: current status of the field and call for action. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:245-55.

Elbeery JR, Owen CH, Savitt MA, Davis JW, Feneley MP, Rankin JS et al. Effects of the left ventricular assist device on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 99:809-16.

Farrar DJ, Compton PG, Dajee H, Fonger JD, Hill JD. Right heart function during left heart assist and the effect of volume loading in a canine preparation. *Circulation*. 1984; 70:707-16.

Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG, McBride LR, Holman WL, Kormos RL. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with Thoratec ventricular assist device as bridge to cardiac transplantation. *J Thorac Surg*. 1997;113:302-9.

Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:516-21.

Fenn JE, Glenn WW, Guilfoil PH, Hume M, Patino JF. Circulatory bypass pf the right heart. II. Further observations on vena caval-pulmonary artery shunts. *Surg Forum*. 1956;6:189-93.

Fitzpatrick III JR, Frederick JR, Hiesinger W, Hsu VM, McCormick RC, Kozin ED et al. Early, Planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared to delayed conversion of LAVD to BiVAD. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137:971-977.

Fitzpatrick III JR, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E et al. A risk score derived from preoperative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27):1286-1292.

Fitzpatrick III JR, Woo J. Mechanical Circulatory assistance: An evolving therapy. *Circ J*. 2011;75:38-46.

Fontan F, Baduet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240-8m.

Frazier OH et al. Current status of cardiac transplantation and left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 2010;37:319-21.

Freedom RM, Nykanen D, Benson L. The physiology of the bidirectional cavopulmonary connection. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:664-7.

Fukamachi K, Mc Carthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device inserction. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68:2181-4.

Gelsomino S, Renzulli A, Rubino AS, Romano SM, Lucà F, Valente S et al. Effects of 1:1, 1:2 or 1:3 intraaortic ballom counterpulsation/heart support on coronary haemodynamics and cardiac contractile efficiency in an animal model of myocardial ischaemia/reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Feb 2.

Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Bhama JK, Bermudes CA et al. Early adverse events as predictors of fone-year mortality during mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 981-988.

Glenn WW. Circulatory Bypass of the right side of the heart. IV. Suhunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery: report of clinical application. *N Engl J Med.* 1958;259:117-20.

Glenn WWL, Patino JF. Circulatory bypass of the right heart. I. Preliminary observations on the direct delivery of vena caval blood into the pulmonary arterial circulation: azigos-vein pulmonary shunt. *Yale J Biol Med* 1954;24:147-9.

Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:761-765.

Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71:S86-92.

Higgins RSD, Elefriadis JA. Right ventricular assist devices and the surgical treatment of right ventricular failure. *Cardiology Clinics*. 1992; 10:185-92.

Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Executive Summary: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:71S-109S.

Hochman J, Sleeper L, Webb J, Sanborn T, White H, Talley J, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock?. *N Engl J Med*. 1999; 341: 625-34.

Hsu PL, Parker J, Egger C, Autschbach R, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. Mechanical circulatory support for right heart failure: current technology and future outlook. *Artif Organs*. 2012;36:332-47.

Hutchinson J, Scott DA, Clegg AJ, Loveman E, Royle P, Bryant J et al. Cost-effectiveness of left ventricular-assist devices in end-stage heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:175-85.

Jett GK, Picone AL, Clark RE. Circulatory support for right ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:95-103.

Jindal N, Talwar KK, Chopra P. Ultrastructural and histological study of endomyocardial biopsies from patients of dilated cardiomyopathy – A comparative evaluation and their clinical correlation. *Indian Heart J*. 1994; 46:329-34.

Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;360:1705-17.

Kasahara H, Aeba R, Youzu R. Fenestrated exclusion of the right ventricle for tricuspid atresia and absent pulmonary valve. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:647-9.

Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*. 2000;8:1-9.

Kinch JW, Ryan TT. Right Ventricular Infarction. *N Engl J Med*. 1994;330:1211-17.

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA et al. The fourth INTERMACS annual report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117-26.

Klotz S, Danser AHJ, Burkhoff D. Impact of left ventricular assist device (LAVD) support on the cardiac reverse remodeling process. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;97:479-96.

Korosoglou G, Hansen A, Bekeredjian R, Filushi A, Hardt S, Schellberg D, et al. Usefulness of myocardial parametric imaging to evaluate myocardial viability in experimental and clinical studies. *Heart*. 2006;92:350-356.

Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Kukucka M, Vierecke J, Lehmkuhl HB et al. Mechanical circulatory support —results, developments and trends. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4:332-9.

Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krasbatsch T, Redlin M, Mladenow A et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:64-9.

Kunihara T, Dzindzibaze V, Aicher D, Schafers HJ. Bidirectional cavopulmonary shunt for acute right ventricular failure in an adult patient. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1066-8.

Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1435-46.

Leirner AA. Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva através da assistência circulatória mecânica. *CBEB*. 2000; 1:67-77.

Letsou G, Franco K, Detmer W et al. Pulmonary artery balloon counterpulsation: hemodynamically significant effects after 12 hours in the absence of detrimental effects. *Surgical Forum, American College of Surgery*, 1990.

Letsou GV, Pate TD, Gohean JR, Kurusz M, Longoria RG, Kaiser L et al. Improved left ventricular unloading and circulatory support with synchronized pulsatile left ventricular assistance compared with continuous-flow left

ventricular assistance in an acute porcine left ventricular failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1181-8.

Lietz K, Miller LW. Improved Survival of Patients With End-Stage Heart Failure Listed for Heart Transplantation Analysis of Organ Procurement and Transplantation Network\U.S.United Network of Organ Sharing Data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1282-90.

Loebe M, Koster A, Sanger S, Potatov EV, Kuppe H, Noon GP et al. Inflammatory response after implantation of left ventricular assist device: comparison between the axial flow Micromed DeBakey VAD and pulsatile Novacor device. *ASAIO J.* 2001;47:272-4.

Loforte A, Monica PLD, Montalto A, Musumeci R. Heartware third-generation implantable continuous flow as biventricular support: mid-term follow-up. *Interca Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12:458-460.

Martin JP, Jeremiah GA, Weiss ES, Vricella LA, Russel SD, Conte JV. Glenn shunt facilitated weaning of right ventricular mechanical support. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:e16-7.

Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score. A pre-operative toll for assessing the risk of ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2163-72.

Mc-Nab P, Castro P, Zalaquett R. Estado actual de los sistemas de soporte circulatorio mecánico. *Rev Med Chil.* 2006;134:1330-7.

Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskadian AE, Bittner V, Perry GF et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010; 121: 252 – 258.

Miller LW, Pagani FD, Russel SD, Jhon R, Boyle AJ, Aaronson KD et al. Use of continuous-flow device in patients waiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:885-896.

Moran JM, Opravil M, Gorman AJ, Rastegar H, Meyers SN, Michaelis LL. Pulmonary artery balloon counterpulsation for right ventricular failure: II. Clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 1984;38:254-9.

Moreira LFP, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Fiorelli AI, Stolf NAG. Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005; 20: 261-269.

Nordhaug D, Steensrud T, Muller S, Husnes KV, Myrmel T. Intraaortic balloon pumping improves hemodynamics and right ventricular efficiency in acute ischemic right ventricular failure. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1426-32.

O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29:6-47.

Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle J et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-321.

Park SJ, Kushwana SS, McGregor CG. State-of-the-art implantable cardiac assist device therapy for heart failure: bridge to transplant and destination therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:94-100.

Pavie A, Leger P. Physiology of univentricular versus biventricular support. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61:347-9.

Pineda LF, Cazzaniga M, Villagr  F, Balda JID, Daghero F, Sarachaga IH et al. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1061-1074.

Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarction size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977, 56:786-794.

Richenbacher WE, Pierce WS. Right ventricular infarction following implantation of a left ventricular assist device. *Curr Surg.* 1983;40:274-7.

Robicsek F, Temesvari A, Kadar RL. A new method for the treatment of congenital heart disease associated with impaired pulmonary circulation: an experimental study. *Acta Med Scand.* 1956;154:151-61.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATH) study group. Long-term use of left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-43.

Rossi Neto, João Manoel. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 2004; 14: 1-10.

Sakata Y. The role of ventricular function in the development of the heart failure: what should we solve? *Circ J*. 2012;76:43-4.

Sano S, Ishino K, Kawada M, Kasahara S, Kohmoto T, Takeuchi M et al. Total right ventricular exclusion procedure: an operation for isolated congestive right ventricular failure. *J Thorac Surg*. 2002;123:640-7.

Santamore WP, Gray Jr LA. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LAVD support. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:350-6.

Scheurer MA, Hill EG, Vasuki N, Maurer S, Graham EM, Bandisode V et al. Survival after bidirecional cavopulmonary anastomosis: analysis of preoperative risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:82-9,89.

Sengupta PP, Eleid MF, Khandheria BK. Constrictive Pericarditis. *Circ J* 2008; 72: 1555–156.

Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.

Spinale FG, Schulte BA, Crawford FA. Demonstration of early ischemic injury in porcine right ventricular myocardium. *Am J Pathol*. 1989, 134:693-704.

Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaga AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F et al. The registry of the International Society for the Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report – 2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30:1078-94.

Stone ME. Current status of mechanical circulatory assistance. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;11:185-204.

Succi GM, Moreira LFP, Leirner AA, Silva RS, Stolf NAG. Cavopulmonary anastomosis improve left ventricular assist device support in acute biventricular failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 ;35:528-33.

Sun JP, James KB, Yang XS, Solankhi N, Shah MS, Arheart KL et al. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol*. 1997;80:1583-1587.

Swanson M, Fabay A, Jung J: Successful treatment of right ventricular failure with atrial septostomy. *Chest*. 1987;92:950-952.

Takagaki M, Ishino K, Kawada M, Ohtsuki S, Hirota M, Tedoriya T, et al. Total right ventricular exclusion improves left ventricular function in patients with end-stage congestive right ventricular failure. *Circulation*. 2003;108[supplII]:II-226-II-229.

Takayama H, Yang JA, Naka Y. Current technology: devices available for destination therapy. *Cardiol Clin*. 2011;29:499-504.

Thomaz PG, Assad RS, Abduch MCD, Marques E, Aiello VD, Stolf NAG. Assessment of a new experimental model of isolated right ventricular failure. *Artif Organs*. 2009. 33:258-265.

Timms D. A review of clinical ventricular assist devices. *Med Eng Phys*. 2011; 33:1041-7.

Tsukui H, Teuteberg JJ, Murali S, McNamara JR, Winowich S, Stanford E et al. Biventricular assist device utilization for patients with morbid congestive heart failure: a justifiable strategy. *Circulation*. 2005;112:165-72.

Tugcu A, Yildirimturk O, Tavyareci Y, Demiroglu C, Ayetkin S. Evaluation of subclinical right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients using velocity vector imaging. *Circ J*. 2010;74:312-319.

Wade WG. The pathogenesis of infarction of the right ventricle. *Br Heart J*. 1959;21:545-54.

Wang Y, Simon MA, Bonde P, Harris BU, Teuteberg JJ, Kormos RL et al. Decision tree for adjuvant right ventricular support in patients receiving a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31:140-9.

Warden HE, DeWall RA, Varco RL. Use of the right auricle as a pump for the pulmonary circuit. *Surg Forum*. 1955;5:16-22.

Wellens JM. Right Ventricular Infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:1036-8.

Yie K, Sung S, Kim D, Woo J. Bidirectional cavopulmonary shunt as a rescue procedure for right ventricular endomyocardial fibrosis. *Interact Cardiovasc Surg.* 2004; 3:86-88.

Zerender M, Kasper W, Kauper E. Right ventricular infarction in an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:981-9.