

MIGUEL ALEJANDRO QUINTANA RODRIGUEZ

**Bandagem Ajustável do Tronco Pulmonar:
Comparação de Dois Métodos de Hipertrofia
Aguda do Ventrículo Sub-Pulmonar**

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

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Professor Dr. Renato Samy Assad

SÃO PAULO

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rodriguez, Miguel Alejandro Quintana

Bandagem ajustável do tronco pulmonar : comparação de dois métodos de
hipertrofia aguda do ventrículo sub-pulmonar / Miguel Alejandro Quintana
Rodriguez. -- São Paulo, 2006.

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

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Renato Samy Assad.

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

USP/FM/SBD-196/06

Dedicatória

A minha amada família,

*À Maritza, amada esposa, amiga e companheira
incondicional em todas as nossas metas de vida.*

*À Amanda Alejandra, filha adorada, por ser a força para
realizar as minhas novas metas.*

*Aos meus pais, Rosa Margarita Rodriguez e Miguel
Quintana Delgado (In Memoriam), com todo o seu amor, guiaram-
me e ensinaram-me sempre a seguir em frente, conquistar os
objetivos honradamente, com respeito aos demais.*

*Aos meus queridos irmãos; Sammy, Miguel Servilio,
Marisela e Amélia Rosa, por sempre acreditarem em mim.*

*À Nicolas e à Ana Margarita Lopez, amigos incondicionais,
sempre me encorajando a seguir em frente.*

Agradecimentos

Ao Professor Renato Assad, pela confiança depositada em mim, orientação incansável e os ensinamentos desde o inicio de minha residência até a conclusão desta obra.

Ao Professor Adib Jatene, Professor dos Professores, com quem tive a grande honra do aprendizado de inúmeros ensinamentos, relevantes para a vida pessoal e profissional.

Ao Professor Pablo Maria Pomerantzeff, pela excelência no exercício da cirurgia cardiovascular aliada à humildade.

Ao Professor Miguel Barbero Marcial, pelos ensinamentos na cirurgia cardíaca pediátrica e grande incentivo para realização deste estudo.

Ao Professor Fabio Biscegli Jatene, pela contribuição na minha formação, pelas oportunidades e credibilidade na capacidade de trabalho e aprendizado.

Ao Professor Marcelo Biscegli Jatene, exemplo de humildade e capacidade de ajudar ao próximo dentro e fora da sala cirúrgica.

A Dra. Maria Cristina D. Abduch, médica veterinária especialista em ecocardiografia de animais, pela sua incansável colaboração e dedicação.

Ao Professor Mauricio Rocha e Silva, Diretor da Divisão de Fisiologia Aplicada e a sua equipe de trabalho, sempre disponíveis de maneira atenciosa e prestativa para viabilizar esta tese.

Ao Professor José Eduardo Krieger, pela sua preciosa ajuda e altruísmo, como grande cientista e pesquisador.

Ao Professor Luiz Felipe Pinho Moreira, pela amizade, pelos ensinos, pelas críticas oportunas e orientações, que realmente ampliam notavelmente a visão dos alunos que o consultam.

Ao Dr. Luis Carlos Bento de Sousa, pelos ensinamentos, amizade e conselhos oportunos para nosso crescimento pessoal e profissional.

Aos funcionários do Centro Cirúrgico do Hospital do Coração e do Instituto do Coração, pelo carinho no dia a dia do nosso trabalho.

Ao Dr. Luis Fernando Caneo, amigo incondicional, pelos ensinamentos de Cirurgia Cardíaca Pediátrica durante a residência e pelo apoio no desenvolvimento desta tese.

Aos doutores Acrísio Valente, Petrônio Thomaz e Domingos

Lourenço Filho, pela amizade e nobre ajuda nas cirurgias experimentais desta tese.

Ao Dr. Gustavo José Justo da Silva, pela orientação de análise estatística e pelas importantes sugestões agregadas a este estudo.

Aos amigos Dr. Gualberto Rojas e à Dra. Maria Alejandra Rivero, pelo grande desprendimento e vontade de ajudar ao próximo.

Ao Sr. Rolando Fernandez, quem me ajudou muito, nas fases finais, para que eu concluisse positivamente nesta tarefa.

Sumário

	PAG.
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Hipertrofia Cardíaca e Treinamento Físico.....	5
1.2. Hipertrofia Miocárdica e Síntese Protéica.....	8
1.3. Sistema Renina-Angiotensina Cardíaco.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. MÉTODO.....	15
3.1. Avaliação pré-operatória.....	17
3.2. Anestesia.....	17
3.3. Procedimento cirúrgico.....	18
3.4. Dispositivo de bandagem do tronco pulmonar.....	19
3.5. Protocolo de sobrecarga sistólica do VD.....	22
3.5.1. Treinamento do Grupo Contínuo.....	24
3.5.2. Treinamento do Grupo Intermitente.....	24
3.6. Estudo Ecocardiográfico.....	25
3.7. Pesagem das massas cardíacas.....	27
3.8. Conteúdo de Água dos Tecidos.....	29
3.9. Análise Estatística.....	30
4. RESULTADOS.....	31
4.1 Medidas Hemodinâmicas.....	32
4.1.1. Pressão Arterial Sistêmica.....	32

4.1.2. Gradiente de Pressão VD/TP.....	34
4.1.3. Razão de pressões VD/VE.....	36
4.2. Achados Ecocardiográficos.....	38
4.2.1. Espessuras das paredes cardíacas.....	38
4.2.2. Gradiente de pressão VD/TP.....	40
4.2.3. Volume diastólico final do VD.....	42
4.2.4. Perímetro do VD.....	44
4.2.5. Pesagem das massas cardíacas.....	46
4.3. Conteúdo de água dos tecidos.....	50
5. DISCUSSÃO.....	51
5.1. Protocolo de treinamento.....	53
5.2. Parâmetros ecocardiográficos.....	54
5.3. Pesagem das massas cardíacas.....	56
5.4. Conteúdo de água.....	57
5.5. Implicações.....	58
6. CONCLUSÕES.....	61
7. ANEXOS.....	64
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

Lista de Tabelas

	PAG.
Tabela 1. Pressão Sistólica Sistêmica dos grupos contínuo e intermitente, medida pelo cateter vascular.....	33
Tabela 2. Gradiientes de pressão desenvolvidos pelo VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, calculados através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres vasculares.....	36
Tabela 3. Relação de pressões VD/VE nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, calculada através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres vasculares.....	37
Tabela 4A. Espessura do septo e VE nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, medidas pelo ecocardiograma.....	39
Tabela 4B. Espessura do VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, medidas pelo ecocardiograma.....	39
Tabela 5. Gradiientes (médios) de pressão VD/TP medidos pelo Doppler nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente.....	41
Tabela 6. Variação percentual do volume diastólico final do VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, medido pelo ecocardiograma.....	42
Tabela 7. Fração de ejeção do VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente.....	44

Tabela 8.	Perímetro do VD medido pelo ecocardiograma na altura dos vasos da base (grupos de sobrecarga sistólica contínua x intermitente).....	45
Tabela 9.	Peso das massas musculares dos grupos controle, de sobrecarga sistólica contínua e intermitente.....	47
Tabela 10.	Conteúdo de água do miocárdio nos grupos controle e de sobrecarga sistólica do VD.....	50

Lista de Figuras

	PAG.
Figura 1. Animal após o implante do dispositivo, com os cateteres e dreno pleural exteriorizados através da parede torácica. Presença da incisão da toracotomia lateral esquerda.....	19
Figura 2. Dispositivo de bandagem ajustável do tronco pulmonar, constituído por três partes: anel de bandagem, tubo extensor e botão de insuflação auto selante.....	21
Figura 3. Animal em recuperação anestésica na maca especial para quadrúpedes.....	22
Figura 4. Animal consciente e posicionado para leitura de pressões e ajuste percutâneo da sobrecarga sistólica.....	23
Figura 5. O animal permaneceu acordado e em decúbito esternal durante o ecocardiograma, sempre realizado pelo mesmo observador.....	25
Figura 6. Técnica de Fulton para separar as massas cardíacas. Observamos na peça, já sem os átrios, o corte guiado pela artéria Interventricular anterior, rente ao septo interventricular, para separá-lo do ventrículo direito. Este procedimento é repetido do lado esquerdo para separar o ventrículo esquerdo do septo interventricular.....	28
Figura 7. Painel superior: Gradiente VD/TP (mm Hg) do grupo submetido à 12 horas de sobrecarga sistólica do VD alternadas com 12 horas de descanso.	
Painel inferior: Gradiente VD/TP (mm Hg) do grupo submetido à sobrecarga sistólica contínua do VD.	35

Figura 8. Área de sobrecarga dos grupos submetidos à bandagem contínua versus intermitente do TP.	
* valor de p = 0,002.....	35
Figura 9. Espessura da parede livre do VD dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua e intermitente.....	40
Figura 10. Variação percentual do volume de VD dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua versus intermitente de VD (p= 0,01).....	43
Figura 11. Variação percentual do perímetro de VD dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua versus intermitente de VD.....	46
Figura 12. Peso das massas cardíacas, indexado para o peso corporal dos animais, dos grupos controle e daqueles submetidos à sobrecarga sistólica contínua e intermitente de VD.	
* p<0,05 quando comprado ao grupo Controle.....	48
Figura 13. Massa do VD indexada pela área de sobrecarga sistólica dos grupos contínuo e intermitente.	
* p<0,05 quando comprado ao grupo Contínuo.....	49

RESUMO

Rodriguez MAQ. Bandagem Ajustável do Tronco Pulmonar: Comparação de Dois Métodos de Hipertrofia Aguda do Ventrículo Sub-Pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006.

O preparo do ventrículo sub-pulmonar através da bandagem do tronco pulmonar (TP) pode ser aplicado nos pacientes portadores de transposição das grandes artérias (TGA) que perderam a chance da cirurgia no período neonatal ou naqueles já submetidos à correção no plano atrial (Senning ou Mustard) e ainda nos portadores de transposição corrigida das grandes artérias (TCGA), que evoluíram com disfunção do ventrículo direito (sistêmico). Nesses casos, a bandagem do TP poderá induzir a hipertrofia do ventrículo sub-pulmonar (ventrículo esquerdo) na TGA, habilitando-o para o manuseio da circulação sistêmica após a cirurgia de Jatene. Entretanto, durante o preparo do ventrículo esquerdo (VE), observa-se elevada morbimortalidade, provavelmente relacionada a uma sobrecarga aguda de pressão, não tolerada pelo ventrículo. Isto se deve à dificuldade em ajustar o diâmetro da bandagem do TP, realizada em condições não fisiológicas, com o paciente anestesiado e com o tórax aberto. O objetivo deste trabalho foi o de comparar a eficiência de dois protocolos experimentais de sobrecarga pressórica contínua e intermitente do ventrículo direito (VD) para induzir a hipertrofia rápida do ventrículo subpulmonar.

Foram utilizados 21 cabritos jovens (30 a 60 dias de idade), divididos em três grupos: controle ($n = 7$, peso= $7,5 \pm 1,9$ kg), contínuo ($n = 7$, peso= $9,3 \pm 1,4$ kg, sobrecarga sistólica contínua do VD), intermitente ($n = 7$, peso= $8,1 \pm 0,8$ kg, 12 horas/dia de sobrecarga sistólica do VD). A sobrecarga sistólica foi obtida através de um manguito hidráulico de silicone implantado no tronco pulmonar. O dispositivo foi insuflado percutaneamente, através de um botão auto selante de silicone, com o objetivo de se atingir uma relação

de pressões entre VD e VE de 70%. Avaliações ecocardiográficas e hemodinâmicas foram feitas diariamente. A sobrecarga sistólica do VD foi mantida por 96 horas no grupo contínuo e por quatro períodos de 12 horas, alternados com 12 horas de descanso, no grupo intermitente. Os animais foram então sacrificados para avaliação do conteúdo de água do miocárdio. O grupo intermitente mostrou um aumento significativo ($p<0,05$) das massas musculares do VD ($1,7 \text{ g/kg} \pm 0,5 \text{ g/kg}$) e do septo ($1,4 \text{ g/kg} \pm 0,3 \text{ g/kg}$), quando comparados às massas musculares do grupo controle (VD: $0,9 \text{ g/kg} \pm 0,2 \text{ g/kg}$; septo: $1,0 \text{ g/kg} \pm 0,2 \text{ g/kg}$), enquanto o grupo contínuo apresentou aumento apenas da massa do VD ($p<0,05$). Um aumento da espessura da parede livre do VD foi obtido em ambos os grupos (contínuo: de $3,3 \pm 0,5 \text{ mm}$ para $5,1 \pm 0,9 \text{ mm}$ e intermitente: de $2,4 \pm 0,5 \text{ mm}$ para $6,3 \pm 1,4 \text{ mm}$, $p<0,05$). Entretanto, foi observado um maior volume diastólico do VD ao longo do protocolo no grupo contínuo, quando comparado ao grupo intermitente ($p= 0,01$). A disfunção do VD durante o protocolo de sobrecarga sistólica foi mais freqüentemente observada no grupo contínuo, com tendência a menores valores de fração de ejeção do VD em relação ao grupo Intermitente. Em relação ao perímetro do VD, foi observado um menor valor no grupo intermitente no final do protocolo (96 horas de treinamento), quando comparado ao primeiro dia de treinamento (tempo zero) do grupo contínuo ($p<0,05$).

O ganho de massa atingido em ambos os grupos provavelmente foi decorrente de síntese protéica aumentada, pois não houve diferença significante no conteúdo de água do miocárdio do VD entre os grupos de estudo e o grupo controle.

A bandagem ajustável do TP permitiu uma rápida hipertrofia do VD durante um curto período de sobrecarga sistólica, em ambos os grupos. Entretanto, a sobrecarga sistólica intermitente permitiu um processo hipertrófico mais abrangente do VD que no grupo submetido a sobrecarga sistólica de forma contínua, considerando a maior hipertrofia septal. Este estudo sugere que a preparação do ventrículo sub-pulmonar com a sobrecarga sistólica intermitente, como um programa de condicionamento

físico, poderá proporcionar melhor resultado para a cirurgia de Jatene em dois estágios, não apenas para pacientes portadores de TGA, como também para aqueles com ventrículo sistêmico falido na TCGA e ainda após as operações de Senning ou Mustard.

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

SUMMARY

Rodriguez MAQ. Adjustable Pulmonary Trunk Banding: Comparison of two Methods of Acute Subpulmonary Ventricle Hypertrophy [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006.

Preparation of the subpulmonary ventricle with pulmonary trunk (PT) banding may be applied not only in patients with transposition of the great arteries (TGA) beyond the neonatal period, but also in those who present with systemic ventricular failure in corrected TGA or after failed atrial baffle operations. PT banding can induce subpulmonary ventricle hypertrophy that must be able to assume the increased work load and support the systemic circulation. However, subpulmonary ventricle training carries a high morbidity and mortality rates, probably related to acute pressure overload, not tolerated by the ventricle. Adjustment of PT banding under non-physiological conditions is hard to achieve.

We sought to assess two different programs of systolic overload (continuous and intermittent) on the pulmonary ventricle (RV) of young goats with the aim of inducing rapid ventricular hypertrophy.

Twenty one healthy 60-days-old goats were divided in three groups: control ($n=7$, wt= 7.5 ± 1.9 kg, no surgical procedure), continuous stimulation ($n=7$, wt= 9.3 ± 1.4 kg, continuous RV systolic overload), and intermittent stimulation ($n=7$, wt= 8.1 ± 0.8 kg, 12 hours a day RV systolic overload). Pressure load was achieved by an adjustable PT banding device. The device was implanted around the PT and inflated percutaneously so that a 0.7 RV/LV pressure ratio was achieved. Echocardiographic and hemodynamic evaluations were performed every day. Systolic overload was maintained for 96 hours in the continuous group, while the intermittent group had four 12-hour periods of systolic overload, alternated with a resting period of 12 hours. The animals were then killed for water content evaluation.

The intermittent group achieved a significant increase ($p<0,05$) of RV mass ($1,7 \text{ g/kg} \pm 0,5 \text{ g/kg}$) and septum ($1,4 \text{ g/kg} \pm 0,3 \text{ g/kg}$), as compared to the ones from control group (RV: $0,9 \text{ g/kg} \pm 0,2 \text{ g/kg}$; septum: $1,0 \text{ g/kg} \pm 0,2 \text{ g/kg}$), while the continuous group showed only an RV mass increase ($p<0,05$). A significant increase in the RV wall thickness was observed in both groups (continuous: from 3.3 ± 0.5 mm to 5.1 ± 0.9 mm and intermittent: from 2.4 ± 0.5 mm to 6.3 ± 1.4 mm, $p<0.05$). However, a higher RV diastolic volume was observed in the continuous group, when compared to intermittent group ($p= 0.01$). RV dysfunction was more frequently observed in the continuous group, with a trend for a lower ejection fraction throughout the protocol as compared to the intermittent group. RV perimeter was smaller in intermittent group at the end of the protocol (96 hours training), when compared to the baseline continuous group ($p<0.05$). RV mass acquisition was probably related to increased protein synthesis in both groups, since there was no significant difference in RV myocardial water content between the study groups and the control group.

Adjustable PT banding has permitted rapid RV hypertrophy during a short period of time in both groups. Nevertheless, intermittent systolic overload has permitted a hypertrophic process more comprising than continuous overload. This study suggests that preparation of the pulmonary ventricle with intermittent systolic overload, similar to a fitness program, might provide better results for 2-stage arterial switch operation not only in patients with TGA beyond the neonatal period but also in those who present with systemic ventricular failure in corrected TGA or after failed atrial baffle operations.

Descriptors: 1. Heart ventricles / Physiopathology; 2. Hypertrophy / Physiopathology; 3. Right ventricular hypertrophy; 4. Transposition of the great vessels / surgery; 5. Cardiac surgical procedures / methods; 6. Goats

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A cirurgia de Jatene¹ representa a técnica de escolha para tratar a transposição das grandes artérias (TGA). Como a maioria dos casos portadores de TGA apresenta-se com o septo ventricular anatômica ou funcionalmente íntegro (75% dos casos), espera-se que, após o período neonatal, ocorra uma hipotrofia progressiva do ventrículo esquerdo (VE) nos casos não operados.

Este fato limita a indicação primária da cirurgia de Jatene para os dois primeiros meses de vida, quando o ventrículo esquerdo ainda encontra-se apto a sustentar a circulação sistêmica após a cirurgia^{2,3}.

Para aqueles pacientes que, por diversos motivos, perdem a chance do tratamento cirúrgico durante o período neonatal, Yacoub et al propuseram, em 1977, o preparo do VE antes da cirurgia de Jatene, através da bandagem do tronco pulmonar (TP), associado ou não a um “shunt” sistêmico-pulmonar⁴. Este tipo de preparo levava meses para habilitar o VE ao trabalho da circulação sistêmica.

Em 1989, o grupo de Boston introduziu o conceito de preparo rápido do VE, obtendo o re-treinamento do ventrículo sub-pulmonar em um

período médio de nove dias, realizando, então, a cirurgia de Jatene a seguir⁵. Estes autores obtiveram bons resultados iniciais, porém, não reproduzíveis em outros centros, por apresentar alta morbi-mortalidade⁶. Uma das maiores limitações desta abordagem técnica está relacionada à falta de ajustabilidade da bandagem do TP. O grau da bandagem do TP pode ser inadequado ou impreciso, podendo até ocasionar uma sobrecarga sistólica aguda importante ao VE.

A propósito, na evolução tardia dos pacientes do grupo de Boston, submetidos ao preparamento rápido do ventrículo esquerdo para a cirurgia de Jatene, aproximadamente 25% desta população apresentaram disfunção ventricular esquerda, contrastando com a função ventricular normal dos pacientes operados no primeiro mês de vida, sem a necessidade do preparamento rápido do VE.⁷ A sobrecarga sistólica abrupta imposta ao VE pela bandagem fixa do TP foi apontada como etiologia da disfunção ventricular observada nos pacientes submetidos ao preparamento rápido.

Ademais, outros estudos demonstraram que a hipertrofia induzida por sobrecarga pressórica aguda também pode levar a focos de necrose celular no miocárdio hipertrofiado^{8,9,10,11}, e a consequente disfunção ventricular tardia¹².

Na experiência clínica em pacientes maiores, diversos autores relataram a necessidade de re-intervenção cirúrgica para ajustes adicionais da bandagem convencional do TP durante o processo de re-hipertrofia do ventrículo sub-pulmonar^{13,14,15}. Vários autores demonstraram diversas técnicas de bandagem ajustável do TP, para se evitar as reoperações para

reajuste da bandagem do TP^{16,17,18,19,20,21,22,23}. Recentemente, o grupo francês de Boudjemline et al. propôs a utilização do dispositivo ajustável de bandagem gástrica, utilizado no tratamento da obesidade, para retreinar o ventrículo sub-pulmonar²⁴.

Com o objetivo de adequar a sobrecarga sistólica do ventrículo sub-pulmonar, foi desenvolvido no Instituto do Coração HCFMUSP um dispositivo de bandagem ajustável por via percutânea, para induzir uma hipertrofia rápida e menos agressiva do ventrículo sub-pulmonar^{25,26,27,28,29,30}. Entretanto, não foi determinado ainda o método ideal de re-treinamento do ventrículo sub-pulmonar, que permita um processo hipertrófico mais fisiológico.

1.1. Hipertrofia Cardíaca e Treinamento Físico

A hipertrofia cardíaca representa a principal resposta adaptativa do coração submetido a uma sobrecarga de trabalho, fisiológica ou patológica. Na primeira situação, a hipertrofia fisiológica é decorrente do treinamento físico, realizado de forma crônica pelos atletas. Na segunda situação, o aumento de massa é conseqüente à hipertensão arterial, infarto do miocárdio, hiperatividade simpática ou alterações genéticas isoladas, como a cardiomiopatia hipertrófica.

Em condições fisiológicas, como no exercício físico, dois tipos de sobrecarga intermitente, estática e dinâmica, podem levar à hipertrofia cardíaca desenvolvida de forma simétrica. Nos exercícios estáticos, ocorre uma sobrecarga pressórica, enquanto que nos exercícios dinâmicos, ocorre uma sobrecarga volumétrica. Na primeira situação, ocorre uma hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, enquanto que na segunda proporciona o desenvolvimento de uma hipertrofia do tipo excêntrica^{31,32}.

Nos atletas que praticam exercícios dinâmicos ou isotônicos, como, por exemplo, correr ou nadar, o miocárdio apresenta um aumento da capacidade diastólica pela sobrecarga volumétrica e uma hipertrofia do tipo excêntrica. Por outro lado, naqueles que praticam exercícios estáticos ou de força muscular, como, por exemplo, levantamento de pesos ou lançamento de disco, a capacidade sistólica é aumentada, conseguindo elevar pressões sistólicas e diastólicas no momento do esforço físico. Este processo gera uma hipertrofia miocárdica do tipo concêntrica. Ambos os tipos de hipertrofia

não comprometem o tamanho da cavidade ventricular esquerda, preservando uma função miocárdica adequada³³.

A atividade física dinâmica, realizada de forma crônica, proporciona alterações anatômicas do coração e fisiológicas do sistema cardiovascular, dentre as quais destacam-se a redução da freqüência cardíaca de repouso, aumento do volume sistólico e da fração de ejeção do VE, e, conseqüentemente, a manutenção do débito cardíaco de repouso. O aumento do volume sistólico do VE é resultante de alterações funcionais, como aumento da contratilidade cardíaca, aumento da atividade da miosina ATPase, aumento do volume diastólico final, redução da resistência periférica total, bem como alterações estruturais do remodelamento cardíaco, como o aumento da massa de VE³⁴.

Geralmente, a maioria dos tipos de exercícios físicos consiste em uma associação entre exercício dinâmico e estático. Portanto, a hipertrofia fisiológica que ocorre normalmente é uma combinação de diferentes graus de ambas, concêntrica e excêntrica, levando a uma hipertrofia cardíaca mista, como a observada em triatletas³⁵.

É interessante notar que a aquisição de massa de VE durante o condicionamento físico de atletas que praticam natação, por exemplo, atinge o pico em apenas uma semana de treinamento. Posteriormente, a massa de VE permanece relativamente constante³⁶.

Já nas hipertrofias secundárias, decorrentes de cardiopatias, como a hipertensão arterial sistêmica, valvopatias mitral e aórtica e no infarto do miocárdio, ocorre o remodelamento cardíaco. A hipertrofia ventricular

produzida em tais condições compromete a função ventricular esquerda em longo prazo, já que a hipertrofia aparece como mecanismo compensatório, para manter a função miocárdica dentro dos parâmetros da normalidade. De um modo geral, estas hipertrofias patológicas apresentam-se de forma irregular ou assimétrica (excêntrica) e estão associadas a maior morbi-mortalidade.

Procurando aperfeiçoar o processo de hipertrofia rápida, sem ocasionar danos ao miocárdio do ventrículo sub-pulmonar, almejamos a analogia entre o processo hipertrófico fisiológico no exercício tipo estático com a bandagem intermitente do TP, onde períodos de sobrecarga sistólica são alternados com períodos de descanso do ventrículo sub-pulmonar.

Formulamos a hipótese de que o ventrículo sub-pulmonar, submetido a uma sobrecarga sistólica gradual e progressiva, alternada com períodos de descanso, proporcionaria um processo hipertrófico mais saudável, similar ao observado no miocárdio dos atletas que realizam exercícios de sobrecarga sistólica. Diante da possibilidade de ajuste intermitente da sobrecarga sistólica do ventrículo sub-pulmonar, é necessário um melhor entendimento das alterações ocorridas durante este processo de hipertrofia aguda, com o objetivo de se avaliar seu impacto na função miocárdica. Assim, a indução de uma hipertrofia mais fisiológica possível poderia ser atingida, no sentido de se preservar a função ventricular no futuro.

1.2. Hipertrofia Miocárdica e Síntese Protéica

O sinal bioquímico que liga o estímulo de crescimento à hipertrofia do coração tem sido estudado através da análise da síntese de proteínas totais ou específicas do coração. Sabe-se que a hipertrofia miocárdica se traduz por um aumento da síntese protéica. Os componentes envolvidos neste processo, o RNA mensageiro (**RNAm**) e RNA ribossômico (**RNAr**), foram analisados qualitativa e quantitativamente. Um aumento na capacidade de síntese protéica desses elementos foi um achado comum^{37,38}, assim como um aumento total do conteúdo de RNA em tecidos com crescimento rápido e/ou submetidos à sobrecarga pressórica³⁹.

Em 1968, Nair et al.⁴⁰ foram os primeiros a demonstrar que a sobrecarga de VE induzida pela bandagem da aorta de ratos adultos ocasionou um rápido ganho de peso do coração em apenas dois a três dias. Os autores do estudo notaram um aumento de 30% na massa cardíaca e de 65% no conteúdo de RNA, em apenas 48 horas de bandagem, atingindo um pico entre o segundo e terceiro dia.

Em 1972, PETERSON & LESCH⁴¹ demonstraram que o estresse da parede ventricular cardíaca é o fator mecânico mais importante para desencadear aumento de síntese protéica, o mesmo ocorrendo em células musculares esqueléticas submetidas a estresse^{42,43}.

KENT et al.⁴⁴, em 1993, demonstraram experimentalmente que uma hora de sobrecarga pressórica em ventrículo direito (VD) determinava um aumento do nível de **RNAm** de duas a três vezes em relação aos

animais que não sofreram o mesmo estímulo. Este nível elevado persistiu com a manutenção da sobrecarga sistólica.

Resta saber como seriam os processos que disparam a hipertrofia ventricular e como os miocardiócitos percebem o estresse mecânico e convertem em sinais intracelulares de crescimento.

Em 1997, SADOSHIMA e IZUMO⁴⁵ descreveram a associação de hipertrofia miocárdica a vários mecanismos celulares sinalizadores, desencadeados por estresse mecânico em miocardiócitos de ratos. Estes autores enfatizaram a relação entre sobrecarga mecânica e o sistema cardíaco renina-angiotensina, e consequente elevação da secreção de angiotensina II (**ANG-II**).

1.3. Sistema Renina-Angiotensina Cardíaco

O sistema renina angiotensina (**SRA**) é reconhecido como importante regulador hormonal da homeostase do sistema cardiovascular^{46,47,48,49}. O principal mediador responsável pelas ações fisiológicas do **SRA** é o octapeptídeo angiotensina-II, que é gerado a partir do angiotensinogênio, através de reações enzimáticas. A enzima conversora da angiotensina (**ECA**) é responsável pela reação final, transformando angiotensina I em angiotensina II.

Já foi comprovada uma série de ações da ANG-II no sistema cardiovascular, direta ou indiretamente. Todas as ações culminam em modulação do tônus das artérias coronárias, aumento da atividade cronotrópica e inotrópica cardíaca e, também, estimulam o crescimento miocárdico^{50,51}.

A identificação de um sistema renina-angiotensina próprio do tecido cardíaco, que possua atuação importante nos processos de hipertrofia do miocárdio, tem sido meta dos pesquisadores há vários anos. Em 1970, HAYDUK et al.⁵² demonstraram evidência inicial da presença de renina intracardíaca no coração de cães, nos quais a nefrectomia não teve efeitos na atividade da renina. CHERNIN et al.⁵³, em 1990, identificaram genes de renina em corações de galináceos. DOSTAL et al.⁵⁴, em 1992, detectaram evidências de renina e angiotensinogênio no coração neonatal de ratos. DZAU & RE⁵⁵, em 1987, apresentaram evidências da existência da renina no coração. Em 2001, Rabello et al.²⁷ demonstraram um aumento significativo

da atividade da ECA no miocárdio de cabritos submetidos a 96 horas de sobrecarga sistólica para indução de hipertrofia ventricular aguda.

Inúmeros estudos recentes *in vivo* têm apontado a **ANG-II** na etiologia da hipertrofia cardíaca associada à hipertensão arterial^{56,57,58}, e também, ao rápido crescimento perinatal do VE em porcos neonatais^{59,60}.

A hipótese de que a **ANG-II** seja estímulo direto ao crescimento hipertrófico dos miocardiócitos foi investigada *in vitro*^{61,62}. A ação hipertrófica da **ANG-II** foi observada em miocardiócitos despolarizados e sem atividade contrátil. O mesmo estudo demonstrou que os níveis de **RNA** total estavam aumentados após 12 horas de exposição a **ANG-II**.

A atividade aumentada da **ECA** e da expressão do gene do angiotensinogênio no VE hipertrófico de ratos reforça a idéia de um papel importante do **SRA** na patogênese da hipertrofia cardíaca^{63,64}.

Portanto, diferentes tipos de estímulos estão identificados como geradores de resposta hipertrófica no músculo cardíaco, entre os quais está identificado o estresse sistólico. A atividade aumentada da **ECA** e da expressão do gene do angiotensinogênio no VE hipertrófico reforça a idéia de um papel importante do **SRA** na patogênese da hipertrofia cardíaca^{65,66}.

O conceito do condicionamento físico em atletas, cujo treinamento físico deve permitir alternância com períodos de descanso (atividade física aeróbica), para promover uma hipertrofia muscular mais fisiológica, foi aplicado no processo de re-hipertrofia ventricular, diante da possibilidade de manipulação percutânea da sobrecarga sistólica do ventrículo sub-pulmonar.

O entendimento dos mecanismos associados à resposta adaptativa do miocárdio é um dos principais desafios desta linha de pesquisa.

A bandagem ajustável do tronco pulmonar poderia atuar como uma sobrecarga sistólica semelhante ao exercício físico de atletas, pela possibilidade de ser utilizada com períodos alternados de repouso, evitando assim a sobrecarga sistólica continua. Como seria então a resposta de um treinamento intermitente, comparado a um processo contínuo de sobrecarga sistólica do ventrículo?

Objetivos

2. OBJETIVOS

1. Promover e comparar a hipertrofia miocárdica aguda no ventrículo sub-pulmonar de dois grupos de cabritos jovens, sendo o primeiro submetido à sobrecarga sistólica contínua e progressiva do VD, e o segundo submetido à sobrecarga sistólica intermitente do VD, através de um dispositivo de bandagem ajustável do tronco pulmonar.

2. Analisar e comparar a hipertrofia rápida sob os pontos de vista hemodinâmico e ecocardiográfico nos dois processos de sobrecarga sistólica do ventrículo sub-pulmonar (intermitente x contínua).

3. Analisar e comparar o peso e o conteúdo de água do miocárdio entre os grupos de estudo e o grupo controle.

Método

3. MÉTODO

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

Foram utilizados 21 cabritos hígidos, com idade entre 30 e 60 dias, divididos em três grupos: controle ($n = 7$, peso = $7,5 \pm 1,9$ kg, nenhum procedimento cirúrgico), contínuo ($n = 7$, peso = $9,3 \pm 1,4$ kg, sobrecarga sistólica contínua do VD), intermitente ($n = 7$, peso = $8,1 \pm 0,8$ kg, 12 horas/dia de sobrecarga sistólica intermitente do VD), ambos estudados por um período de 96 horas.

3.1. Avaliação Pré-Operatória

Na entrada ao biotério, os animais foram examinados por veterinário para afastar doenças preexistentes. Todos os animais foram também submetidos ao ecocardiograma (Apogee CX, Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, E.U.A.) no pré-operatório para confirmação da espessura da parede livre do VD em relação ao ventrículo esquerdo.

3.2. Anestesia

Os animais permaneceram 24 horas em jejum antes da cirurgia. A indução anestésica foi feita com quetamina (30 mg/ kg, intramuscular). Os animais foram pesados e submetidos à tricotomia cervical e no hemitórax esquerdo ainda no biotério. Em seguida, uma linha de infusão venosa foi obtida através de punção da veia jugular com Jelco nº 18, para administração de drogas e infusão de soro fisiológico. O animal foi então sedado com nembutal (5 a 10 mg/kg, endovenoso) e entubado. A ventilação mecânica (Harvard 708, South Natick, MA, E.U.A.) foi mantida com fração inspirada de oxigênio de 100% e volume tidal de 15 ml/kg. O animal foi posicionado em decúbito lateral direito, monitorizado com ECG e preparado para procedimento estéril. A anestesia foi mantida com pentobarbital sódico (Nembutal, 5- 10 mg/Kg, via intravenosa) e Quetamina (1mg/ kg endovenoso). Todos os animais receberam antibioticoterapia, iniciada

imediatamente antes da cirurgia e mantido até o final do protocolo. O esquema antibiótico consistiu de cefazolina (500 mg) e gentamicina (10 mg) por via intra-muscular, a cada 12 horas, até o fim do protocolo. Também foram administrados digoxina (0,005 mg/Kg por via intravenosa a cada 12 horas) e heparina (2500 U a cada 12 horas, por via subcutânea) até o final do protocolo.

3.3. Procedimento Cirúrgico

Foi realizada toracotomia lateral esquerda no 4º espaço intercostal. O pulmão foi afastado e o saco pericárdico foi amplamente aberto. Uma exposição adequada da via de saída do VD, bem como do TP e da aorta torácica descendente foi obtida. Neste momento, foram implantados três cateteres (intracath 17G) previamente heparinizados em VD, TP e aorta torácica descendente, respectivamente. Os cateteres foram fixados com suturas em bolsa de prolene 5-0 e exteriorizados através da parede torácica, próximos à coluna vertebral, onde também foram fixados à pele com fio de algodão 3-0 (Figura 1). A seguir, estes cateteres foram testados (permeabilidade e curvas de pressão) e mantidos heparinizados. As pressões, proximal e distal ao dispositivo de bandagem ajustável do TP, bem como a pressão arterial sistêmica, foram medidas através de sistema de software ACQ Knowledge 3.01 (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, EUA).

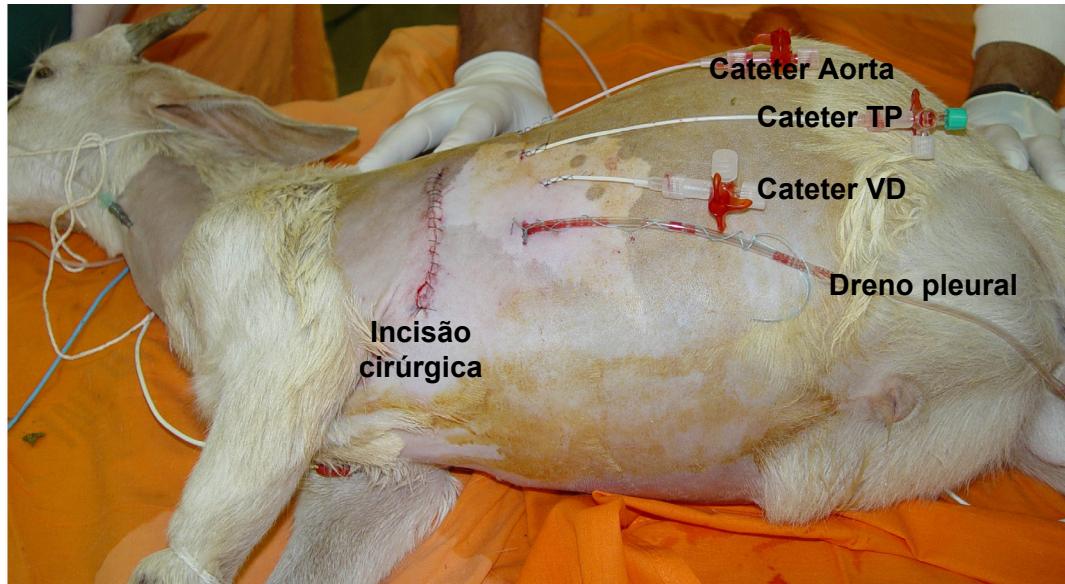


Figura 1. Animal após o implante do dispositivo, com os cateteres e dreno pleural exteriorizados através da parede torácica. Presença da incisão da toracotomia lateral esquerda.

3.4. Dispositivo de Bandagem do Tronco Pulmonar

O tronco pulmonar foi dissecado e separado da aorta ascendente para implante do dispositivo de bandagem do tronco pulmonar, conforme publicado anteriormente^{15,16,17}. O manguito foi posicionado imediatamente acima da valva pulmonar, sendo fixado na adventícia do TP para se evitar a migração do mesmo. O dispositivo é constituído por três partes: anel de bandagem, tubo extensor e botão de insuflação (Figura 2). O anel de bandagem (Braile Biomédica, São José do Rio Preto, SP) é um manguito hidráulico em forma de U, cuja parede externa é constituída por silicone espesso (1 mm) e rígido, o que impede sua distensão. A superfície interna

apresenta uma fina camada distensível de silicone, cuja expansão comprime a luz do TP, conforme a quantidade de líquido injetada no botão de insuflação. Apresenta diâmetro interno de 10 mm e largura de 5mm. Nas duas extremidades do manguito, existem orifícios que possibilitam a passagem de pontos para fechamento e fixação do anel no tronco pulmonar. O tubo extensor, também de silicone, comunica o anel de bandagem com o botão de insuflação, com a finalidade de conduzir o líquido injetado no botão para o manguito. Apresenta diâmetro interno de dois milímetros e comprimento de 25 cm. O botão de insuflação (Bard Access System, Utah, EUA) é um reservatório circular feito em silicone auto selante, cuja base apresenta uma placa rígida. O reservatório apresenta uma saída, que é conectada ao tubo extensor. Este botão foi implantado no subcutâneo, permitindo assim o ajuste fino do diâmetro do anel de bandagem por via percutânea.



Figura 2. Dispositivo de bandagem ajustável do tronco pulmonar, constituído por três partes: anel de bandagem, tubo extensor e botão de insuflação auto selante.

Após o implante do dispositivo, foi realizada a drenagem do tórax em selo d'água. As costelas os tecidos da parede torácica foram aproximados por planos. A recuperação anestésica completa do animal foi obtida em maca especial (InCor-FMUSP) para quadrúpedes (Figura 3).

Cerca de seis horas de pós-operatório imediato, o dreno de tórax era removido, após a constatação de drenagem mínima, ausência de fístula bronco-pleural e boa expansibilidade pulmonar.



Figura 3. Animal em recuperação anestésica na maca especial para quadrúpedes.

3.5. Protocolo de Sobrecarga Sistólica do VD

O treinamento do VD foi iniciado após recuperação plena da cirurgia (72 horas de convalescência). Com o animal consciente e imobilizado na maca especial, procedemos à leitura das pressões basais de VD, TP e aorta, com o dispositivo completamente desinsuflado (Figura 4). Após a leitura das pressões basais, iniciamos a insuflação do dispositivo com soro fisiológico percutaneamente através de seringa de insulina, observando as curvas das pressões do VD e aorta, objetivando alcançar

uma pressão em VD de aproximadamente 70% da pressão sistólica sistêmica, desde que não provocasse uma queda superior a 10% na mesma, conforme estudos prévios¹⁵⁻²⁰.



Figura 4. Animal consciente e posicionado para leitura de pressões e ajuste percutâneo da sobrecarga sistólica.

Caso o animal apresentasse sinais clínicos de hipóxia importante, como agitação, dificuldade respiratória ou arritmias, o volume do dispositivo era reduzido para um valor tolerável pelo animal. A insuflação do dispositivo e a medida das pressões na aorta, VD e TP foram realizadas diariamente nos dois grupos. O volume de água do dispositivo era medido e comparado com o do dia anterior para avaliar possível perda. Novamente, o dispositivo era insuflado, procurando-se atingir os parâmetros desejados, geralmente sendo possível acrescentar um maior volume a cada dia. O gradiente de pressão entre o VD e o tronco da artéria pulmonar foi calculado através da subtração de suas pressões sistólicas.

3.5.1. Treinamento do Grupo Contínuo

Os animais permaneceram em sobrecarga sistólica contínua do VD por um período de 96 horas, com insuflações progressivas no limite máximo tolerado, a cada 24 horas.

3.5.2. Treinamento do Grupo Intermitente

Os animais permaneceram com quatro períodos de 12 horas de sobrecarga sistólica do VD (período diurno), alternados com 12 horas de descanso (período noturno), durante o mesmo tempo de 96 horas do grupo contínuo. As pressões foram medidas tanto no período diurno quanto noturno.

3.6. Estudo Ecocardiográfico

Todos os animais foram submetidos à avaliação ecocardiográfica pelo mesmo especialista, previamente ao inicio do protocolo da insuflação, assim como diariamente pós-insuflação do dispositivo, para avaliar o processo de hipertrofia do VD de ambos os grupos estimulados, durante as 96 horas de sobrecarga sistólica do VD. Os animais do grupo controle foram também avaliados uma única vez, antes de serem sacrificados. Os animais permaneceram acordados e em decúbito esternal durante os exames (figura 5).



Figura 5. O animal permaneceu acordado e em decúbito esternal durante o ecocardiograma, sempre realizado pelo mesmo observador.

Foram utilizados transdutores de 7,5 MHz para a obtenção das imagens e de 2.5 MHz para análise dos fluxos. As espessuras do septo interventricular e parede posterior do VE foram medidas no modo M, no final da diástole, por meio do corte paraesternal transverso, na altura dos músculos papilares. O gradiente de pressão VD/TP provocado pelo dispositivo foi obtido através do Doppler contínuo. O perímetro da parede livre do VD, bem como sua espessura, foi medido através do ecocardiograma bidimensional, no mesmo corte paraesternal, na altura dos vasos da base e dos músculos papilares, sempre no final da diástole. Os valores de perímetro do VD foram indexados às espessuras da parede do VD, no local da medida do perímetro. Estas medidas também foram tomadas no corte longitudinal quatro câmaras. O resultado da espessura da parede livre do VD representa a média das três medidas obtidas em cada exame. Os volumes sistólico final (**V_{SF}**) e diastólico final (**V_{DF}**) do ventrículo direito foram obtidos através da fórmula área x comprimento, no corte longitudinal quatro câmaras. Neste método, para o cálculo da área, procede-se a planimetria de todo o endocárdio ventricular direito, indo de um extremo a outro do anel da valva tricúspide. O comprimento é medido do ápice até o ponto que intercepte uma linha imaginária que ligue os dois lados do anel valvar tricúspide. Estes parâmetros são mensurados no final da diástole e da sístole. A eficiência hemodinâmica foi avaliada através da fração de ejeção do VD (**FEVD**), que foi obtida a partir da diferença dos volumes assim medidos, conforme a fórmula proposta por Pontes et al⁶⁷:

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

3.7. Pesagem das Massas Cardíacas

Após o encerramento do protocolo de cada animal, foi realizado o sacrifício para ressecção do coração. Antes da indução anestésica, foram medidas as pressões do VD, TP e aorta. Após anestesia geral com quetamina (30 mg/Kg, IM) e nembutal (15 mg/Kg, EV) e entubação orotraqueal, foi realizada toracotomia esquerda sobre a incisão prévia, para exposição do coração. Foram realizadas lises de bridas e dissecção das veias cavas superior, inferior e grandes artérias. Após aprofundamento do plano anestésico, foi administrada heparina (50 mg EV) e cloreto de potássio para atingir a parada cardíaca.

O coração foi então ressecado. A gordura epicárdica foi cuidadosamente ressecada e as paredes ventriculares e septal separadas, de acordo com a técnica de FULTON et al.⁶⁸ A aorta e TP foram ressecados no plano das valvas semilunares. Os átrios foram ressecados, juntamente com as valvas átrio-ventriculares, e identificados. A parede livre do VD foi separada do septo interventricular, cortando-a paralelo ao trajeto das artérias interventricular anterior e posterior (figura 6). O mesmo procedimento foi realizado para separação da parede livre do VE da parede septal.

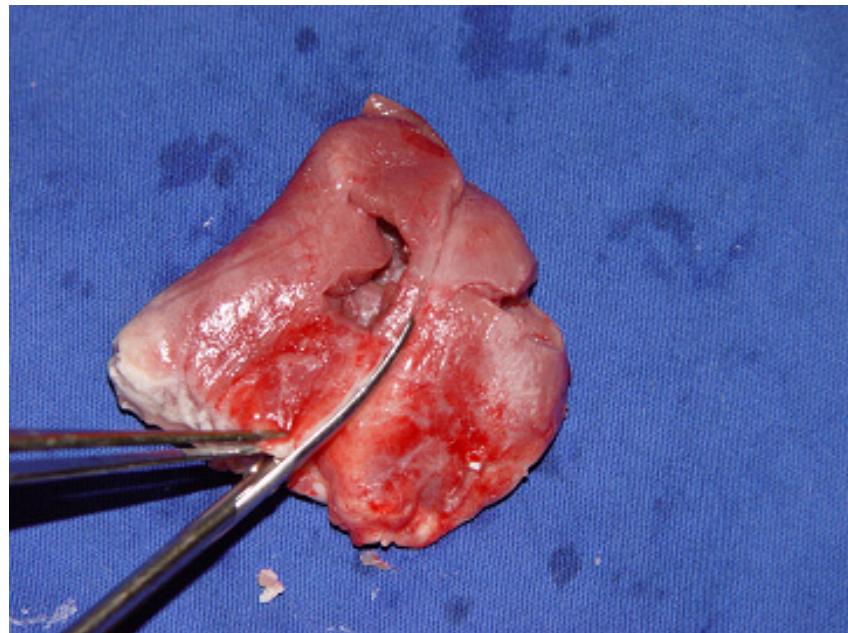


Figura 6. Técnica de Fulton para separar as massas cardíacas. Observamos na peça, já sem os átrios, o corte guiado pela artéria Interventricular anterior, rente ao septo interventricular, para separá-lo do ventrículo direito. Este procedimento é repetido do lado esquerdo para separar o ventrículo esquerdo do septo interventricular

A seguir, o VD, VE, septo interventricular e átrios foram pesados em balança digital (METTLER AE-200, Mettler-Toledo AG, Greifensee, Suíça). Devido à variação de peso dos animais, as medidas foram normalizadas através da indexação de peso das massas musculares cardíacas pelo respectivo peso corporal do animal, conforme sugestão de BISHOP & COLE⁶⁹. Os pesos indexados foram expressos em g/kg. Os animais do grupo controle também foram submetidos ao mesmo protocolo de sacrifício, ressecção e pesagem das peças.

3.8. Conteúdo de Água dos Tecidos

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

$$\text{CA} (\%) = 100 - (\text{P}_s \times \text{P}_i^{-1} \times 100)$$

O conteúdo de água das massas musculares cardíacas dos grupos continuo e intermitente foram comparados aos do grupo controle, com o fim de se esclarecer se o ganho de peso do VD dos grupos de estudo estaria associado a edema miocárdico ou aquisição de massa muscular.

3.9. Análise Estatística

A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações das médias de variáveis como razão VD/VE e a espessura do músculo cardíaco do VD foram avaliadas por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguidos do teste de comparação múltiplas de Student-Newman-Keuls. A comparação das pressões sistólicas da aorta, fração de ejeção do VD (medida pelo ecocardiograma), gradiente de pressão VD/TP, perímetro e volume diastólico final do VD, nos grupos contínuo e intermitente, nos instantes basal e ao longo do protocolo, foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) de dois fatores, seguida das comparações múltiplas de Fisher. Já os valores de massa do VD, VE e septo, pesados diretamente, bem como dos conteúdos de água no VD, VE e septo foram comparados por meio de ANOVA de um fator, seguido das comparações múltiplas de Bonferroni. A sobrecarga sistólica imposta ao VD, dos grupos contínuo e intermitente, foi avaliada através do cálculo das áreas sob as curvas (método trapezoidal) que descrevem o comportamento do gradiente de pressão entre o ventrículo direito e o tronco pulmonar (VD/TP) nos grupos contínuo e intermitente. A comparação das áreas sob as curvas foi realizada por meio de teste “t” de Student para dados não pareados. Os valores estão apresentados na forma de média \pm desvio padrão (DP). Para todos os casos o nível de significância utilizado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas através dos softwares utilizando o programa GraphPad Prism v.4 (San Diego, CA - EUA) e ESTATISTICA v.6 (Tulsa, OK - EUA).

Resultados

4. RESULTADOS

Todos os animais completaram o protocolo de 96 horas de sobrecarga sistólica variável do VD. Os pesos dos animais dos três grupos foram comparáveis entre si ($p=0,11$). Em nenhum deles, foi observada migração ou rotura do dispositivo de bandagem ajustável. O grupo intermitente suportou um volume de enchimento do manguito maior que o grupo contínuo ($0,63 \text{ ml} \pm 0,19 \text{ ml}$ versus $0,47 \text{ ml} \pm 0,16 \text{ ml}$, $p= 0,001$). Houve perda mínima variável do volume injetado no dispositivo durante o período de estudo.

4.1. Medidas Hemodinâmicas

4.1.1. Pressão Arterial Sistêmica

A tabela 1 mostra o comportamento da pressão sistólica sistêmica dos dois grupos de animais, durante o protocolo. O teste paramétrico ANOVA de dois fatores mostrou que não existe diferença nos valores de pressão arterial

sistólica com o estímulo de sobrecarga ($p=0,21$ e $p=0,12$ para grupo e tempo, respectivamente), independente do método (Contínuo ou Intermítente). Considerando apenas os instantes **Basal** e **96 horas** de sobrecarga sistólica, a ANOVA de um fator não mostrou diferença estatística entre os valores de pressão sistólica ($p=0,69$ e $p=0,97$ para grupo e tempo, respectivamente). Os dados de pressão de todos os animais estão expressos nos Anexos 1 e 2. É interessante observar que houve uma tendência a pressões sistólicas menores no grupo contínuo, quando comparadas ao grupo intermitente.

Tabela 1: Pressão Sistólica Sistêmica dos grupos contínuo e intermitente, medida pelo cateter vascular.

Tempo (horas)	Pressão Sistólica Sistêmica (mm Hg)		Valor de p
	Grupo contínuo	Grupo intermitente	
BASAL	$98,00 \pm 24,95$	$96,00 \pm 5,74$	1,00
24	$86,71 \pm 13,95$	$91,43 \pm 2,99$	1,00
48	$92,00 \pm 13,99$	$93,14 \pm 5,58$	1,00
72	$83,43 \pm 12,47$	$91,29 \pm 4,03$	0,96
96	$93,71 \pm 10,59$	$100,00 \pm 7,05$	0,99

Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Valores = média \pm desvio padrão; Medidas: mmHg;

n = 7; Tempo = horas

4.1.2. Gradiente de Pressão VD/TP

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis mostrou significância estatística ($p<0,001$) para os valores de gradiente VD/TP. Em relação ao treinamento do VD, observamos na figura 7 um aumento progressivo do gradiente de pressão entre VD/TP apenas no grupo Intermítente, para os momentos 48 e 72 horas em relação as medidas basais ($p<0,05$). Entretanto, não houve diferença estatística nos valores de gradiente gerados pelo VD entre os grupos Contínuo e Intermítente para cada momento observado (0, 24, 48, 72 e 96 horas, $p>0,05$).

A queda do gradiente VD/TP na última medida (96 horas) do grupo intermitente deve-se ao fato dos animais deste grupo estarem no período de descanso. Apesar disto, existe uma tendência a maiores gradientes gerados pelo VD neste momento, quando comparado com os valores basais, mesmo com o dispositivo de bandagem ajustável desinsuflado. Os dados dos gradientes pressóricos de todos os animais estão expressos nos Anexos 3 e 4.

A Figura 8 mostra a área de sobrecarga sistólica imposta ao VD nos dois grupos. Os dados foram obtidos pelo cálculo integral entre o produto do gradiente pressórico VD / TP pelo tempo de sobrecarga sistólica. A área de sobrecarga sistólica foi menor no grupo intermitente, quando comparada com o grupo contínuo ($p=0,002$).

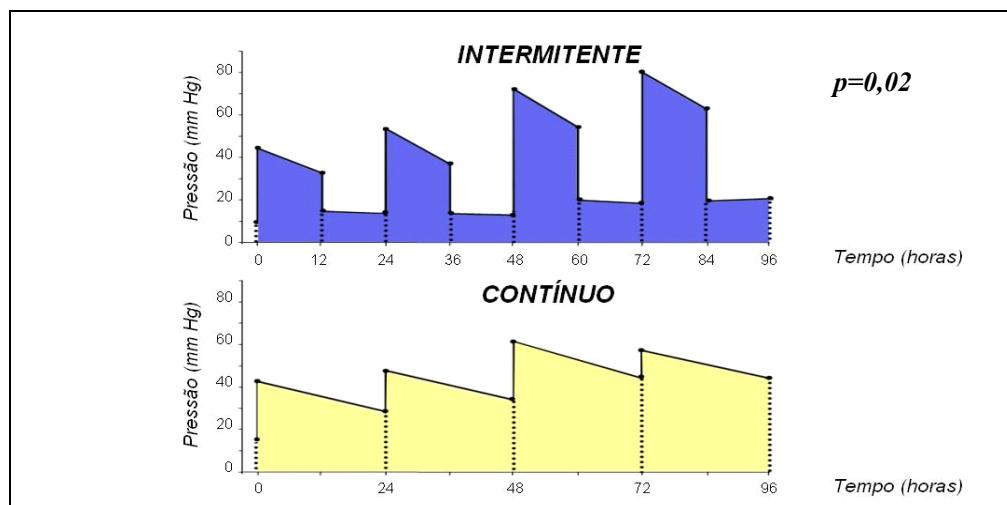


Figura 7: Painel superior: Gradiente VD/TP (mm Hg) do grupo submetido à 12 horas de sobrecarga sistólica do VD alternadas com 12 horas de descanso.

Painel inferior: Gradiente VD/TP (mm Hg) do grupo submetido à sobrecarga sistólica contínua do VD.

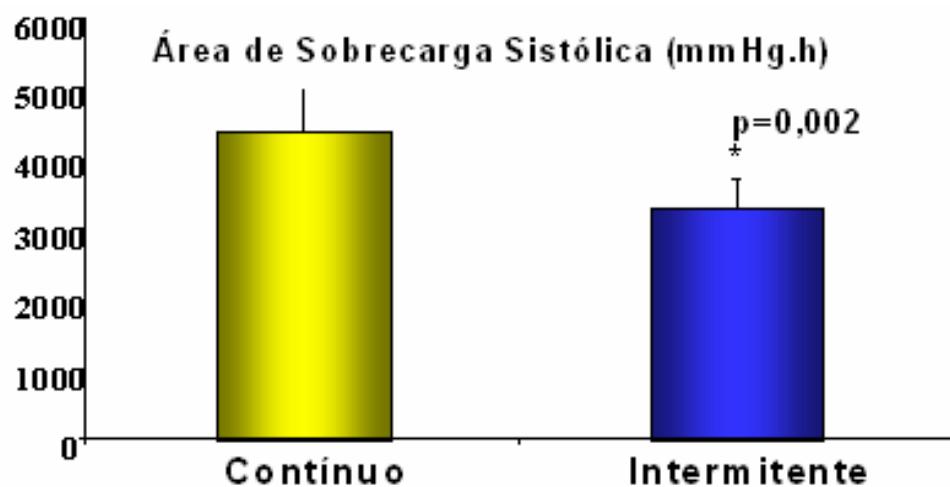


Figura 8: Área de sobre carga dos grupos submetidos à bandagem contínua versus intermitente do TP.

* valor de $p = 0,002$

Tabela 2: Gradientes de pressão desenvolvidos pelo VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, calculados através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres vasculares.

Tempo (horas)	Gradiente VD/TP (mm Hg)		Valor de p
	Grupo contínuo	Grupo intermitente	
BASAL	15,67 ± 11,88	9,57 ± 9,45	>0,05
0	42,50 ± 18,25	44,29 ± 11,13	>0,05
24	47,50 ± 18,63	53,29 ± 11,46	>0,05
48	61,17 ± 12,11	72,00 ± 15,17	>0,05
72	57,14 ± 13,78	80,00 ± 12,99	>0,05
96	44,17 ± 7,88	20,43 ± 13,93*	>0,05

Grupo Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Valores= média em mm Hg ± desvio padrão;

n = 7; Tempo = horas

* = valor com manguito desinsuflado (“período de descanso”)

4.1.3. Razão de Pressões VD/VE

A razão de pressões VD/VE de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD está demonstrada na tabela 3. Paralelamente ao gradiente VD/TP, observamos um aumento progressivo da relação VD/VE nos dois grupos, quando comparados aos valores basais ($p<0,05$). Entretanto, foram observados maiores valores no grupo intermitente quando comparados ao grupo Contínuo, nos momentos 24, 48 e 72 horas (tabela 3). A queda significante da relação VD/VE do grupo contínuo após 96 horas de protocolo

($p<0,05$) pode estar relacionada à perda gradual do volume do dispositivo de bandagem ajustável do TP. Quanto ao grupo intermitente, como o dispositivo permaneceu desinsuflado durante as medidas hemodinâmicas de 96 horas, devido ao período de descanso prévio, é esperada uma relação VD/VE mais baixa, porém ainda maior que o valor basal ($p < 0,05$). Os dados razão de pressões VD/VE de todos os animais de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD estão expressos nos Anexos 5 e 6.

Tabela 3: Relação de pressões VD/VE nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, calculada através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres vasculares.

Tempo (horas)	Razão VD/VE		Valor de p
	Grupo Contínuo	Grupo Intermitente	
BASAL	$0,32 \pm 0,12$	$0,36 \pm 0,08$	$>0,05$
0	$0,67 \pm 0,23$	$0,73 \pm 0,09$	$>0,05$
24	$0,69 \pm 0,22$	$0,86 \pm 0,18$	<0,05
48	$0,79 \pm 0,25$	$1,01 \pm 0,15$	<0,05
72	$0,85 \pm 0,10$	$1,10 \pm 0,15$	<0,05
96	$0,65 \pm 0,11$	$0,48 \pm 0,11$	<0,05

n=7; Tempo: horas

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Grupo Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Valores= média \pm desvio padrão

4.2. Achados Ecocardiográficos

4.2.1. Espessuras das Paredes Cardíacas

Todos os animais incluídos no protocolo apresentavam espessura do VD inferior às do septo e do VE no momento zero (tabelas 4 A e B). O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis mostrou que não existe modificação na espessura do VE e do septo com os estímulos de sobrecarga Contínuo ou Intermítente ($p=1,00$).

A figura 9 mostra o aumento progressivo da espessura da parede do VD ao longo do protocolo. Ambos os grupos apresentaram aumento importante da espessura da parede livre do VD. Entretanto, este aumento foi significativamente maior no grupo Intermítente, com ganho de 132,1% ao final do protocolo, em relação ao aumento de 63,7% do grupo Contínuo ($p<0,05$). Os dados espessura da parede do VD de todos os animais de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD estão expressos nos Anexos 7 e 8.

A contratilidade do VE manteve-se preservada durante todo o protocolo.

Tabela 4-A: Espessura do septo e VE nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, medidas pelo ecocardiograma.

Tempo (horas)	Espessura da Parede (mm)			
	Grupo Contínuo		Grupo Intermítente	
	SEPTO	VE	SEPTO	VE
0	5,00 ± 0,58	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,38	5,00 ± 0,00
24	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,38	5,00 ± 0,00
48	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,38	5,00 ± 0,00
72	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,38	5,00 ± 0,00
96	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,69	4,86 ± 0,38	5,00 ± 0,00

Tabela 4-B: Espessura do VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, medidas pelo ecocardiograma.

Tempo (horas)	Espessura do VD (mm)		
	Grupo Contínuo	Grupo Intermítente	Valor de p
0	3,14 ± 0,38	2,71 ± 0,49	>0,05
24	3,29 ± 0,49	2,86 ± 0,69	>0,05
48	3,93 ± 0,84	4,07 ± 0,93	>0,05
72	4,86 ± 0,69	5,29 ± 0,76	>0,05
96	5,14 ± 0,90	6,29 ± 1,38	<0,05

Tempo de sobrecarga: horas

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Grupo Intermítente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Valores= média em mm ± desvio padrão

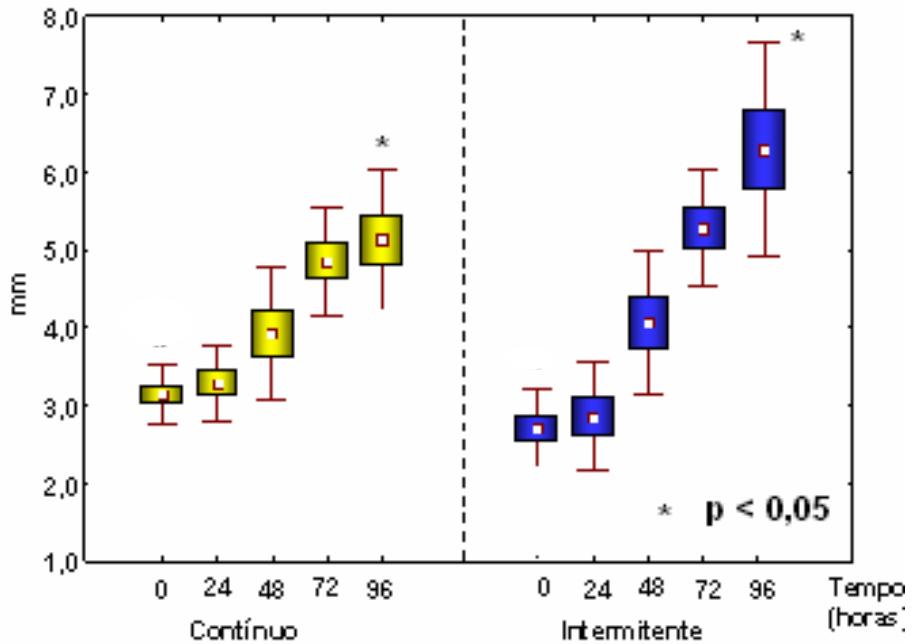


Figura 9: Espessura da parede livre do VD dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua e intermitente.

4.2.2. Gradiente de Pressão VD/TP

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis mostrou um valor de $p<0,001$ para os valores de gradiente VD/TP. No entanto, o teste de comparações múltiplas utilizado não localizou nenhuma diferença estatística entre os grupos para cada tempo estudado (0, 24, 48, 72 e 96 horas). Conforme observado nas medidas realizadas através dos cateteres, observamos um aumento significativo do gradiente VD/TP do grupo Intermitente, 72 horas após o início da sobrecarga sistólica em relação ao momento basal ($p<0,05$). Diferentemente das medidas observadas pelo cateter, o grupo contínuo mostrou incrementos de gradiente VD/TP

estimados pelo Doppler maiores que o valor basal para os momentos 48, 72 e 96 horas de sobrecarga sistólica ($p<0,05$).

Conforme observado pelas medidas hemodinâmicas tomadas por cateter, é importante salientar que, na medida de 96 horas de sobrecarga de VD do grupo intermitente, com o VD já treinado, também houve uma tendência de gradientes de pressão VD/TP mais elevados que as medidas basais, apesar dos animais encontrarem-se no período de descanso.

Tabela 5: Gradientes (médios) de pressão VD/TP medidos pelo Doppler nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente.

Tempo (horas)	Gradientes de Pressão VD / TP (mm Hg)		
	Grupo Contínuo	Grupo Intermitente	Valor de p
BASAL	$2,14 \pm 1,46$	$2,14 \pm 1,46$	>0,05
0	$17,29 \pm 7,09$	$12,43 \pm 2,88$	>0,05
24	$24,17 \pm 6,74$	$18,71 \pm 3,04$	>0,05
48	$30,00 \pm 7,87^*$	$23,14 \pm 1,35$	>0,05
72	$33,14 \pm 10,37^*$	$30,29 \pm 6,16^*$	>0,05

Grupo Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Valores= média em mm Hg \pm desvio padrão;

Tempo: horas

* = $p<0,05$ quando comparados a ambos os grupos no momento zero

4.2.3. Volume Diastólico Final do VD

A tabela 6 mostra os dados da variação percentual do volume diastólico do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica, em relação à avaliação ecocardiográfica pré-operatória. A análise de variância do volume diastólico final do VD mostrou diferença significativa entre os grupos ($p=0,01$; figura 10). A análise de comparações múltiplas (pós-teste de Fisher) revelou uma maior dilatação do VD do grupo contínuo no momento 24 horas de sobrecarga sistólica, em relação aos momentos zero, 48, 72 e 96 horas do grupo intermitente ($p < 0,03$). Não foi observada diferença temporal ao longo do protocolo na variação do volume diastólico final do VD dentro dos grupos ($p=0,24$). Os dados da variação percentual do volume diastólico final do VD de todos os animais de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD estão expressos nos Anexos 9 e 10.

Tabela 6: Variação percentual do volume diastólico final do VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, medido pelo ecocardiograma.

Tempo (horas)	$\Delta \%$ Volume Diastólico final do VD		Valor de p
	Grupo Contínuo	Grupo Intermitente	
0	$47,67 \pm 96,49$	$-7,34 \pm 26,13^*$	0,35
24	$123,90 \pm 164,70$	$77,93 \pm 80,41$	0,48
48	$62,15 \pm 108,36$	$-12,67 \pm 15,22^*$	0,21
72	$70,05 \pm 151,57$	$-14,47 \pm 41,10^*$	0,16
96	$58,28 \pm 150,79$	$-18,10 \pm 30,36^*$	0,20

Grupo Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Valores= média em % \pm desvio padrão;

Tempo: horas

* = $p < 0,05$ quando comprados com o grupo Contínuo no instante 24 horas

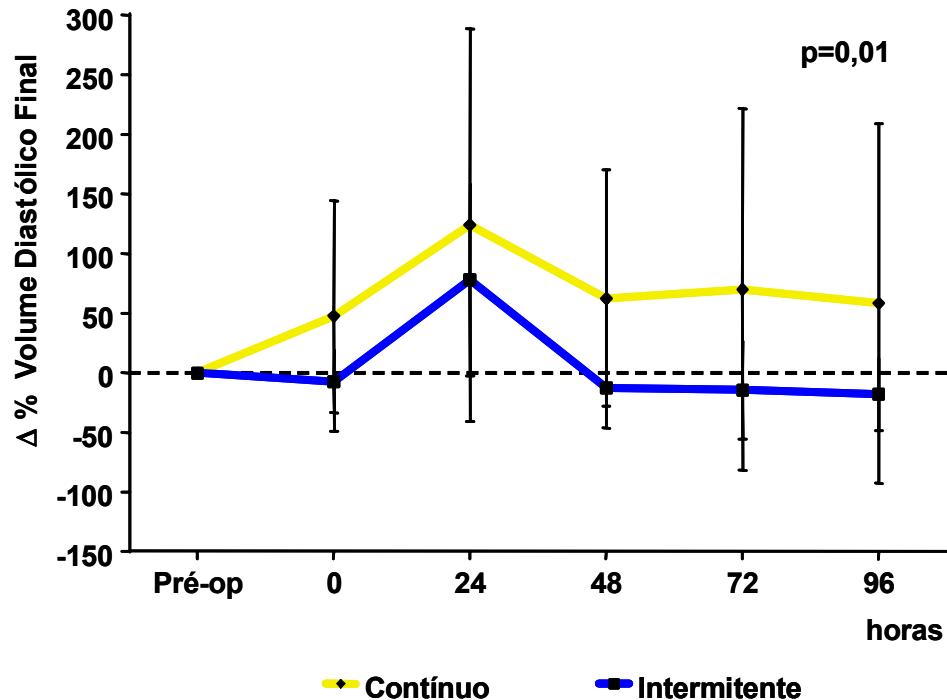


Figura 10: Variação percentual do volume de VD dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua versus intermitente de VD ($p=0,01$).

A tabela 7 mostra que a fração de ejeção do VD nos dois grupos se manteve dentro da normalidade, durante o protocolo de sobrecarga sistólica de VD, não havendo, portanto, prejuízo da mesma em decorrência da bandagem ajustável do TP. A análise de variância não evidenciou também alteração significante deste parâmetro entre os grupos ($p=0,07$), embora tenha havido, ao longo do protocolo, uma tendência de menores incrementos nos valores de fração de ejeção do VD no grupo contínuo em relação ao grupo Intermítente. Os dados da fração de ejeção do VD de todos os animais de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD estão expressos nos Anexos 11 e 12.

Tabela 7: Fração de ejeção do VD nos grupos de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente.

Tempo (horas)	Fração de Ejeção do VD		Valor de P
	Grupo Contínuo	Grupo Intermitente	
0	0,62 ± 0,19	0,69 ± 0,22	>0,05
24	0,59 ± 0,20	0,62 ± 0,23	>0,05
48	0,67 ± 0,20	0,74 ± 0,08	>0,05
72	0,69 ± 0,20	0,80 ± 0,05	>0,05
96	0,74 ± 0,09	0,82 ± 0,04	>0,05

Grupo Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Valores= média em % ± desvio padrão;

Tempo: horas

4.2.4. Perímetro do VD

Na tabela 8, encontram-se os valores do perímetro do VD, medido na altura dos vasos da base e indexado para a espessura da parede do VD, para ambos os grupos, ao longo do protocolo. A análise de variância deste parâmetro demonstrou uma diferença significativa no aspecto temporal ($p=0,006$), porém indiferentes entre si ($p= 0,18$). Na análise de comparações múltiplas (pós-teste de Fisher), foi observada diferença significante no final do protocolo (96 horas de treinamento), quando comparado ao primeiro dia de treinamento do VD (tempo zero, $p<0,05$). Os dados do perímetro do VD de todos os animais de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD estão expressos nos Anexos 13 e 14.

Tabela 8: Perímetro do VD medido pelo ecocardiograma na altura dos vasos da base (grupos de sobrecarga sistólica contínua x intermitente).

Tempo (horas)	Perímetro do VD (cm)		Valor de p
	Grupo Contínuo	Grupo Intermitente	
0	5,77 ± 1,48	6,00 ± 0,92	0,14
24	6,86 ± 1,07	6,46 ± 0,83	0,79
48	6,41 ± 1,15	5,46 ± 0,81	0,93
72	5,91 ± 1,32	5,67 ± 0,62*	0,20
96	5,87 ± 1,25*	5,29 ± 0,95*	0,92

Grupo Intermitente= sobrecarga sistólica intermitente do VD

Grupo Contínuo= sobrecarga sistólica contínua do VD

Valores= média em cm ± desvio padrão; n= 7

Tempo de sobrecarga: horas

* = p<0,05 quando comparados com Grupo Contínuo no momento zero e com ambos os grupos no instante 24 horas

A figura 11 mostra a variação percentual do perímetro do VD em relação às medidas pré-operatórias. Apesar da tendência do grupo Contínuo apresentar sempre valores positivos de variação do perímetro do VD, sem muita alteração nos valores do grupo Intermitente, os valores não se mostraram estatisticamente diferentes entre si ($p=0,18$).

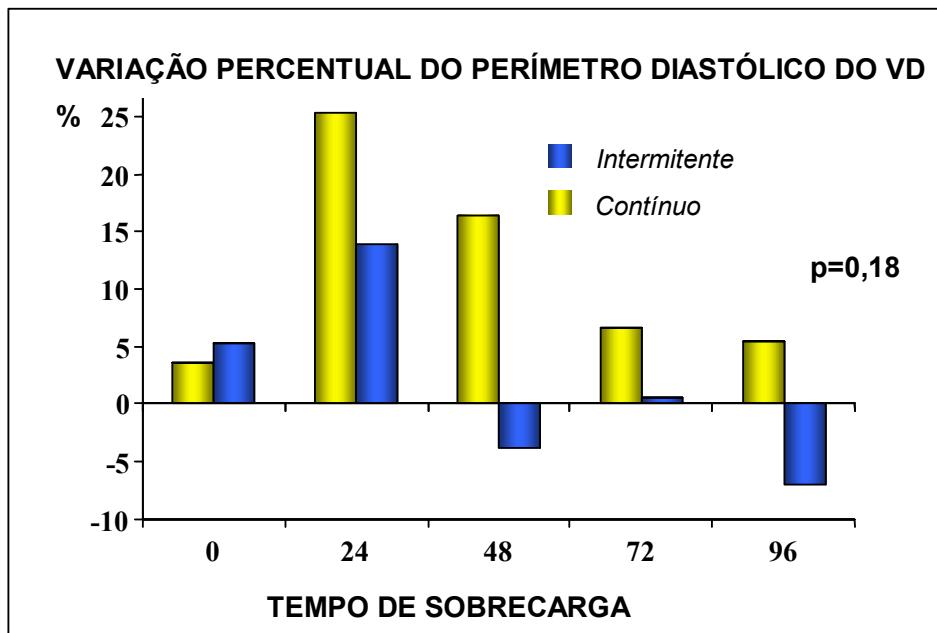


Figura 11: Variação percentual do perímetro de VD dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua versus intermitente de VD.

4.2.5. Pesagem das Massas Cardíacas

A tabela 9 mostra os dados de peso das massas cardíacas, indexados para o peso corporal dos animais. A análise de variância de um fator mostrou que existe diferença apenas nos valores de massa do VD ($p=0,001$) e do Septo ($p=0,026$). O processo hipertrófico do VD não influenciou a massa muscular do VE ($p=0,53$). A sobrecarga sistólica determinou aumento da massa do VD de igual magnitude em ambos os grupos em relação ao grupo controle, sendo de 55,6% no grupo Contínuo e

88,9% no grupo Intermítente (Figura 12). Com relação ao ganho de massa muscular septal, observamos um aumento expressivo de 40% no grupo Intermítente em relação ao grupo Controle ($p= 0,03$). Os dados do peso das massas cardíacas de todos os animais de ambos os grupos de sobrecarga sistólica de VD estão expressos nos Anexos 15 e 16.

Tabela 9: Peso das massas musculares dos grupos controle, de sobrecarga sistólica contínua e intermitente.

MASSA CARDÍACA	Peso (g/Kg de peso corpóreo)			VALOR DE P
	CONTROLE	CONTÍNUO	INTERMITENTE	
VD	$0,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3^*$	$1,7 \pm 0,5^*$	0,001
VE	$1,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3$	0,529
SEPTO	$1,0 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3^*$	0,026

Comparação significante entre grupos (* $p < 0,05$): VD controle x VD intermitente
VD controle x VD contínuo

Septo controle x septo intermitente

Valores = média \pm desvio padrão; Medidas: g/Kg de peso corpóreo; n = 7

Intermitente= grupo de sobrecarga sistólica intermitente do VD

Contínuo= grupo de sobrecarga sistólica contínua do VD

Controle= grupo controle

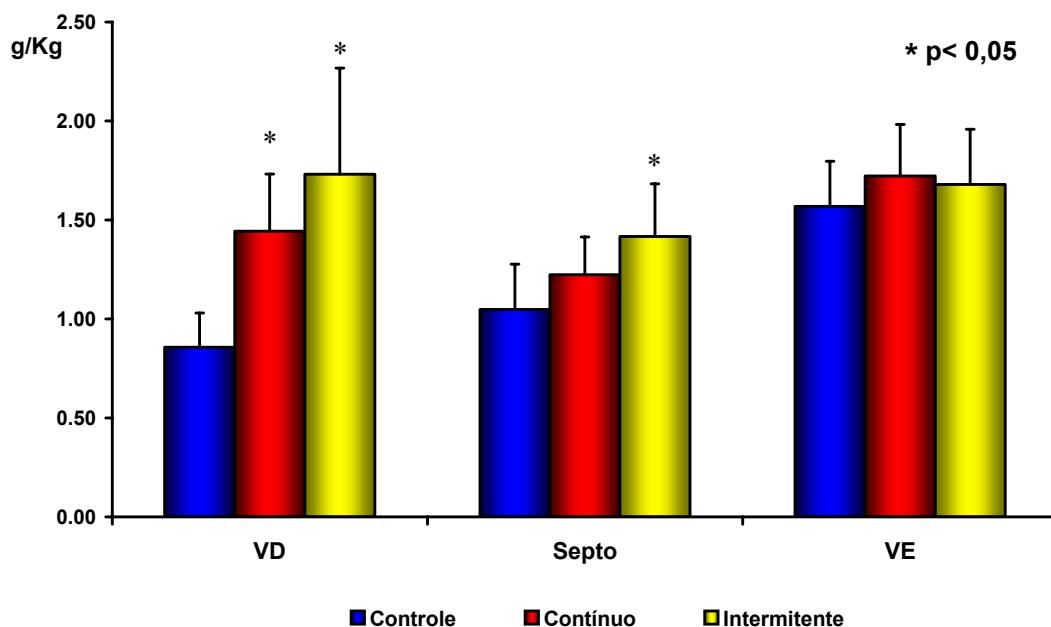


Figura 12: Peso das massas cardíacas, indexado para o peso corporal dos animais, dos grupos controle e daqueles submetidos à sobrecarga sistólica contínua e intermitente de VD.
 * p<0,05 quando comprado ao grupo Controle

Quando a massa do VD foi indexada pela área de sobrecarga sistólica (Figura 13) dos grupos contínuo e intermitente, observou-se um aumento mais expressivo dessa relação no grupo Intermítente. Esses dados demonstram que para variações de mesma magnitude da sobrecarga sistólica imposta ao VD, o ganho de massa observado no grupo Intermítente foi maior ($p=0,02$).

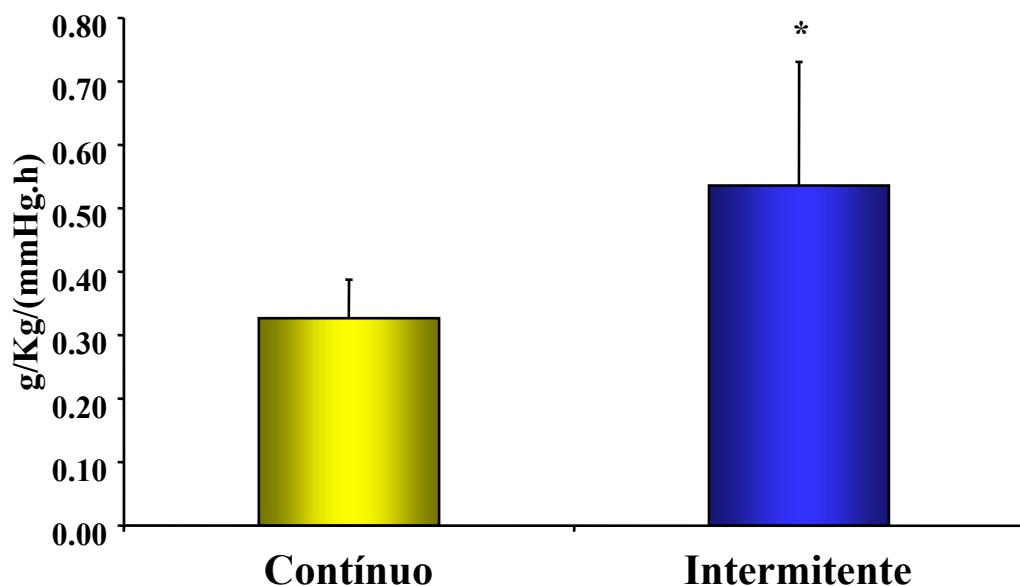


Figura 13: Massa do VD indexada pela área de sobrecarga sistólica dos grupos contínuo e intermitente.

* p<0,05 quando comprado ao grupo Contínuo

4.3. Conteúdo de Água dos Tecidos

A tabela 10 mostra o conteúdo de água do miocárdio no grupo controle e nos grupos submetidos à sobrecarga sistólica do VD. Apesar do ganho de peso do VD e do septo nos grupos de estudo, não houve diferença significante no conteúdo de água do miocárdio do VD entre estes e o grupo controle, conforme a ANOVA de um fator (VD, $p=0,10$; Septo, $p=0,45$; e VE, $p=0,88$).

Tabela 10: Conteúdo de água do miocárdio nos grupos controle e de sobrecarga sistólica do VD.

	Grupo Controle	Grupo Contínuo	Grupo Intermítente	Valor de p
VD	80,9±3,0	81,3±0,8	82,0±0,7	0,10
SEPTO	79,6±1,5	79,8±0,9	79,5±0,5	0,45
VE	79,4±2,0	79,3±1,0	79,4±0,7	0,88

Discussão

5. DISCUSSÃO

A bandagem ajustável do tronco pulmonar por via percutânea representa uma extraordinária ferramenta para o manuseio do tipo e da qualidade de sobrecarga sistólica imposta ao miocárdio do ventrículo sub-pulmonar. A definição da freqüência e da quantidade de sobrecarga ideais para desenvolvimento de uma re-hipertrofia cardíaca fisiológica não estão ainda estabelecidos. A hipertrofia cardíaca não é um fenômeno meramente quantitativo e sim, um processo qualitativo e heterogêneo, dependendo da natureza do estímulo hipertrófico.

Este estudo procura analisar e aprimorar este processo de re-hipertrofia do ventrículo sub-pulmonar, buscando no conceito de programas de condicionamento físico da musculatura estriada esquelética de atletas, alternativas para melhorar a qualidade da hipertrofia do músculo estriado cardíaco.

5.1. Protocolo de Treinamento

Ficou claramente demonstrado neste estudo que, apesar de não haver prejuízo nem diferenças no desempenho do VD nos dois grupos de estudo, decorrente da sobrecarga sistólica imposta pela bandagem ajustável do TP, o programa de treinamento do VD no grupo intermitente foi mais eficiente que o do grupo contínuo em promover o processo hipertrófico do miocárdio. Uma sobrecarga proporcionalmente menor no grupo intermitente determinou uma hipertrofia significativamente maior, observada pela espessura da parede livre do VD ao ecocardiograma e pelo maior aumento da massa septal.

O grupo de Perrino⁷⁰, da Universidade de Duke, EUA, analisou o desenvolvimento da hipertrofia do VE em ratos submetidos à bandagem do arco aórtico, de forma contínua e intermitente, comparando-os a dois grupos de ratos submetidos a exercícios físicos de correr e nadar, respectivamente, durante o período de quatro semanas. Tanto os exercícios físicos, quanto a sobrecarga intermitente, foram realizados duas vezes ao dia, durante o período de 90 minutos. Os autores observaram um ganho de peso do VE do grupo intermitente semelhante aos grupos de correr e nadar, em contraste ao grupo submetido à sobrecarga contínua do VE, que apresentou uma resposta hipertrófica mais expressiva. Apesar da maior hipertrofia desenvolvida no grupo contínuo, houve significativa deterioração da função cardíaca após o protocolo de estudo, demonstrada pelo ecocardiograma.

Certamente, o presente estudo poderia evidenciar melhor a tendência de pior desempenho hemodinâmico do grupo contínuo, caso fosse prolongado para um período de tempo maior de quatro semanas, como no estudo de Perrino et al.

5.2. Parâmetros Ecocardiográficos

Os achados ecocardiográficos apontam a aquisição significativa de espessura da parede livre de ambos os ventrículos sub-pulmonares dos grupos de estudo, corroborando com o aumento do peso das massas de VD. Entretanto, as espessuras septais não se alteraram sob a análise ecocardiográfica, o que diverge com o aumento significativo da pesagem dos septos do grupo intermitente. Talvez, esta divergência possa ser explicada pelo maior teor de proteína e densidade muscular desta parede, ainda sem o proporcional aumento macroscópico visível para o ecocardiograma. Além do mais, uma maior dilatação do VD e uma tendência à maior perímetro de VD observados através do ecocardiograma nos animais do grupo contínuo pode representar um custo fisiopatológico maior para o miocárdio submetido ao estresse sistólico continuamente, sem o descanso alternado com a sobrecarga sistólica do grupo intermitente.

CARROLL et al.⁷¹ encontraram infiltrado inflamatório intenso no miocárdio de porcos submetidos à bandagem pulmonar após 7 horas de sobrecarga sistólica. Focos de necrose celular em graus variáveis no miocárdio hipertrofiado^{72,73,74}, e a consequente disfunção ventricular tardia⁷⁵ também já foram demonstrados em corações submetidos a estresse sistólico agudo, provavelmente por desequilíbrio entre a relação de oferta e consumo de oxigênio no miocárdio hipertrófico.

A hipertrofia do VE induzida pela hipertensão arterial sistêmica resulta em diminuição da reserva de fluxo coronariano (número de vasos

arteriais / unidade de volume).⁷⁶ Já nos estudos da hipertrofia do VD, foi comprovado um remodelamento da árvore coronariana, com aumento do número de vasos e diminuição da resistência ao fluxo intra-coronariano⁷⁷. Entretanto, não foi ainda esclarecido se esta diferença acontece devido à hipertensão imposta às artérias coronárias nos modelos de hipertrofia de VE. Porém, é interessante observar que, nos corações com TGA, o VE está conectado à artéria pulmonar, assim sendo, a bandagem pulmonar não implica em hipertensão do sistema coronariano, fato este não avaliado em estudos experimentais, pela dificuldade de se criar um modelo similar. Pode ser que este detalhe seja importante na compreensão dos fenômenos ocorridos na hipertrofia induzida nestes corações.

Além da possível necrose celular, também ocorre uma mudança no perfil genético dos cardiomiócitos, com alterações protéicas que estão relacionadas à piora da contratilidade miocárdica.

Talvez os períodos de descanso intermitente ao longo do protocolo possam otimizar o fluxo coronariano subendocárdico e, consequentemente, maior aporte de substratos para o processo hipertrófico do miocárdio, limitando assim a severidade do estresse sistólico contínuo imposto ao VD do grupo contínuo.

5.3. Pesagem das Massas Cardíacas

A maior eficiência da sobrecarga sistólica intermitente pode estar relacionada ao disparo do estímulo hipertrófico e da cascata de síntese protéica da mesma forma que no grupo contínuo, porém com menor gasto energético para o miocárdio. Provavelmente, o mecanismo deste processo hipertrófico desencadeado pela cascata molecular pode se desenvolver em boas condições durante os períodos de descanso e transporte de oxigênio ideal, e, por isso, sem o desenvolvimento de fibrose decorrente de isquemia relativa.

Esta hipótese é corroborada pelos estudos de Le Bret et al.⁷⁸, que obtiveram a hipertrofia do VD de ovelhas com apenas duas horas de sobrecarga sistólica do VD por dia, durante um período de cinco semanas. A fibrose foi, no entanto, observada nos animais submetidos ao regime de bandagem convencional e naqueles submetidos a apenas dois reajustes da sobrecarga sistólica do VD durante o protocolo de cinco semanas.

Recentemente, vários estudos têm preconizado, como alternativa terapêutica para tratamento da insuficiência cardíaca, o transplante de células tronco no miocárdio, com o objetivo de melhorar o desempenho da função ventricular. O grupo francês de Borenstein⁷⁹ relatou, em 2005, o primeiro estudo experimental sobre cardiomioplastia celular em protocolo de treinamento através da bandagem do TP, com possível aplicação clínica na cirurgia de Jatene em dois estágios. Entretanto, os autores não observaram benefício hemodinâmico adicional desta estratégia no grupo submetido à bandagem associada ao transplante de células no ventrículo sub-pulmonar.

5.4. Conteúdo de Água

Este estudo demonstrou um aumento da massa do VD de igual magnitude em ambos os grupos em relação ao grupo controle. Foi observado também um ganho de massa muscular septal no grupo Intermittente em relação ao grupo Controle. Provavelmente, este aumento do peso das massas cardíacas referidas foi decorrente de síntese protéica aumentada, pois não houve diferença significante no conteúdo de água do miocárdio do VD e do septo entre os grupos de estudo e o grupo controle.

5.5. Implicações

Este protocolo de 96 horas analisa o desempenho da hipertrofia aguda do VD de cabritos jovens através de dois programas de sobrecarga sistólica, demonstrando a maior eficiência do grupo intermitente. Nos pacientes portadores de TGA após o período neonatal ou naqueles já submetidos à correção no plano atrial (Senning ou Mustard) e ainda nos portadores de transposição corrigida das grandes artérias, que evoluíram com disfunção do ventrículo direito (sistêmico), o ventrículo morfológicamente esquerdo (sub-pulmonar) necessita retreinamento para suportar a circulação sistêmica após a cirurgia de Jatene. A bandagem convencional do tronco pulmonar para atingir este objetivo é problemática, sendo que alguns pacientes necessitam ser reoperados para alívio da bandagem, pela constrição excessiva da bandagem, levando à disfunção ventricular, ou para reaperto da bandagem em casos de pregar inadeguado do ventrículo esquerdo, devido à bandagem “frouxa” do TP. Estas reoperações estão associadas à maior morbi-mortalidade. A aplicação clínica de um programa intermitente de retreinamento do ventrículo sub-pulmonar neste universo de doentes poderia reduzir as complicações pós-operatórias entre os dois estágios do tratamento cirúrgico. Não se sabe se a resposta ao estímulo de sobrecarga sistólica intermitente em animais adultos seria similar, pensando-se na aplicação clínica da cirurgia de Jatene em crianças maiores e adolescentes. Na experiência clínica de Mavroudis e Backer, o tempo médio entre a bandagem convencional e a conversão da

correção no nível atrial para a cirurgia de Jatene foi de 15,6 meses, em pacientes com 2 a 23 anos de idade⁸⁰. Estes autores demonstraram a disfunção ventricular esquerda ocorrida após a bandagem, comprovada por ecocardiograma transesofágico realizado na sala de operações.

Na verdade, a fisiopatologia envolvida neste procedimento é a mesma que ocorre no preparo rápido do VE, uma vez que a bandagem pulmonar, ou a pressão sistêmica vão provocar o mesmo estímulo hipertrófico no VE. A disfunção do VE poderá ocorrer ao longo prazo, provavelmente relacionada ao grau de estresse sistólico abrupto imposto a este ventrículo durante seu retreinamento.

Na experiência clínica do grupo de Boston, Boutin et al.⁸¹ associa a disfunção ventricular esquerda tardia a uma sobrecarga aguda extrema em pacientes submetidos à cirurgia de Jatene após o preparo rápido do VE. Esta disfunção foi inversamente proporcional a uma hipertrofia mais rápida após a bandagem do TP.

Talvez o nosso modelo de sobrecarga sistólica intermitente favoreça uma hipertrofia do ventrículo sub-pulmonar mais fisiológica, quando comparado à bandagem contínua, onde o estresse sistólico é constante. O aumento intermitente da pós-carga do VD permitiu não apenas a sua tolerância progressiva à estenose do TP produzida pelo dispositivo, como também sua capacidade de gerar pressões até mesmo superiores à do VE após o período de treinamento.

Com a proposta de um processo mais eficiente, através da sobrecarga intermitente naquele universo de doentes, para o tratamento

cirúrgico em dois estágios, poderia diminuir o intervalo entre as duas operações e amenizar a morbidade pós-operatória do preparo do ventrículo morfologicamente esquerdo.

Futuros estudos desta linha de pesquisa, utilizando a biologia molecular como ferramenta para analisar marcadores de hipertrofia patológica, poderão comparar diversas formas de treinamento do ventrículo sub-pulmonar. Uma vez que o estímulo de sobrecarga patológica é geralmente crônico enquanto que aquele de sobrecarga fisiológica é intermitente por natureza, é possível que sobrecargas qualitativamente diferentes estimulem hipertrofias distintas no coração, mesmo se aplicadas durante tempos semelhantes, produzindo respostas fenotípicas diferentes.

Como a hipertrofia fisiológica é caracterizada pela densidade capilar normal ou aumentada, associada a pouca ou nenhuma fibrose do miocárdio, a avaliação morfológica dos mecanismos adaptativos dos elementos contráteis e não contráteis do miocárdio submetido ao processo de hipertrofia aguda poderá também trazer importantes subsídios para o entendimento do ajuste fino no preparo para a cirurgia de Jatene. O objetivo final seria o de minimizar os danos celulares e maximizar a eficiência da bandagem pulmonar, elucidando assim o melhor programa de treinamento do ventrículo sub-pulmonar.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

1. A bandagem ajustável do TP permitiu uma rápida hipertrofia do VD de cabritos jovens, em ambos os grupos submetidos à um curto período de sobrecarga sistólica do VD, seja de forma continua ou intermitente.
2. A sobrecarga sistólica de forma intermitente permitiu um processo hipertrófico mais eficiente do VD que no grupo submetido a sobrecarga sistólica de forma contínua, considerando a maior hipertrofia septal.
3. Apesar da menor sobrecarga sistólica imposta ao VD do grupo Intermítente, a aquisição de massa muscular deste grupo foi superior por unidade de sobrecarga.
4. Não houve diferença no desempenho da função cardíaca entre os grupos submetidos à sobrecarga sistólica intermitente e contínua.

5. O ganho de massa atingido em ambos os grupos provavelmente foi devido à síntese protéica aumentada e não ao acúmulo de água nos tecidos cardíacos.

Anexos

7. ANEXOS

ANEXO 1: PRESSÃO AÓRTICA SISTÓLICA DOS ANIMAIS SUBMETIDOS A SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA DE VD (mmHg)

Animal	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	89	75	81	84	82
3008EC	81	82	86	75	102
2009EC	70	69	70	65	80
410EC	88	87	93	84	86
2706AEC	111	88	100	83	100
2706BEC	146	112	110	106	101
407EC	101	94	104	87	105

ANEXO 2: PRESSÃO AÓRTICA SISTÓLICA DOS ANIMAIS SUBMETIDOS A SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE DE VD (mmHg)

Animal	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1605AEI	100	94	100	92	108
1605BEI	90	93	100	90	110
2305AEI	90	92	92	90	100
2305BEI	100	85	85	100	100
606EI	99	91	89	88	93
1306AEI	103	93	95	90	98
1306BEI	90	92	91	89	91

ANEXO 3: GRADIENTE VD/TP (MM HG) ESTABELECIDO PELA BANDAGEM DO TP NO GRUPO SUBMETIDO À SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA DO VD.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	16	19	55	76	41
3008EC	NO	NO	NO	55	48
2009EC	33	49	57	59	42
410EC	45	62	75	51	52
2706AEC	36	35	45	35	NO
2706BEC	66	71	76	72	51
407EC	59	49	59	52	31

NO = não obtido

ANEXO 4: GRADIENTE VD/TP (MM HG) ESTABELECIDO PELA BANDAGEM DO TP NO GRUPO SUBMETIDO À SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE DO VD ALTERNADAS COM 12 HORAS DE DESCANSO

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
1605AEI	51	3	53	11	85	16	83	13	7
1605BEI	47	28	55	16	86	19	64	12	12
2305AEI	40	5	43	7	61	11	78	16	7
2305BEI	40	20	40	21	47	25	65	26	47
606EI	25	6	74	1	75	15	85	20	23
1306AEI	46	23	48	25	64	27	83	23	23
1306BEI	61	16	60	14	86	25	102	25	24

ANEXO 5: RELAÇÃO DE PRESSÕES VD/VE NO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA, CALCULADA ATRAVÉS DOS DADOS OBTIDOS PELAS MEDIDAS DE PRESSÕES DOS CATETERES VASCULARES.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	0,68	0,61	0,96	0,98	0,77
3008EC	0,21	0,23	0,26	0,89	0,74
2009EC	0,67	0,88	0,93	0,97	0,69
410EC	0,62	0,73	0,84	0,70	0,70
2706AEC	0,90	0,79	0,82	0,83	0,54
2706BEC	0,84	0,81	0,95	0,85	0,66
407EC	0,74	0,80	0,76	0,74	0,48

ANEXO 6: RELAÇÃO DE PRESSÕES VD/VE NO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE, CALCULADA ATRAVÉS DOS DADOS OBTIDOS PELAS MEDIDAS DE PRESSÕES DOS CATETERES VASCULARES.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
1605AEI	0,70	0,33	0,72	0,31	1,08	0,33	1,07	0,31	0,44
1605BEI	0,76	0,51	0,96	0,37	1,12	0,38	0,94	0,34	0,35
2305AEI	0,81	0,37	0,79	0,37	1,12	0,45	1,20	0,46	0,37
2305BEI	0,64	0,42	0,75	0,42	0,76	0,49	0,89	0,45	0,67
606EI	0,69	0,38	1,20	0,28	1,14	0,51	1,25	0,49	0,54
1306AEI	0,65	0,39	0,73	0,46	0,85	0,48	1,10	0,51	0,49
1306BEI	0,88	0,33	0,83	0,33	1,02	0,48	1,27	0,51	0,49

ANEXO 7: ESPESSURA DA PAREDE DO VD DO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA, OBTIDA PELO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	3	4	3,5	5	5
3008EC	3	3	4	6	6
2009EC	3	4	5	5	6
410EC	3	3	4	4	6
2706AEC	3	3	3	5	5
2706BEC	3	3	3	4	4
407EC	4	3	5	5	4

ANEXO 8: ESPESSURA DA PAREDE DO VD DO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE, OBTIDA PELO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1605AEI	2	3	4	5	6
1605BEI	3	3	3	5	6
2305AEI	3	3	4	6	8
2305BEI	3	2	4	4	4
606EI	2	2	6	6	8
1306AEI	3	4	4	5	6
1306BEI	3	3	3,5	6	6

ANEXO 9: VARIAÇÃO PERCENTUAL DO VOLUME DIASTÓLICO FINAL DO VD NO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA, CALCULADA ATRAVÉS DOS DADOS OBTIDOS PELO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	76,19	76,19	66,67	57,14	66,67
3008EC	357,17	270,83	120,83	108,33	112,50
2009EC	136,67	106,67	73,33	73,33	66,67
410EC	154,55	131,82	322,73	481,82	486,36
2706AEC	109,09	500,00	190,91	190,91	127,27
2706BEC	118,18	381,82	290,91	218,18	181,82
407EC	81,82	100,00	69,70	60,61	66,67

ANEXO 10: VARIAÇÃO PERCENTUAL DO VOLUME DIASTÓLICO FINAL DO VD NO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE ATRAVÉS DOS DADOS OBTIDOS PELO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1605AEI	96,15	84,62	84,62	96,15	115,38
1605BEI	58,82	141,18	82,35	147,06	111,76
2305AEI	64,00	248,00	96,00	100,00	92,00
2305BEI	123,33	276,67	63,33	33,33	36,67
606EI	NO	NO	NO	NO	NO
1306AEI	113,64	100,00	109,09	90,91	72,73
1306BEI	100,00	217,14	88,57	45,71	62,86

NO = não obtido

ANEXO 11: FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VD NO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA, ESTIMADA ATRAVÉS DO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	0,63	0,75	0,86	0,83	0,65
3008EC	0,32	0,35	0,66	0,69	0,78
2009EC	0,41	0,78	0,73	0,82	0,85
410EC	0,79	0,62	0,32	0,25	0,57
2706AEC	0,75	0,31	0,48	0,81	0,79
2706BEC	0,69	0,55	0,81	0,71	0,75
407EC	0,78	0,76	0,83	0,7	0,77

ANEXO 12: FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VD NO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE, ESTIMADA ATRAVÉS DO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1605AEI	0,68	0,77	0,68	0,84	0,8
1605BEI	0,8	0,88	0,79	0,84	0,89
2305AEI	0,81	0,63	0,63	0,84	0,87
2305BEI	0,76	0,33	0,84	0,8	0,82
606EI	0,23	0,31	0,82	0,8	0,78
1306AEI	0,88	0,82	0,71	0,8	0,81
1306BEI	0,66	0,61	0,68	0,69	0,77

ANEXO 13: PERÍMETRO DO VD (cm), MEDIDO NA ALTURA DOS VASOS DA BASE E INDEXADO PARA A ESPESSURA DA PAREDE DO VD DO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA, CALCULADO ATRAVÉS DOS DADOS OBTIDOS PELO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1608EC	3,70	5,00	5,50	4,80	5,90
3008EC	6,60	7,10	6,00	5,40	5,80
2009EC	7,40	6,60	5,90	5,60	5,50
410EC	7,70	8,40	8,70	8,60	8,40
2706AEC	4,80	7,60	6,70	5,50	4,60
2706BEC	5,20	7,00	6,80	6,60	6,10
407EC	5,00	6,30	5,30	4,90	4,80

ANEXO 14: PERÍMETRO DO VD (cm), MEDIDO NA ALTURA DOS VASOS DA BASE E INDEXADO PARA A ESPESSURA DA PAREDE DO VD DO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE, CALCULADO ATRAVÉS DOS DADOS OBTIDOS PELO ECOCARDIOGRAMA.

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
1605AEI	6,40	6,40	6,30	6,20	6,40
1605BEI	6,00	6,20	5,80	6,00	6,10
2305AEI	4,70	6,10	5,70	5,30	4,30
2305BEI	6,30	7,00	5,10	4,80	4,20
606EI	6,70	6,90	4,40	6,20	5,60
1306AEI	4,80	5,00	4,50	5,00	4,40
1306BEI	7,10	7,60	6,40	6,20	6,00

ANEXO 15: PESO DAS MASSAS MUSCULARES DO GRUPO CONTROLE, INDEXADO PARA O PESO CORPÓREO DOS ANIMAIS.

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
C-0207	0,93	1,81	1,42
C-1107	1,18	1,68	0,93
C-2407A	0,63	1,12	0,77
C-2407B	0,83	1,69	1,03
C-0208	0,90	1,68	1,27
C-0908	0,79	1,50	1,06
C-2006	0,74	1,50	0,85

ANEXO 16: PESO DAS MASSAS MUSCULARES DO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA CONTÍNUA, INDEXADO PARA O PESO CORPÓREO DOS ANIMAIS.

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
1608EC	1,19	1,31	0,96
3008EC	1,81	1,87	1,47
2009EC	1,70	2,05	1,13
410EC	1,69	1,75	1,36
2706AEC	1,21	1,44	1,04
2706BEC	1,41	1,88	1,39
407EC	1,10	1,75	1,21

ANEXO 17: PESO DAS MASSAS MUSCULARES DO GRUPO DE SOBRECARGA SISTÓLICA INTERMITENTE, INDEXADO PARA O PESO CORPÓREO DOS ANIMAIS.

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
1605AEI	1,51	1,66	1,52
1605BEI	1,49	1,37	1,43
2305AEI	1,92	1,79	1,77
2305BEI	1,42	1,52	1,19
606EI	2,86	2,21	1,67
1306AEI	1,64	1,75	1,35
1306BEI	1,28	1,45	1,00

Referências Bibliográficas

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, de Souza LC, Neger F, Galantier M, Souza JE. Succesfull anatomic correction of transposition of great vessels: a preliminary report. *Arq Bras Cardiol.* 1975; 28:461.
- 2- Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA, Colon SD, Sanders SP, Lang P. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomical repair in the neonate. *Ann Thorac Surg.* 1984; 38: 438-43.
- 3- Foran JP, Sullivan ID, Elliott MJ, de Leval MR. Primary arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum in infants older than 21 days. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 883-9.
- 4- Yacoub MH, Radley-Smith R, MacLaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet.* 1977; 1:1275-8.
- 5- Jonas RA, Giglia TM, Sanders SP, Wernovsky G, Nadal-Ginard B, Mayer Jr JE; Castaneda AR. Rapid, two-stage arterial switch for transposition of the great arteries and intact ventricular septum beyond the neonatal period. *Circulation.* 1989; 80: I203-8

-
- 6- Bosisio IBJ. Avaliação do desempenho do ventrículo esquerdo na operação de Jatene em transposição das grandes artérias com septo ventricular íntegro preparo rápido. São Paulo, 1997. 83p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 7- Boutin C, Wernovsky G, Sanders SP, Jonas RA, Castañeda A, Colan SD. Rapid two-stage arterial switch operation: evaluation of left ventricular systolic mechanics late after an acute pressure overload stimulus in infancy. *Circulation*. 1994; 90: 1294-303.
- 8- Bishop SP, Melsen LR. Myocardial necrosis, fibrosis, and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload. *Circ Res*. 1976; 39: 238-45.
- 9- Siehl DL, Gordon EE, Kira Y, Chua BHL, Morgan HE. Protein degradation in the hypertrophic heart. In: Lysosomes: their role in protein breakdown. Glaumann H, Ballard FJ, ed. London, Academic, 1987.
- 10- Zimmer HG, Ibel H, Gerlach E. Significance of the hexose monophosphate shunt in experimentally induced cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol*. 1980; 75: 207-13.
- 11- Weber KT, Janicki JS, Pick R, Abrahams C, Shroff SG, Bashey RI, Chen RM. Collagen in the hypertrophied, pressure-overloaded myocardium *Circulation*. 1987; 75 (suppl. 1 Pt 2): I 40-7.

-
- 12- Takahashi Y, Nakano S, Shimazaki Y, Kadoba K, Taniguchi K, Sano T, Nakada T, Tsuchitani Y, Miyamoto K, Matsuda H. Echocardiographic comparison of postoperative left ventricular contractile state between one and two-stage arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation*. 1991; 84: III-180.
- 13- Helvind MH, McCarthy JF, Imamura M, Prieto L, Sarris GE, Drummond-Webb JJ, Mee RB. Ventriculo-arterial discordance: switching the morphologically left ventricle into the systemic circulation after 3 months of age. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998; 14: 173-8.
- 14- Mavroudis C, Backer CL. Arterial switch after failed atrial baffle procedures for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 851-7.
- 15- van Son JA, Reddy VM, Silverman NH, Hanley FL. Regression of tricuspid regurgitation after two-stage arterial switch operation for failing systemic ventricle after atrial inversion operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111: 342-7.
- 16- Park SC, Griffith BP, Siewers RD, Hardesty RL, Ladowski J, Zoltun RA, Neches WH, Zuberbuhler JR. A percutaneously adjustable device for banding of the pulmonary trunk. *Int J Cardiol*. 1985; 9:477-84.
- 17- Solis E, Heck CF, Seward JB, Kaye MP. Percutaneously adjustable pulmonary artery band. *Ann Thorac Surg*. 1986;41:65-9.

-
- 18- Muraoka R; Yokota M; Aoshima M, Nomoto S, Kyoku I, Kobayashi A, Nakano H, Ueda K, Saito A. Extrathoracically adjustable pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 86: 582-6.
- 19- Higashidate M; Beppu T; Imai Y et al. - Percutaneously adjustable pulmonary artery band. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97: 864-9.
- 20- Ahmadi A; Rein J; Hellberg K et al. - Percutaneously adjustable pulmonary artery band. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: S520-2.
- 21- Leeuwenburgh BP, Schoof PH, Steendijk P, Baan J, Mooi WJ, Helbing WA. Chronic and adjustable pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:231-7.
- 22- Corno AF, Sekarski N, Bernath MA, Payot M, Tozzi P, von Segesser LK. Pulmonary artery banding: long-term telemetric adjustment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:317-22.
- 23- Le Bret E, Bonhoeffer P, Folliguet TA, Sidi D, Laborde F, de Leval MR, Youhe P. A new percutaneously adjustable, thoracoscopically implantable, pulmonary artery banding: an experimental study. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72:1358-61.
- 24- Boudjemline Y, Pineau E, Bonnet C, Mollet A, Abadir S, Bonnet D, Sidi D, Agnoletti G. Off-label use of an adjustable gastric banding system for pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1130-5.

-
- 25- Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MCD, Aiello VD, Dias AR, Marcial MB. Modelo Experimental de bandagem ajustável do tronco pulmonar para preparo rápido do ventrículo. *Rev Soc Bras Cir Cardiovasc.* 2000; 15: 328-37.
- 26- Dias CA, Assad RS, Câneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR, Marcial MB, Oliveira SA. Reversible Pulmonary Trunk Banding II: An Experimental Model for Rapid Pulmonary Ventricule Hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124: 999-1006.
- 27- Caneo LF, Dias CA, Renato S. Assad, Lourenço D, Abduch MCD, Aiello VD, Marcial MB, Stolf NAG. Preparo do ventrículo subpulmonar através de dois modelos ajustáveis de estenose do tronco pulmonar: estudo experimental. *Rev Soc Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16: 35-48.
- 28- Rabello RR, Assad RS, Krieger JE, Abduch MC, Oliveira SA. Análise da atividade da enzima conversora da angiotensina na hipertrofia aguda do ventrículo direito em modelo experimental de estenose endovascular ajustável do tronco pulmonar. *Rev Soc Bras Cir Cardiovasc.* 2001; 16: 364-75.
- 29- Assad RS, Cardarelli M, Abduch MCD, Aiello VD, Maizato M, Marcial MB, Jatene AD. Reversible Pulmonary Artery Banding with Balloon Catheter: Assessment of Rapid Pulmonary Ventricular Hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120:66-72.

-
- 30- Assad RS, Cardarelli M, Abduch MCD, Aiello VD, Maizato M, Jatene AD. Bandagem Reversível do Tronco Pulmonar: Modelo Experimental para o Preparo Rápido do Ventrículo Pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1998; 13:239-48.
- 31- Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial remodeling and pathologic hypertrophy. *Hosp Pract.* 1991; 26:73-80.
- 32- Barbete M, Pluim, Aeilko H, Zwinderman. The Athlete's heart a Meta – Analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 1999; 100: 336-44.
- 33- Oliveira EM & Krieger JE. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico. Aspectos moleculares. *Hipertensão.* 2002; 5: 73-78.
- 34- Rich BS, Havens SA. The athletic heart syndrome. *Curr Sports Med Rep.* 2004; 3: 84-8.
- 35- Claessens C, Claessens P, Bloemen H, Claessens M, Verbanck M, Fagard R, Claessens J. Structural heart adaptations in triathletes. *Acta Cardiol.* 1999;54:317-25.
- 36- Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC. Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol.* 1978;42:52-6.

-
- 37- Siehl D, Chua BH, Lautensack-Belser N, Morgan HE. Faster protein and ribosome synthesis in thyroxine-induced hypertrophy of rat heart. *Am J Physiol.* 1985; 248: C309-19.
- 38- Zähringer J, Klaubert A. The effect of triiodothyronine on the cardiac mRNA. *J Mol Cell Cardiol.* 1982; 14: 559-71.
- 39- Hickson RC, Hammons GT, Holoszy JO. Development and regression of exercise-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol.* 1979; 236: H268-72.
- 40- Nair KG, Cutilletta AF, Zak R, Koide T, Rabinowitz M. Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. I. Experimental model; changes in heart weight, RNA content, and nuclear RNA polymerase activity. *Circ Res.* 1968; 23: 451-62.
- 41- Peterson MB, Lesch M. Protein synthesis and amino acid transport in the isolated rabbit right ventricular papillary muscle. Effect of isometric tension development. *Circ Res.* 1972; 31: 317-27.
- 42- Booth FW, Nicholson WF, Watson PA. Influence of muscle use on protein synthesis and degradation. *Exerc Sport Sci Rev.* 1982; 10: 27-48.
- 43- Vandenburg HH. Cell shape and growth regulation in skeletal muscle: exogenous versus endogenous factors. *J Cell Physiol.* 1983; 116: 363-71.

-
- 44- Kent RL, Rozich JD, Mccollam PL, Mcdermott DE, Thacker UF, Menick DR, Mcdermott PJ, Cooper G. Rapid expression of the Na (+) –Ca²⁺ exchanger in response to cardiac pressure overload. *Am J Physiol.* 1993; 265 :H1024-9.
- 45- Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol.* 1997; 59:551-71.
- 46- Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: molecular and functional aspects. *Am J Med.* 1988; 84:22-7.
- 47- Jin M, Wilhelm MJ, Lang RE, Unger T, Lindpaintner K, Ganter D. The endogenous tissue renin-angiotensin systems: from molecular biology to therapy. *Am J Med.* 1987; 84:28-36.
- 48- Lindpaintner K, Ganter D. The cardiac renin-angiotensin system an appraisal of present and clinical evidence. *Cir Res.* 1991; 68:905-21.
- 49- Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol.* 1992; 54:227-41.
- 50- Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev.* 1977; 57:313-70.
- 51- Dostal DE, Baker KM, Peach MJ. Growth promoting effects of angiotensin II in the cardiovascular system. In: Maggi M, Greenen V.

-
- Ed. Horizons in Endocrinology, vol. 2. New York, Raven Press, 1991.
p.265-72.
- 52- Hayduk K, Boucher R, Genest J. Renin activity content in various tissues in dogs under different physiopathological states. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1970; 134:252-5.
- 53- Chernin MI, Candia AF, Stark LL, Aceto JF, Baker KM. Fetal expression of renin, angiotensinogen, and atriopeptin genes in chick heart. *Clin Exp Hypertens*. 1990; 12:617-29.
- 54- Dostal DE, Rothblum KN, Chernin MI, Cooper GR, Baker KM. Intracardiac detection of angiotensinogen and renin: a localized renin-angiotensin system in neonatal rat heart. *Am J Physiol*. 1992; 263:C838-50.
- 55- Dzau VJ, Re RN. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation*. 1987; 75:134-6.
- 56- Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*. 1991; 83:13-25.
- 57- Dostal DE, Baker KM. Angiotensin II stimulation of left ventricular hypertrophy in adult rat heart: mediation by the AT1 receptor. *Am J Hypertens*. 1992; 5 :276-80.

-
- 58- Peeler TC, Baker KM, Esmurdoc CF, Chernin MI. Angiotensin converting enzyme inhibition in Dahl salt-sensitive rats. *Mol Cell Biochem.* 1991; 104:45-50.
- 59- Beinlich CJ, White GJ, Baker KM, Morgan HE. Angiotensin II and left ventricular growth in newborn pig heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1991; 23:1031-8.
- 60- Beinlich CJ, Baker KM, White GJ, Morgan HE. Control of growth in the neonatal pig heart. *Am J Physiol.* 1991; 261:3-7.
- 61- Aceto JF, Baker KM. [Sar1] angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *Am J Physiol.* 1999; 258: H806-13.
- 62- Baker KM, Aceto JF. Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol.* 1990; 259:H610-18.
- 63- Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, Aceto JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol.* 1990; 259: H324-32.
- 64- Lorell BH, Schunkert H, Grice WN, Tang SS, Apstein CS, Dzau VJ. Alteration in cardiac converting enzyme activity in pressure overload hypertrophy. *Circulation.* 1989; 80: II-297.

-
- 65- Baker KM, Chernin MI, Wixson SK; Aceto JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol.* 1990; 259 (2 Pt 2), H324-32.
- 66- Lorell BH, Schunkert H, Grice WN, Tang SS, Apstein CS, Dzau VJ. Alteration in cardiac converting enzyme activity in pressure overload hypertrophy. *Circulation.* 1989; 80:II-297.
- 67- Pontes Jr SC, Assef JE, Barreto RBM, Chacur P, Moreira DAR, Nina VJS, Nunes F, Melani RH, Correia EB, Dinkuisen J, Sousa AMR. Estimation of right ventricular mass by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography.* 2005;18:427-34.
- 68- Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM. Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J.* 1952; 14: 413-20.
- 69- Bishop SP, Cole CR. Production of externally controlled progressive pulmonic stenosis in the dog. *J Appl Physiol.* 1969; 26: 659-63.
- 70- Perrino C, Prasad SV, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim HS, Smithies O, Rockman HA. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest.* 2006;116:1547-60.
- 71- Carroll SM, Nimmo LE, Knoepfler PS, White FC, Bloor CM. Gene expression in a swine model of right ventricular hypertrophy: Intracellular adhesion molecule, vascular endothelial growth factor and

-
- plasminogen activators are upregulated during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27:1427-41.
- 72- Bishop SP, Melsen LR. Myocardial necrosis, fibrosis, and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload. *Circ Res.* 1976; 39:238-45.
- 73- Siehl DL, Gordon EE, Kira Y, Chua BHL, Morgan HE. Protein degradation in the hypertrophic heart. In: Lysosomes: their role in protein breakdown. Glaumann H, Ballard FJ. Ed. London, Academic, 1987.
- 74- Zimmer HG, Ibel H, Gerlach E. Significance of the hexose monophosphate shunt in experimentally induced cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol.* 1980; 7: 207-13.
- 75- Takahashi Y, Nakano S, Shimazaki Y, Kadoba K, Taniguchi K, Sano T, Nakada T, Tsuchitani Y, Miyamoto K, Matsuda H. Echocardiographic comparison of postoperative left ventricular contractile state between one and two-stage arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation.* 1991; 84 (5 Suppl.), III180-6.
- 76- White FC, Nakatani Y, Nimmo L, Bloor CM. Compensatory angiogenesis during progressive right ventricular hypertrophy. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1992; 4:51-68.

-
- 77- Kassab GS, Imoto K, White FC, Rider CA, Fung YC, Bloor CM. Coronary arterial tree remodeling in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol.* 1993; 265 (1 Pt 2): H366-75.
- 78- Le Bret E, Lupoglazoff JM, Borenstein N, Fromont G, Laborde F, Bachet J, Youhe P. Cardiac "fitness" training: an experimental comparative study of three methods of pulmonary artery banding for ventricular training. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 198-203.
- 79- Borenstein N, Jian Z, Fromont G, Bruneval P, Hekmati M, Behr L, Laborde F, Montarras D, Le Bret E. Noncultured cell transplantation in an ovine model of right ventricular preparation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1119-27.
- 80- Mavroudis C, Backer CL. Arterial switch after failed atrial baffle procedures for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69:851-7.
- 81- Boutin C, Wernovsky G, Sanders SP, Jonas RA, Castaneda AR, Colan SD. - Rapid two-stage arterial switch operation. Evaluation of left ventricular systolic mechanics late after an acute pressure overload stimulus in infancy. *Circulation.* 1994; 90:1294-303.