

GUSTAVO ANTONIO GUIMARÃES FÁVARO

**Análise da função ventricular direita em dois protocolos de
treinamento com bandagem ajustável do tronco pulmonar**

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

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Renato Samy Assad

**São Paulo
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada

Fávaro, Gustavo Antonio Guimarães

Análise da função ventricular direita em dois protocolos de treinamento com
bandagem ajustável do tronco pulmonar / Gustavo Antonio Guimarães Fávaro. --
São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de 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.Ecocardiograma sob estresse
7.Cabras

USP/FM/DBD-288/11

DEDICATÓRIA

*Esses momentos únicos, de trabalho e superação
Vividos entre textos, números e desafios diversos
Que me trouxeram pessoal e profissional evolução
Muito especiais para minha alma e pequeno universo
Dádiva do destino e fruto da exaustão
Dedico para minha família. Meu céu, meu mar, meu chão.*

*À Maria Isabel, alguém de seu ventre vim
Bem nascido, cuidado e amado
Esperança investiu em mim
Com esforço e prazer criado
À luz de Nossa Senhora
Sempre estava lá, minha mãe, a minha Senhora*

*Ao meu pai Albino, homem honrado e laborioso
Exemplo de vida e profissional
De braço forte e coração grandioso
A quem tenho admiração colossal
Agradecimentos que não podem ser determinados no papel
A seus ensinamentos sempre serei fiel*

*À minha Luana, linda mais que demais,
Quem permitiu a poesia ser lida e vivida
Quem não me abandona jamais
Minha esposa, amada, querida
Por cuidar, acompanhar, dedicar, sorrir
Amor difícil de definir, tão fácil de sentir*

*Aos meus meninos, Henrique e Otávio, meus amados filhos
Assim como para sua mãe, dedico minha vida
Meu tempo, meus pensamentos e sentimentos
Por vocês me mantereis sereno e na correta trilha
Que Deus sempre ilumine nossa família em união
Com retidão na razão e alegria no coração.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu adorado avô Valentim Fávaro, pelo carinho, amor e orgulho sempre demonstrados.

Às minhas queridas irmãs, Daniele, Flávia e Juliana, pela companhia, apoio e incentivo.

À minha saudosa tia Maria Beatriz Guimarães Costa, quem sempre me apoiou e motivou. Exemplo de pessoa dedicada e honrada, a qual incondicionalmente manteve seu sorriso, suas força e fé.

À minha afilhada Beatriz Missano e aos meus amados sobrinhos, João Pedro, Catharina, Thiago, Beatrice, Rafaela, Matheus, Camila, Bruno e Lucas, pela alegria em conviver e felicidade em ter.

À minha sogra Rosangela Lopes Cocheo e ao meu sogro Francesco Elio Ugo Cocheo, pela confiança e afeto sempre manifestados.

Ao Professor Renato Assad, pela orientação impecável, pela disponibilidade absoluta, pelo modelo de pesquisador e médico, pela amizade. Reitero minha admiração pelo esforço e vibração com que faz seu trabalho e orienta seus alunos.

À Dra. Maria Cristina D. Abduch, extraordinária especialista em ecocardiografia de animais, pela sua incondicional colaboração, altruísmo e dedicação. A quem devemos grande mérito nos resultados desse estudo.

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

Ao Professor José L. Andrade, querido professor, com quem tenho a honra de um formidável aprendizado e uma alegre convivência, pelo excepcional líder, agregador, atencioso, humilde e humano. Pelo auxílio e incentivo nessa caminhada.

Ao Professor José Eduardo Krieger, pelo grande cientista e pesquisador, pela preciosa ajuda na construção e elaboração do trabalho.

Ao Professor Luiz Felipe Pinho Moreira, pelos ensinamentos, pelas críticas oportunas e orientações, que realmente ampliam o conhecimento dos alunos e mostram a qualidade excepcional do profissional.

À Dra. Vera D. Aiello, pelo brilhantismo que ilumina todos a sua volta, pela humildade natural, disponibilidade habitual e ajuda neste trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Dra. Lilian M. Lopes, com quem tenho o privilégio da amizade e do convívio, pela excelência profissional e incansável dedicação. Pelo estímulo, confiança e amparo.

Ao Professor José A. F. Ramires, pela atenção dispensada e pelo descontraído e magistral curso na disciplina de Didática em Cardiologia.

À Dra. Samira Morhy, pela gentileza, jovialidade e compreensão na conturbada rotina de trabalho.

À Dra. Gláucia Tavares e Dr. Vitor Guerra, pela contribuição na minha formação, pela credibilidade e aprendizado que me proporcionaram.

Às funcionárias da pós-graduação do Instituto do Coração, Neusa, Juliana e Eva, pela afabilidade e eficiência com que fazem seu trabalho.

Aos funcionários do centro de cirurgia experimental do Instituto do Coração, pela dedicação conosco e com nosso estudo.

EPÍGRAFE

O maior prêmio por uma obra é tê-la feito.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	8
3 MÉTODO	10
3.1 Anestesia	11
3.2 Procedimento cirúrgico	12
3.3 Dispositivo de bandagem do tronco pulmonar	13
3.4 Protocolo de sobrecarga sistólica do VD	14
3.5 Avaliação Ecocardiográfica	16
3.6 Coleta do Material	19
3.7 Pesagem da massas cardíacas	19
3.8 Conteúdo de água	20
3.9 Análise Estatística	21
4 RESULTADOS	22
4.1 Medidas Hemodinâmicas	23
4.1.1 Pressão Arterial Sistêmica	23
4.1.2 Gradiente de Pressão VD/TP	24
4.1.3 Relação de pressões VD/Aorta	26
4.2 Achados Ecocardiográficos	29
4.2.1 Espessura do ventrículo direito	29
4.2.2 Espessura septal	31
4.2.3 Espessura do ventrículo esquerdo	32
4.2.4 Volume diastólico final do ventrículo direito	33
4.2.5 Avaliação funcional do ventrículo direito	35
4.2.5.1 Condição de repouso	35
4.2.5.2 Estresse farmacológico	39
4.3 Achados morfológicos	43
4.3.1 Pesagem das massas cardíacas	43
4.3.2 Conteúdo de água das massas cardíacas	44
5 DISCUSSÃO	45
5.1 Protocolo de sobrecarga sistólica convencional versus intermitente	47
5.2 Avaliação funcional do treinamento ventricular	49
5.3 Avaliação morfológica versus ecocardiográfica da hipertrofia	54
5.4 Implicações clínicas	55
5.5 Limitações do estudo	58
5.6 Perspectivas futuras	59
6 CONCLUSÕES	60
7 ANEXOS	62
8 REFERÊNCIAS	75

LISTA DE ABREVIATURAS

Ao	Aorta
BTP	Bandagem do tronco pulmonar
CA	Conteúdo de água
DDF	Diâmetro diastólico final
ECO	Ecocardiograma
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
g	Gramas
g/m ²	Gramas por metro quadrado
GC	Grupo Contínuo
GI	Grupo Intermitente
IPM	Índice de <i>Performance</i> Miocárdica
Kg	Kilogramas
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
ml	Mililitros
m/s	Metros por segundo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
Pi	Peso inicial
PPVE	Parede posterior do ventrículo esquerdo
Ps	Peso seco
SIV	Septo interventricular
TCIV	Tempo de contração isovolumétrica
TGA	Transposição das grandes artérias
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TE	Tempo de ejeção
TP	Tronco pulmonar
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VDF	Volume diastólico final
VSF	Volume sistólico final

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Peso dos animais dos grupos SHAM, Contínuo e Intermitente.....	11
Tabela 2.	Pressão Sistólica Sistêmica dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo cateter vascular.....	23
Tabela 3.	Gradientes de pressão sistólica entre o ventrículo direito e tronco pulmonar (em mmHg) nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, calculados através da diferença das medidas de pressões sistólicas dos cateteres vasculares.....	24
Tabela 4.	Relação de pressão sistólica entre o ventrículo direito e aorta nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, calculados através da razão das medidas de pressões sistólicas dos cateteres vasculares.....	27
Tabela 5.	Espessura do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	29
Tabela 6.	Espessura do septo interventricular dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	32
Tabela 7.	Espessura do ventrículo esquerdo nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo ecocardiograma.....	32
Tabela 8.	Volume diastólico final do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma.....	33
Tabela 9.	Fração de ejeção do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, na condição de repouso.....	35
Tabela 10.	Índice de <i>Performance</i> miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, ao longo do protocolo, na condição de repouso.....	38
Tabela 11.	Frequência cardíaca dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição basal, com e sem estresse farmacológico, com as respectivas doses de dobutamina atingidas em cada grupo.....	39
Tabela 12.	Frequência cardíaca dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição final, com e sem estresse farmacológico, com as respectivas doses de dobutamina atingidas em cada grupo.....	40
Tabela 13.	Fração de ejeção do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, na condição basal e final, em repouso e com estresse farmacológico (dobutamina).....	40
Tabela 14.	Índice de <i>Performance</i> miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, na condição basal e final, com e sem estresse farmacológico (dobutamina).....	41
Tabela 15.	Peso das massas cardíacas, indexados para o peso corporal dos animais.....	43
Tabela 16.	Conteúdo de água das massas cardíacas.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Dispositivo de bandagem ajustável do TP, produzido pela <i>SILIMED</i> (Rio de Janeiro).....	13
Figura 2.	Diagrama cronológico da coleta de dados do grupo Intermitente.....	16
Figura 3.	Técnica de Fulton para separar as massas cardíacas. Observa-se 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.....	20
Figura 4.	Evolução do gradiente pressórico sistólico entre o ventrículo direito e tronco pulmonar (mm Hg) nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente...	25
Figura 5.	Painel A: Padrões de sobrecarga sistólica dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente; Painel B: Áreas de sobrecarga sistólica dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	26
Figura 6.	Evolução da relação de pressões sistólicas entre o ventrículo direito e aorta nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	27
Figura 7.	A: Razão de pressões sistólicas entre VD e aorta dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente; B: Áreas da razão de pressões entre VD e aorta dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	28
Figura 8.	Espessura da parede livre do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	30
Figura 9.	Variação percentual da espessura da parede livre do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	31
Figura 10.	Variação percentual do volume diastólico do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	34
Figura 11.	Fração de ejeção do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição de repouso.....	36
Figura 12.	Variação percentual da FE do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição de repouso.....	37
Figura 13.	Índice de <i>Performance</i> miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, ao longo do protocolo, na condição de repouso.....	38
Figura 14.	Índice de <i>Performance</i> miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente. Painel A: Condição de repouso; Painel B: Condição de estresse farmacológico com dobutamina.....	42
Figura 15.	Massas do VD, Septo e VE (indexada para o peso corporal) nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente.....	43

RESUMO

Favaro GAG. *Análise da função ventricular direita em dois protocolos de treinamento com bandagem ajustável do tronco pulmonar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

A transposição das grandes artérias (TGA) com septo interventricular (SIV) íntegro tem como correção ideal a cirurgia de Jatene no período neonatal. Caso o paciente não seja operado nesse período, o ventrículo esquerdo pode-se tornar despreparado para sustentar a circulação sistêmica. O treinamento do ventrículo subpulmonar, através da bandagem do tronco pulmonar (TP), é uma opção terapêutica nestes casos, preparando para posterior correção definitiva. A hipótese da realização de uma bandagem pulmonar com estresse sistólico ajustável para treinar o ventrículo subpulmonar minimizaria as inadequações da bandagem convencional e aperfeiçoaria o preparo destes ventrículos. Estudos prévios desta linha de pesquisa não evidenciaram diferenças funcionais, na condição de repouso, entre os dois protocolos de preparo ventricular com sobrecarga contínua e intermitente. O objetivo do presente estudo foi o de analisar a função ventricular durante o processo de hipertrofia ventricular aguda e as repercussões na função sistólica e diastólica do ventrículo direito (VD), em condições de repouso e estresse farmacológico, em animais jovens, submetidos a dois protocolos de sobrecarga pressórica ajustável, sendo um de forma contínua e outro de forma intermitente. Foram utilizados 19 cabritos hígidos, com idade aproximada de 60 dias e pesos comparáveis, divididos em três grupos: Sham (n = 7, cirurgia controle), Contínuo (n = 6, sobrecarga sistólica contínua do VD), Intermitente (n = 6, 12 horas/dia de sobrecarga sistólica do VD). 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 do grupo Sham foram submetidos ao implante do dispositivo de bandagem, o qual foi mantido desinsuflado. Avaliações ecocardiográficas e hemodinâmicas foram feitas diariamente. A função cardíaca em repouso e sob o estresse farmacológico induzido por dobutamina foi analisada em dois momentos: basal e após 96 horas do início do protocolo de sobrecarga. Após 96 horas de estudo, os animais foram mortos para avaliação dos parâmetros morfológicos. Ao final do protocolo, foi observada uma diferença significativa da espessura do VD no grupo Intermitente ($+64,8\% \pm 23,37\%$), quando comparado ao grupo Contínuo ($+43,9\% \pm 19,26\%$; $p = 0,001$) e de ambos os grupos de estudo quando comparados ao grupo Sham ($p < 0,001$). Os grupos de estudo apresentaram dilatação do VD no início do protocolo (tempo zero, $p < 0,001$), quando comparados ao grupo Sham. Entretanto, apenas o grupo Contínuo manteve a dilatação significativa do VD ao longo do protocolo ($p < 0,006$). Foi observada piora da fração de ejeção nos dois grupos de estudo, logo após o início da sobrecarga sistólica do VD (momento zero e 24 horas; $p < 0,002$), recuperando-se posteriormente no final do protocolo. No entanto, o grupo Contínuo manteve a fração de ejeção rebaixada por mais tempo que o grupo Intermitente (72 horas versus 48 horas respectivamente, $p < 0,001$), apesar de estar dentro dos limites da normalidade. Na situação de repouso, o desempenho miocárdico do VD no grupo Contínuo foi significativamente pior que o do grupo Sham, após 72 horas e 96 horas de treinamento ventricular ($p < 0,039$). Sob estresse farmacológico, o grupo Contínuo apresentou piora dos índices não apenas em relação ao grupo Sham, como também em relação ao grupo Intermitente ($p < 0,01$). À análise morfológica, ambos os grupos de estudo apresentaram magnitude semelhante de aumentos das massas do VD, apesar do menor tempo de sobrecarga pressórica no grupo intermitente. Apesar de ambos os protocolos de sobrecarga sistólica do VD promoverem ganho de massa ventricular de magnitude semelhante, a sobrecarga sistólica intermitente foi superior no sentido de preservar o desempenho miocárdico do VD em cabritos.

Descritores: Ventrículos cardíacos/fisiopatologia; Hipertrofia/fisiopatologia; Hipertrofia ventricular direita; Transposição dos grandes vasos/cirurgia; Procedimentos cirúrgicos cardíacos/métodos; Ecocardiograma sob estresse; Cabras

SUMMARY

Favaro GAG. *Assessment of right ventricular function in two training protocols with adjustable pulmonary banding* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

The ideal surgical treatment of transposition of the great arteries is the Jatene operation during the neonatal period. If the neonate remains untreated for several reasons, the left ventricle may become unprepared to sustain systemic circulation. The preparation of the subpulmonary ventricle by pulmonary trunk (PT) banding is an option for the 2-stage Jatene operation. The hypothesis of PT banding with an adjustable device to retrain the subpulmonary ventricle could minimize the inadequacies of conventional banding and improve the preparation of those ventricles. Previous studies have shown no differences on systolic function between two different protocols of subpulmonary ventricle retraining, during resting condition. The aim of the present study was to assess ventricular function during two protocols of PT banding and the impact on systolic and diastolic function of the right ventricle (RV), at rest and under pharmacological stress. Nineteen healthy young goats, aged approximately 60 days and with comparable weights, were divided into three groups: Sham (n = 7, surgery control with no systolic overload), Continuous (n = 6, 96 hours of continuous RV systolic overload), Intermittent (n = 6, four 12-hour periods of systolic overload paired with a 12-hour resting period). before and after systolic overload every day postoperatively.

Cardiac function at rest and under pharmacological stress induced by dobutamine was assessed on two occasions: baseline and after 96 hours. After 96-hour study period, all the animals were euthanized for morphologic assessment. There was a significant increase in RV free wall thickness of the Intermittent Group ($+64.8\% \pm 23.37\%$) at the end of the protocol, when compared to Continuous Group ($+43.9\% \pm 19.26\%$, $p = 0.015$). Both study groups presented a dilated RV after starting systolic overload (time zero, $p < 0.001$), as compared to Sham group. However, only Continuous group remained with significant RV dilation throughout the protocol ($p < 0.006$). Worsening of RV ejection fraction was observed in the two study groups after beginning systolic overload as well (time zero and 24 hours, $p < 0.002$), with recovery to normal levels at the end of the protocol. Nevertheless, RV ejection fraction of the Continuous Group remained lower than Intermittent Group for a longer period (72 hours versus 48 hours, $p < 0.001$). At rest, RV myocardial performance of the Continuous Group was significantly worse than Sham Group, after 72 hours and 96 hours of protocol ($p < 0.039$). Under dobutamine stress, Continuous Group presented worsening myocardial performance indexes, as compared to both Intermittent and Sham Group ($p < 0.01$). Regarding morphological analysis, both study groups presented an increased RV mass of similar magnitude, despite less exposure of Intermittent Group to pressure overload. Although both protocols of RV systolic overload had induced similar RV mass gain, intermittent systolic overload was more efficient in preserving RV myocardial performance in goats.

Descriptors: Heart ventricles/physiopathology; Hypertrophy/physiopathology; Hypertrophy, right ventricular; Transposition of great vessels/surgery; Cardiac surgical procedures/methods; Echocardiography, stress; Goats.

1 INTRODUÇÃO

A transposição das grandes artérias (TGA) é a cardiopatia congênita cianogênica mais freqüente, ocorrendo em cerca de um a dois neonatos para cada 5.000 nascidos vivos¹.

Com a diminuição progressiva da resistência vascular pulmonar, após o nascimento, a evolução clínica do neonato com TGA depende das lesões associadas, sendo o tratamento clínico e cirúrgico individualizado.

Nos casos de TGA com septo interventricular (SIV) íntegro, a cirurgia de Jatene^{2,3,4} deve ser realizada no período neonatal, quando o ventrículo esquerdo (VE) ainda é capaz de suportar a pressão sistêmica no pós-operatório^{5,6,7,8,9}.

Após o nascimento, há uma diminuição progressiva na capacidade do VE em suportar a resistência sistêmica, sendo crítica após duas a três semanas de vida. Isso ocorre porque o VE, em posição sistêmica, tem uma geometria elipsóide em seu eixo longitudinal e uma geometria circular no eixo transversal. Esta configuração minimiza a tensão da parede ventricular e, funcionalmente, agrega o SIV ao VE. Desta maneira, o ventrículo consegue manter um alto débito cardíaco mesmo com pequenas amplitudes de movimentação das paredes. No caso do VE conectado à circulação pulmonar, devido à baixa pós-carga ventricular, o septo perde sua forma e movimentação regulares, e, por conseguinte, o VE perde sua geometria e função normais.

A integridade funcional do VE na TGA com SIV íntegro dependerá da patência do canal arterial, do grau de resistência vascular pulmonar, do tamanho da comunicação interatrial e também da presença ou ausência de obstrução na via de saída.

Condições clínicas do neonato que contra-indiquem a cirurgia como sepse, insuficiência renal, insuficiência hepática, enterocolite necrotizante, coagulopatia, demora no diagnóstico definitivo e a distância de centros especializados em Cardiologia Pediátrica

são os principais motivos de adiamento na conduta cirúrgica. São esses os pacientes candidatos ao treinamento do ventrículo esquerdo, através da cirurgia de bandagem do tronco pulmonar (BTP), para posterior correção anatômica definitiva.

A primeira descrição de BTP foi publicada por Mülleller e Dammann¹⁰, em 1952, com o intuito de diminuir o hiperfluxo pulmonar causado, geralmente, por cardiopatias congênitas com fluxo das câmaras esquerdas para as direitas como comunicações interventriculares múltiplas, defeitos do septo atrioventricular e corações com fisiologia univentricular. No final da década de 70, dois anos após o relato da técnica de Jatene, o conceito de treinamento ventricular foi introduzido por Yacoub¹¹. Foi publicado um caso de TGA com SIV íntegro, no qual foi realizada BTP associada a anastomose sistêmico-pulmonar para preparo do VE, ampliando assim, as indicações para correção anatômica. Posteriormente o conceito de treinamento rápido do VE, baseado em estudos da Biologia molecular do miócito cardíaco^{12,13,14,15,16}, foi introduzido por Jonas et al.¹⁷. O grupo de Boston demonstrou que a cirurgia de bandagem pulmonar, associada a uma conexão sistêmico-pulmonar, induziria a uma hipertrofia adequada do VE em um período médio de nove dias. Esses autores obtiveram bons resultados iniciais, porém, não reprodutíveis em outros centros, devido a uma alta morbi-mortalidade¹⁸.

Com o contínuo avanço na técnica cirúrgica e no suporte clínico, atualmente, o preparo ventricular é utilizado em vários centros especializados, como opção nos casos de TGA com SIV íntegro de indicação cirúrgica tardia. No entanto, a técnica convencional de treinamento do ventrículo esquerdo, com bandagem fixa do tronco pulmonar (TP), ainda apresenta uma significativa morbi-mortalidade, relacionada principalmente à sobrecarga aguda e constante de pressão. Além disto, o aparecimento de complicações tardias podem

estar relacionadas a uma hipertrofia menos efetiva e, portanto, prejudicial ao desempenho ventricular. Outra desvantagem dessa técnica é a possibilidade de reintervenção no caso de ajuste inadequado da bandagem (bandagem “frouxa”).

No acompanhamento dos pacientes submetidos ao treinamento e, posteriormente, à cirurgia de Jatene, observou-se disfunção ventricular esquerda tardia, contrastando com uma função ventricular normal nos pacientes operados no primeiro mês de vida, sem a necessidade do preparo rápido do VE¹⁹. Ademais, estudos prévios demonstraram que a hipertrofia induzida por sobrecarga pressórica aguda pode levar a focos de necrose celular no miocárdio hipertrofiado^{20,21,22}, evoluindo desse modo para um pior desempenho ventricular de forma precoce ou tardia²³.

Estudos experimentais prévios do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo analisaram a hipertrofia do ventrículo subpulmonar induzida por sobrecarga sistólica gradual através de cateter balão e/ou manguito hidráulico^{24,25,26,27,28,29,30,31}. Foi demonstrado nessa linha de pesquisa que é possível equalizar as massas ventriculares direita e esquerda em apenas 96 horas de sobrecarga sistólica do ventrículo direito (VD). Realizou-se ainda um protocolo com bandagem intermitente do TP, onde períodos de sobrecarga sistólica foram alternados com períodos de descanso, procurando aprimorar o processo de hipertrofia ventricular rápida. Esse protocolo intermitente proporcionaria melhores condições de perfusão subendocárdica durante os períodos de descanso, com transporte de oxigênio ideal e um processo hipertrófico mais fisiológico, similar ao observado no miocárdio de atletas que realizam exercícios com sobrecarga sistólica^{32,33,34}. Foi demonstrado que o protocolo intermitente promoveu maior hipertrofia ventricular, mesmo com uma menor sobrecarga sistólica. No

entanto, não se observou diferenças funcionais pela análise ecocardiográfica entre os dois protocolos de sobrecarga sistólica (Contínuo e Intermitente).

Não obstante, nas diversas publicações prévias, a avaliação ecocardiográfica realizada apresentou limitações importantes, principalmente pelas inferências geométricas assumidas para o cálculo da fração de ejeção. A estimativa da função sistólica do VD foi realizada através do método de Simpson modificado, o qual, apesar de ser usado para quantificar a fração de ejeção desta câmara, não apresenta boa acurácia³⁵. Visto que os métodos ecocardiográficos volumétricos de avaliação da função sistólica não são ideais para a análise do VD, devido à sua geometria normalmente assimétrica, sua grande relação área/volume e a separação entre suas vias de entrada e saída, torna-se, portanto, extremamente impreciso estimar sua função em apenas um plano bidimensional. Além do mais, também deve ser considerado que, nesses estudos, o desempenho sistólico do VD foi obtido somente em repouso.

Portanto, uma análise ecocardiográfica mais profunda do desempenho ventricular faz-se necessária, não somente em repouso, mas também durante o estresse farmacológico, na tentativa de se evidenciar mais claramente se há um protocolo superior de treinamento ventricular. Atualmente, o ecocardiograma sob estresse medicamentoso desempenha papel central na estratificação de risco, prognóstico e avaliação da viabilidade miocárdica na doença arterial coronariana. Tem como objetivo a identificação de alterações no espessamento da parede parietal, que pode apresentar distúrbios como hipocinesia, acinesia ou discinesia. Estes distúrbios na cinética ventricular são um evento precoce na isquemia miocárdica, ao contrário de alterações clínicas ou eletrocardiográficas, que são tardias. Portanto, a administração de dobutamina visa aumentar o consumo de oxigênio miocárdico

para facilitar a detecção de sinais de isquemia, os quais poderiam passar despercebidos por outras modalidades ecocardiográficas em repouso.

Entre os atuais métodos de avaliação quantitativa da função ventricular, o Índice de *Performance* Miocárdica (IPM), também chamado de índice de desempenho miocárdico ou índice de Tei, seria o método de se analisar de maneira mais fidedigna as repercussões funcionais no processo de hipertrofia aguda do ventrículo direito, submetido à bandagem ajustável do TP. Sua grande vantagem em relação aos outros métodos é que seu cálculo não depende da geometria ventricular e é facilmente obtido, mesmo em animais com janela ecocardiográfica limitada, o que ocorre nos animais de experimentação desta linha de pesquisa. Além do mais, o IPM não tem interferência significativa com variações da pressão sanguínea, frequências cardíacas altas e aumento da pós carga^{36,37,38}, situações que certamente ocorreriam nos animais durante o estudo, pela bandagem pulmonar e pelo estresse farmacológico. Sua especial característica, que também apura este protocolo, é a de analisar a função global cardíaca, tanto sistólica como diastólica, essa última não analisada em nenhum estudo anterior desta linha de pesquisa. Ademais, estudos já validaram o IPM como um indicador sensível da função ventricular em crianças, tanto em repouso³⁹ quanto sob estresse farmacológico⁴⁰.

Este índice baseia-se, exclusivamente, na análise espectral ao Doppler, consistindo na soma do tempo de contração isovolumétrica (TCIV) com o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), divididos pelo tempo de ejeção (TE). Consideramos como valores de referência, para o limite superior da normalidade em indivíduos adultos, 0,45 para o VE e 0,47 para o VD. Em crianças, são tidos como limite normal os valores de 0,32 para o VE e 0,27 para o VD^{41,42,43,44}.

O IPM pode, portanto, ser de fundamental importância para a análise e comparação mais fidedigna entre os grupos de estudo, como um novo parâmetro da função cardíaca em repouso e sob o estresse farmacológico e sua evolução durante o processo de hipertrofia aguda. Assim, analisando o desempenho sistólico e diastólico do ventrículo treinado, uma maior acurácia para a detecção de distúrbios precoces na função cardíaca poderá ser obtida.

Do mesmo modo, o aprofundamento da avaliação ecocardiográfica poderá permitir o estabelecimento de um marcador para identificar a possibilidade de falência ventricular tardia, nos pacientes submetidos à cirurgia de Jatene em dois estágios.

Nesse contexto, este estudo experimental poderá esclarecer alguns questionamentos a respeito da avaliação funcional da hipertrofia ventricular aguda, na perspectiva de um processo hipertrófico artificialmente induzido, com melhor preservação da função ventricular.

2 OBJETIVO

Analisar e comparar a função ventricular global, sistólica e diastólica, em repouso e sob estresse farmacológico, no processo de hipertrofia aguda do ventrículo direito, através de medidas ecocardiográficas, em dois protocolos de treinamento ventricular com bandagem ajustável do tronco pulmonar.

3 MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com as normas de uso de animais em ensino e pesquisa da COFIPA (Comissão de Fiscalização de Pesquisa Animal). Foram utilizados 19 cabritos hígidos, com idade aproximada de 60 dias, divididos em três grupos: Sham - cirurgia controle (n = 7), Contínuo (GC, n = 6, sobrecarga sistólica contínua do VD), Intermitente (GI, n = 6, 12 horas por dia de sobrecarga sistólica intermitente do VD). As médias dos pesos corporais de cada grupo estão relacionadas na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 1. Peso dos animais dos grupos SHAM, Contínuo e Intermitente

Sham n=7	Contínuo n=6	Intermitente n=6	Valor de p
12,00 ± 2,65	11,27 ± 3,20	11,98 ± 1,07	0,84

Valores (Kg) = média ± desvio padrão

Foi realizada avaliação pré-operatória na entrada do biotério. Os animais foram examinados pelo veterinário para afastar doenças pré-existentes, sendo todos os animais deste estudo aprovados.

3.1 Anestesia

Os animais permaneceram 24 horas em jejum antes da cirurgia. A indução anestésica foi feita com quetamina (20 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 pentobarbital sódico (nembutal, 5-10 mg/Kg, via intravenosa) e intubado. A ventilação mecânica (Harvard 708, South Natick, MA, E.U.A.) foi mantida com fração inspirada de oxigênio de 100% e volume corrente 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 (1 mg/kg endovenoso). Todos os animais receberam antibioticoterapia (cefazolina 500 mg e gentamicina 40 mg por via intramuscular), iniciada imediatamente antes da cirurgia e mantida até o final 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 fim do protocolo.

3.2 Procedimento cirúrgico

Foi realizada toracotomia lateral esquerda no 4º espaço intercostal. O pulmão foi afastado para abertura ampla do saco pericárdico. Uma exposição adequada da via de saída do VD, bem como do TP e da aorta torácica descendente foi então obtida. Neste momento, foram implantados três cateteres (intracath 17G) previamente heparinizados no VD, TP e aorta torácica descendente (Ao). Os cateteres foram fixados com suturas em bolsa de prolipropilene 5-0 e exteriorizados através da parede torácica, próximos à coluna vertebral, onde também foram fixados à pele com fio de algodão 3-0. Em seguida, estes cateteres

foram testados (permeabilidade e curvas de pressão) e mantidos heparinizados. As pressões, proximal e distal ao dispositivo de bandagem ajustável do TP, bem como a pressão arterial sistêmica, foram medidas através de sistema de software ACQ Knowledge 3.01 (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, EUA).

3.3 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 (SILIMED - Silicone e Instrumental Médico-Cirúrgico e Hospitalar Ltda., Rio de Janeiro, RJ), conforme publicado anteriormente (Figura 1)²⁵⁻³⁴.



Figura 1. Dispositivo de bandagem ajustável do TP, produzido pela *SILIMED* (Rio de Janeiro)

O dispositivo é feito de silicone de grau médico, constituído por três partes: anel de bandagem, tubo extensor e botão de insuflação. O anel de bandagem é um manguito hidráulico em forma de C, posicionado imediatamente acima da valva pulmonar e fixado na adventícia do TP para se evitar a migração do mesmo.

O botão de insuflação autosselante é implantado no subcutâneo do animal para permitir o ajuste do diâmetro do anel de bandagem por via percutânea. Após o implante do dispositivo, a cavidade pleural esquerda foi drenada em selo d'água. As costelas foram aproximadas e as partes moles suturadas por planos. A recuperação anestésica completa do animal foi obtida no biotério, em maca especial para quadrúpedes. Após cerca de seis horas de pós-operatório imediato, o dreno de tórax foi removido, com a constatação de drenagem mínima, ausência de fístula bronco-pleural e boa expansibilidade pulmonar.

3.4 Protocolo de sobrecarga sistólica do VD

O treinamento do VD foi iniciado após recuperação plena da cirurgia (72 horas de convalescença). Com o animal consciente e imobilizado na maca especial, procedeu-se à leitura das pressões basais do VD, TP e Ao, com o dispositivo completamente desinsuflado. Após a leitura das pressões basais, foi iniciada 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 no VD de aproximadamente 70% da pressão sistólica sistêmica, desde que não provocasse uma queda superior a 10% na mesma. 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 foi realizada diariamente nos dois grupos de estudo. O volume de água do dispositivo foi medido e comparado com o do dia anterior para avaliar possível perda do mesmo. As medidas das pressões na Ao, VD e TP foram tomadas diariamente nos três grupos. O gradiente de pressão entre o VD e o TP foi calculado através da subtração de suas pressões sistólicas.

GRUPO CONTÍNUO: Os animais permaneceram em sobrecarga sistólica contínua do VD por um período de 96 horas, com insuflações a cada 24 horas e leitura das pressões antes e após as insuflações.

GRUPO INTERMITENTE: Foram tomadas quatro medidas de pressões a cada período de 12 horas, ou seja, na manhã de cada dia do protocolo, as pressões foram medidas antes de se insuflar o dispositivo de bandagem (1ª medida). Imediatamente a seguir, insufla-se o dispositivo até obter uma relação de pressões sistólicas VD/aorta de 70% (2ª medida). Após 12 horas (período noturno), as pressões deixadas pela manhã foram novamente medidas (3ª medida) para avaliar a manutenção da sobrecarga sistólica durante as 12 horas de treinamento. O dispositivo foi então desinsuflado para permitir 12 horas de descanso. As pressões foram tomadas imediatamente após ser retirada a sobrecarga sistólica do VD (4ª medida). Todas as medidas do Grupo Intermitente foram tomadas para se demonstrar o caráter intermitente da sobrecarga sistólica deste grupo. Portanto, 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. Após 96 horas de protocolo, foram tomadas medidas

pressóricas finais. A Figura 2 ilustra o diagrama cronológico da coleta de dados do grupo Intermitente.

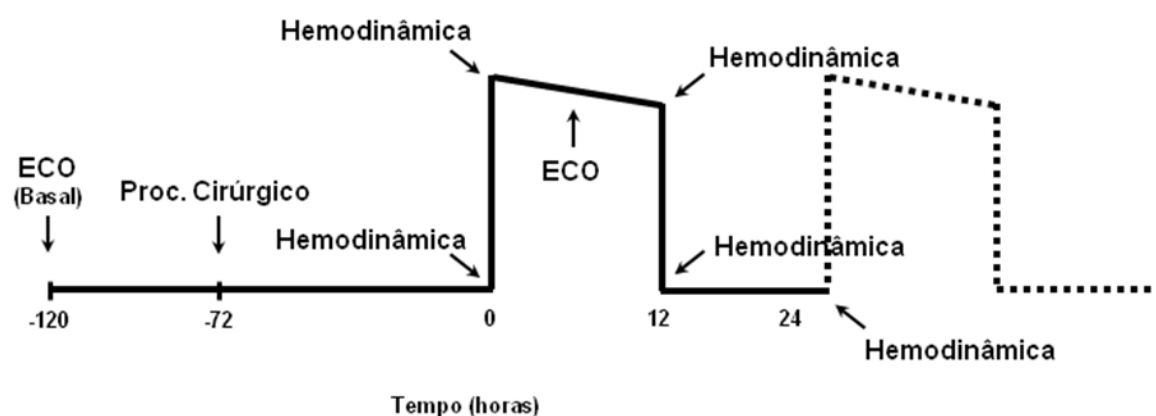


Figura 2. Diagrama cronológico da coleta de dados do grupo Intermitente

GRUPO SHAM: Os animais deste grupo foram submetidos ao implante do dispositivo de bandagem ajustável no TP e cateteres de monitorização hemodinâmica, conforme previamente relatado. Foram tomadas medidas hemodinâmicas e ecocardiográficas diariamente, porém, com o dispositivo de bandagem ajustável vazio até o fim do período de estudo.

3.5 Avaliação ecocardiográfica

Todos os animais dos grupos de estudo foram submetidos à avaliação ecocardiográfica pelo mesmo observador, previamente ao início do protocolo, assim como

diariamente após o procedimento cirúrgico, para avaliar o processo de hipertrofia do VD de ambos os grupos estimulados com sobrecarga sistólica. Os animais do grupo Sham foram também avaliados no pré-operatório e diariamente durante as 96 horas de pós-operatório, antes de serem mortos. A aquisição de imagens foi obtida com o animal sob sedação superficial (quetamina 20 mg/kg, intramuscular), monitorados com eletrocardiograma, utilizando-se transdutores multifrequenciais (7,5 MHz e 2,5 MHz, Acuson Cypress, Siemens, Erlagen, Alemanha).

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina foi realizado em dois momentos: basal, antes do procedimento cirúrgico, e ao final do protocolo de sobrecarga de cada grupo de estudo. Os animais do grupo SHAM foram avaliados da mesma forma, antes da cirurgia e no fim do protocolo. No estresse farmacológico, foram administradas doses crescentes do inotrópico em intervalos sucessivos de 3 minutos, a partir de 5 µg/kg/min e, posteriormente, 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min, até que a frequência cardíaca atingisse um valor 70% acima da frequência basal⁴⁵. Quando a frequência cardíaca alvo foi atingida, os parâmetros ecocardiográficos foram então anotados (IPM e a fração de ejeção do VD). Caso a mesma não fosse atingida, os parâmetros eram analisados da mesma forma ao final do protocolo de estresse, ou seja, com a dose máxima de 40 µg/kg/min.

As espessuras do SIV e da parede posterior do VE (PPVE) foram mensuradas ao ecocardiograma bidimensional, na condição de repouso, no final da diástole, através do plano paraesternal longitudinal na altura das cúspides da valva mitral.

Devido à dificuldade para a obtenção do plano apical quatro câmaras nestes animais, pelo fato de terem o tórax em quilha, o mesmo foi substituído pelo plano

longitudinal quatro câmaras, obtido a partir do hemitórax direito, na altura do terceiro espaço intercostal.

Nesses dois planos ecocardiográficos utilizados, foi mensurada a espessura da parede livre do ventrículo direito, na região onde seus limites foram mais facilmente visibilizados. Posteriormente, foi obtida a média aritmética desses valores. Também no corte longitudinal quatro câmaras, foram mensurados o diâmetro diastólico final (DDF) e os volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do VD pelo método de Simpson modificado, sendo que, a partir deste último, foi obtido o cálculo da fração de ejeção do VD (FEVD), segundo a fórmula:

$$\text{FEVD} = \frac{\text{VDFVD} - \text{VSFVD}}{\text{VDFVD}}$$

Foram considerados normais valores de FEVD iguais ou acima de 55%.

O índice de desempenho miocárdico do VD (IPM_{VD}) foi calculado pelo Doppler convencional durante o repouso e o estresse, segundo a fórmula:

$$\text{IPM}_{\text{VD}} = \frac{\text{TCIV} + \text{TRIV}}{\text{TE}}$$

Onde “TCIV” representa o tempo de contração isovolumétrica, “TRIV”, o tempo de relaxamento isovolumétrico e “TE”, o tempo de ejeção. Os valores foram obtidos no corte longitudinal quatro câmaras, posicionando o volume da amostra no centro do anel valvar tricúspide e medindo o intervalo de tempo entre o início do fechamento valvar até o início da próxima diástole (**tempo a**). O tempo de ejeção do VD foi calculado com o volume da amostra localizado na via de saída desta câmara (**tempo b**), pelo corte paraesternal eixo curto. Subtraindo-se o tempo a pelo de b, obtém-se TCIV + TRIV. Este valor foi então dividido pelo TE, adquirindo-se o IPM_{VD} .

3.6 Coleta de material

Após o encerramento do protocolo, os animais foram mortos para ressecção do coração. Antes da indução anestésica, foram medidas as pressões do VD, TP e Ao. Após anestesia geral com quetamina (30 mg/Kg, intramuscular) e nembital (15 mg/Kg, endovenoso), procedeu-se intubação. Realizada toracotomia esquerda sobre a incisão prévia para exposição do coração. Foram realizadas lises de bridas e dissecação das veias cavas superior, inferior e grandes artérias. Após aprofundamento do plano anestésico, foi administrada heparina (50 mg EV) e cloreto de potássio até causar parada cardíaca. Posteriormente, o coração foi então ressecado.

3.7 Pesagem das massas cardíacas

Após a remoção do coração, a gordura epicárdica foi cuidadosamente ressecada e as paredes ventriculares e septal separadas, de acordo com a técnica de Fulton et al.⁴⁶ A Ao e o TP foram ressecados no plano das valvas semilunares. Os átrios foram ressecados, juntamente com as valvas atrioventriculares, e identificados. A parede livre do VD foi separada do SIV, cortando-a paralelo ao trajeto das artérias interventricular anterior e posterior (Figura 3). O mesmo procedimento foi realizado para separação da parede livre do VE da parede septal. A seguir, o VD, VE e septo interventricular 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 e Cole⁴⁷. 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.

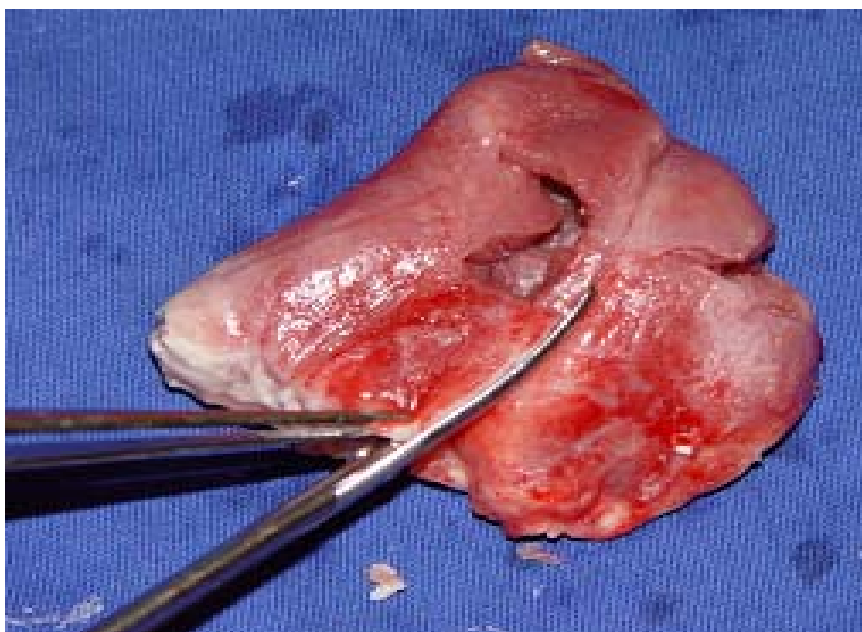


Figura 3. Técnica de Fulton para separar as massas cardíacas. Observa-se na peça, já sem os átrios, o corte guiado pela artéria Interventricular anterior, rente ao septo interventricular, para separá-lo do ventrículo direito. Este procedimento é repetido do lado esquerdo para separar o ventrículo esquerdo do septo interventricular

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 (**Pi**) de cada amostra foi obtido. As amostras foram então acondicionadas em frascos apropriados, fechados com papel filtro e devidamente identificados, então colocados na estufa (temperatura: 55-60° C). Após 72

horas de desidratação, cada amostra foi novamente pesada para se obter o peso seco (**Ps**). O percentual do conteúdo de água foi então obtido através da seguinte fórmula, assumindo que a distribuição de água foi homogênea no septo e nos ventrículos: $CA (\%) = 100 - (Ps \times Pi^{-1} \times 100)$

O conteúdo de água das massas musculares cardíacas dos grupos contínuo e intermitente foi comparado ao do grupo SHAM, com o objetivo de se esclarecer se a variação de peso do VD dos grupos de estudo foi associado à 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 médias de variáveis como espessura do músculo cardíaco do VD, IPM_{VD} , volumes, diâmetros, fração de ejeção do VD, razão VD/Ao, gradiente de pressão VD/TP e pressão sistólica da aorta foram comparadas entre os grupos e ao longo do protocolo por meio de Análise de Variância (ANOVA) de dois fatores, seguida 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). A comparação das áreas sob as curvas foi realizada por meio de teste “t” de Student para dados não pareados. Os valores foram 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 SigmaStat v.3.11.0 (Systat Software, Inc.).

4 RESULTADOS

Em todos os animais, tanto o procedimento cirúrgico, quanto o protocolo de sobrecarga sistólica, foram isentos de maiores complicações ou óbito. Não foi observada qualquer falha do dispositivo de bandagem ajustável do tronco pulmonar nos animais dos grupos de estudo. Houve uma perda diária mínima do volume injetado no dispositivo durante o período de estudo. Para se atingir os parâmetros preconizados de sobrecarga sistólica do VD, um volume progressivamente maior foi injetado no dispositivo de bandagem, ao longo do protocolo.

4.1 Medidas hemodinâmicas

4.1.1 Pressão arterial sistêmica

A hemodinâmica sistêmica não foi afetada pelo protocolo de sobrecarga sistólica do VD, conforme apresentado na Tabela 2. A Análise de Variância de dois fatores não evidenciou diferenças das pressões arteriais sistólicas sistêmicas entre os grupos (fator grupo, $p = 0,09$) nem em relação ao fator tempo ($p = 0,229$).

Tabela 2. Pressão Sistólica Sistêmica dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo cateter vascular

Tempo (horas)	Pressão sistólica sistêmica (mm Hg)		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
0	106,29 ± 14,22	113,33 ± 14,56	114,00 ± 9,49
24	99,00 ± 8,94	106,33 ± 11,78	108,67 ± 10,54
48	100,14 ± 13,33	104,17 ± 12,40	107,50 ± 11,26
72	93,29 ± 14,44	104,00 ± 12,84	107,00 ± 14,97
96	108,67 ± 19,25	110,67 ± 22,70	104,50 ± 8,41

Valores = média ± desvio padrão; Medidas: mmHg

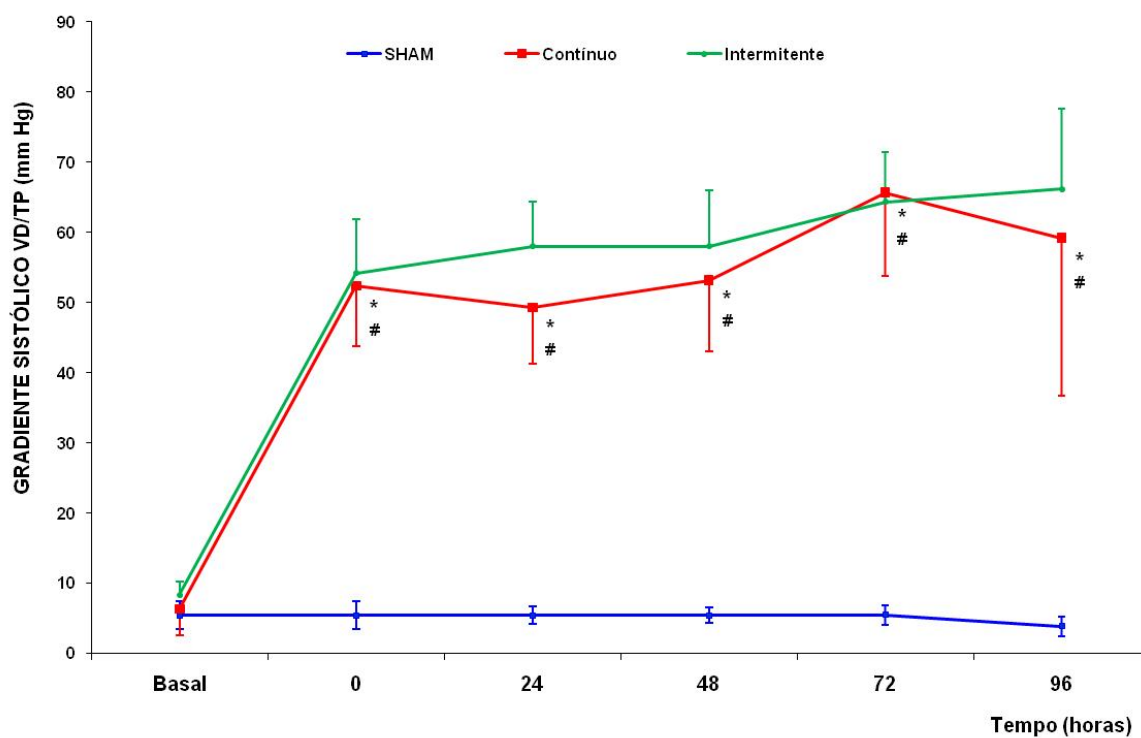
4.1.2 Gradiente de pressão VD/TP

A Tabela 3 mostra a variação do gradiente de pressão VD/TP nos três grupos para cada momento observado (0, 24, 48, 72 e 96 horas). A Análise de Variância de dois fatores mostrou diferenças entre os grupos submetidos à sobrecarga sistólica do VD (Contínuo e Intermitente) em relação ao grupo Sham ($p < 0,001$) e ao longo do tempo ($p < 0,001$). Houve também interação significativa entre os grupos e o fator tempo ($p < 0,001$). Todos os gradientes VD/TP, gerados nos grupos Contínuo e Intermitente, foram maiores que os do grupo Sham, a partir do início da sobrecarga sistólica do VD (0 hora) até o final do protocolo ($p < 0,001$). A figura 4 mostra a representação gráfica dos dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Gradientes de pressão sistólica entre o ventrículo direito e tronco pulmonar (em mmHg) nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, calculados através da diferença das medidas de pressões sistólicas dos cateteres vasculares

Tempo (horas)	Gradiente VD/TP (mmHg)		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Basal	5,43 ± 1,99	6,33 ± 3,78	8,33 ± 1,86
0	5,43 ± 1,99	52,40 ± 8,65*#	54,17 ± 7,73*#
24	5,43 ± 1,27	49,33 ± 8,02*#	58,00 ± 6,32*#
48	5,43 ± 1,13	53,17 ± 10,07*#	58,00 ± 7,92*#
72	5,50 ± 1,38	65,67 ± 11,86*#	64,33 ± 7,09*#
96	3,83 ± 1,33	59,20 ± 22,42*#	66,20 ± 11,37*#

Valores (mm Hg) = média ± desvio padrão; * $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante Basal; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.

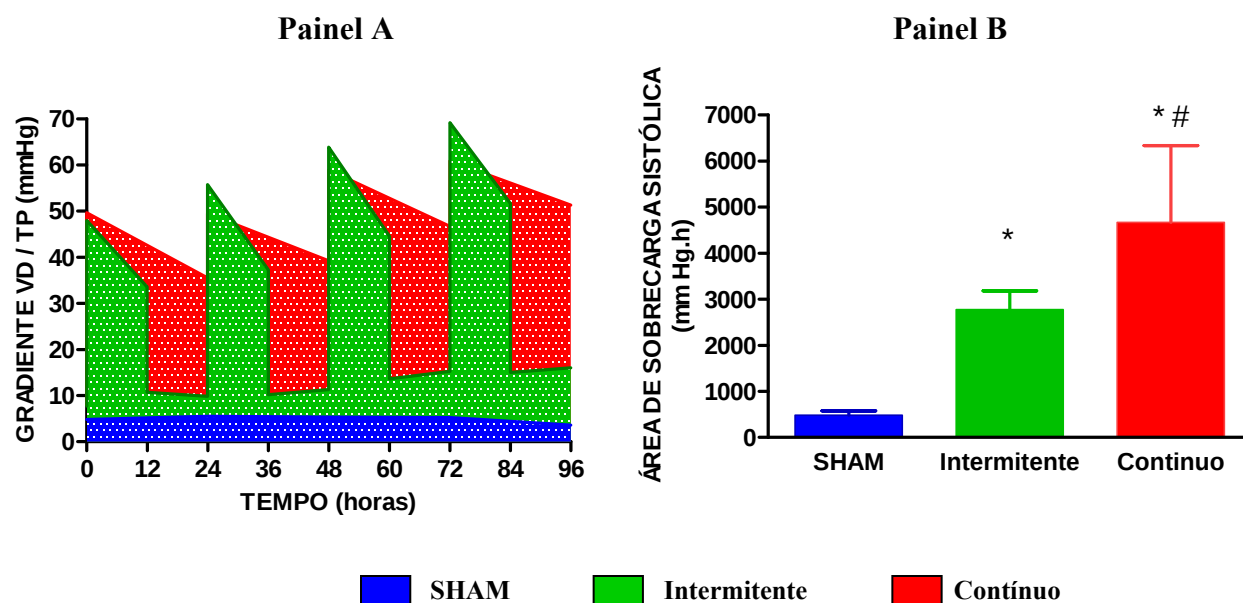


* $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante Basal; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.

Figura 4. Evolução do gradiente pressórico sistólico entre o ventrículo direito e tronco pulmonar (mm Hg) nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

O painel A da Figura 5 mostra o padrão de sobrecarga sistólica (gradiente VD/TP) dos três grupos (Sham, Contínuo e Intermitente). Nota-se que o grupo Intermitente apresenta picos de gradientes sistólicos entre o ventrículo direito e o tronco pulmonar de 12 horas, intercalados com períodos de descanso de 12 horas, correspondentes aos gradientes sistólicos próximos àqueles do grupo Sham. A partir das variações do gradiente VD/TP ao longo do período de estudo, foram calculadas as áreas sob a curva, como meio de se quantificar a sobrecarga sistólica imposta ao VD de cada grupo. No painel B da Figura 6, observa-se um aumento significativo desta área nos grupos de sobrecarga sistólica contínua

e intermitente ($p < 0,05$), quando comparados ao grupo Sham, sendo este aumento superior no grupo Contínuo em relação ao grupo Intermitente ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Sham; # $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Intermitente; (Limite de confiança: 95%)

Figura 5. Painel A: Padrões de sobrecarga sistólica dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente; **Painel B:** Áreas de sobrecarga sistólica dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

4.1.3 Relação de pressões entre Ventrículo direito e Aorta

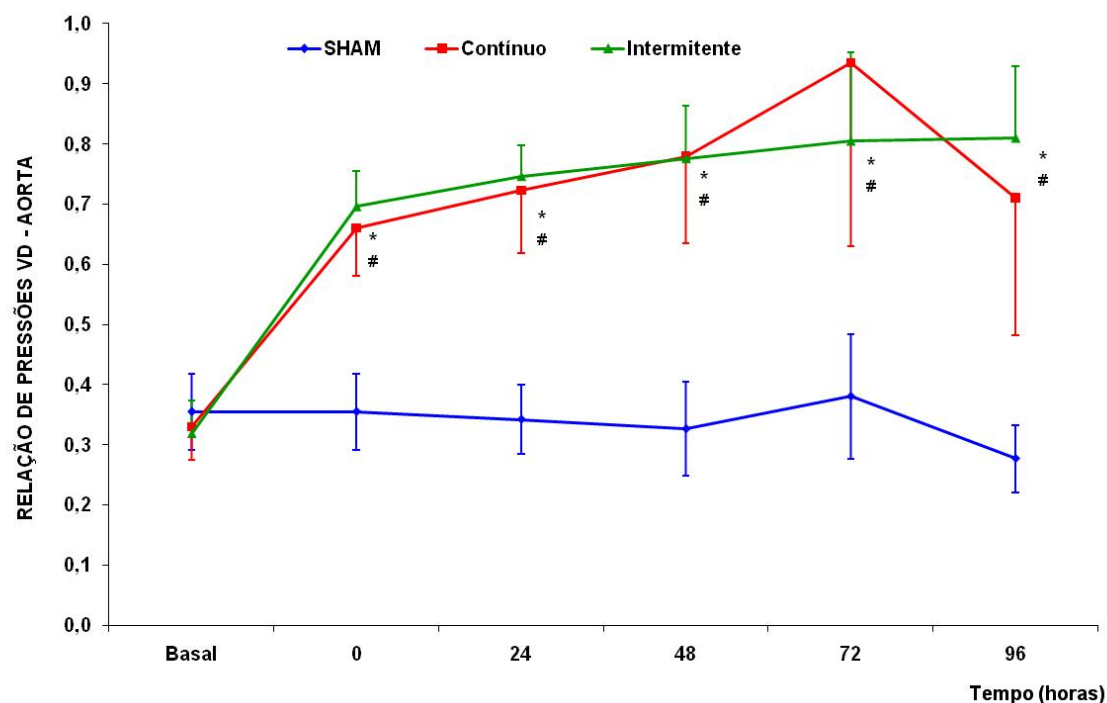
A relação de pressões VD/aorta dos grupos Sham e de sobrecarga sistólica do VD está demonstrada na Tabela 4 e na Figura 6. Paralelamente ao gradiente VD/TP, foi observado também um aumento da relação VD/aorta a partir do início do protocolo (0 hora) nos grupos Contínuo e Intermitente, quando comparados aos seus respectivos valores basais ($p < 0,001$) e aos respectivos valores do grupo Sham ($p < 0,001$). Também foram

observadas diferenças entre os grupos ($p < 0,001$) e ao longo do tempo ($p < 0,001$), além da interação significativa entre os grupos e o fator tempo ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Relação de pressão sistólica entre o ventrículo direito e aorta nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, calculados através da razão das medidas de pressões sistólicas dos cateteres vasculares

Tempo (horas)	Relação VD/aorta		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Basal	0,36 ± 0,06	0,33 ± 0,05	0,32 ± 0,05
0	0,36 ± 0,06	0,66 ± 0,08*#	0,70 ± 0,06*#
24	0,34 ± 0,06	0,72 ± 0,10*#	0,75 ± 0,05*#
48	0,33 ± 0,08	0,78 ± 0,14*#	0,78 ± 0,09*#
72	0,38 ± 0,10	0,93 ± 0,30*#	0,81 ± 0,15*#
96	0,28 ± 0,06	0,71 ± 0,23*#	0,81 ± 0,12*#

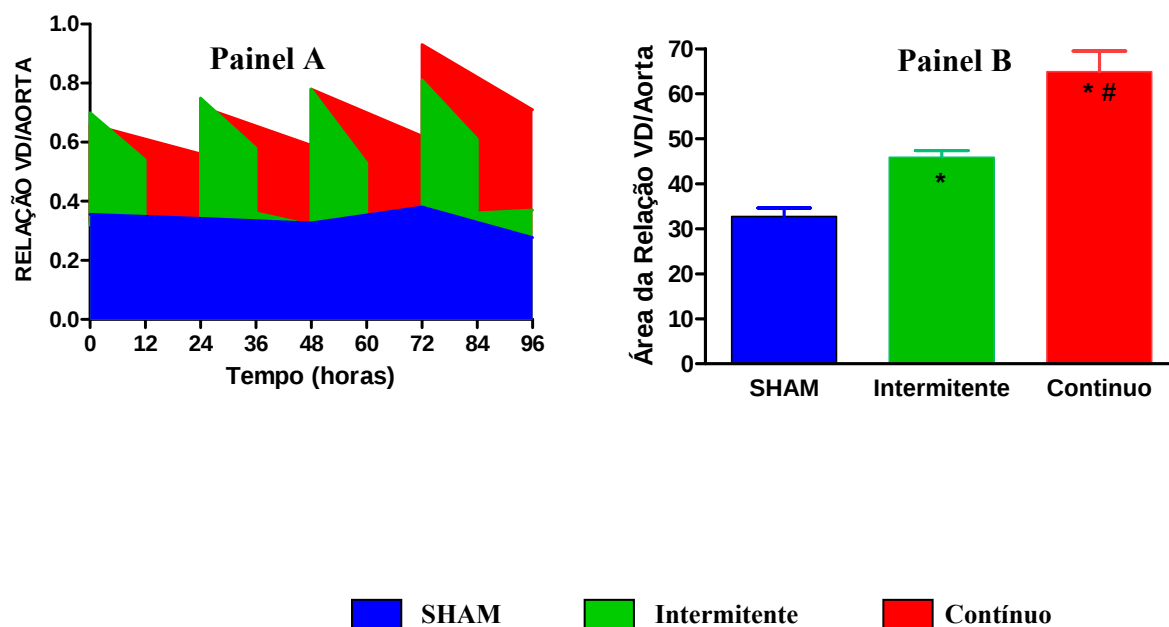
Valores = média ± desvio padrão; * $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante Basal; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.



* $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante Basal; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.

Figura 6. Evolução da relação de pressões sistólicas entre o ventrículo direito e aorta nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

O painel A da Figura 7 mostra o padrão da relação de pressões sistólicas entre o VD e a aorta dos três grupos, ao longo do protocolo de estudo. Paralelamente ao gradiente VD/TP, foi observado o padrão de intermitência da sobrecarga sistólica do VD, através dos picos da relação VD/aorta e dos períodos de descanso do grupo Intermitente, quando a relação se aproximava aos valores encontrados no grupo Sham. A partir desses dados, foi calculada a área sob a curva da relação VD/aorta. Esta área, apresentada no painel B da Figura 7, foi maior no grupo Contínuo ($p < 0,05$) em relação aos grupos Sham e Intermitente. E esse, por sua vez, foi superior ao grupo Sham ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Sham; # $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Intermitente

Figura 7. A: Razão de pressões sistólicas entre VD e aorta dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente; **B:** Áreas da razão de pressões entre VD e aorta dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

4.2 Achados ecocardiográficos

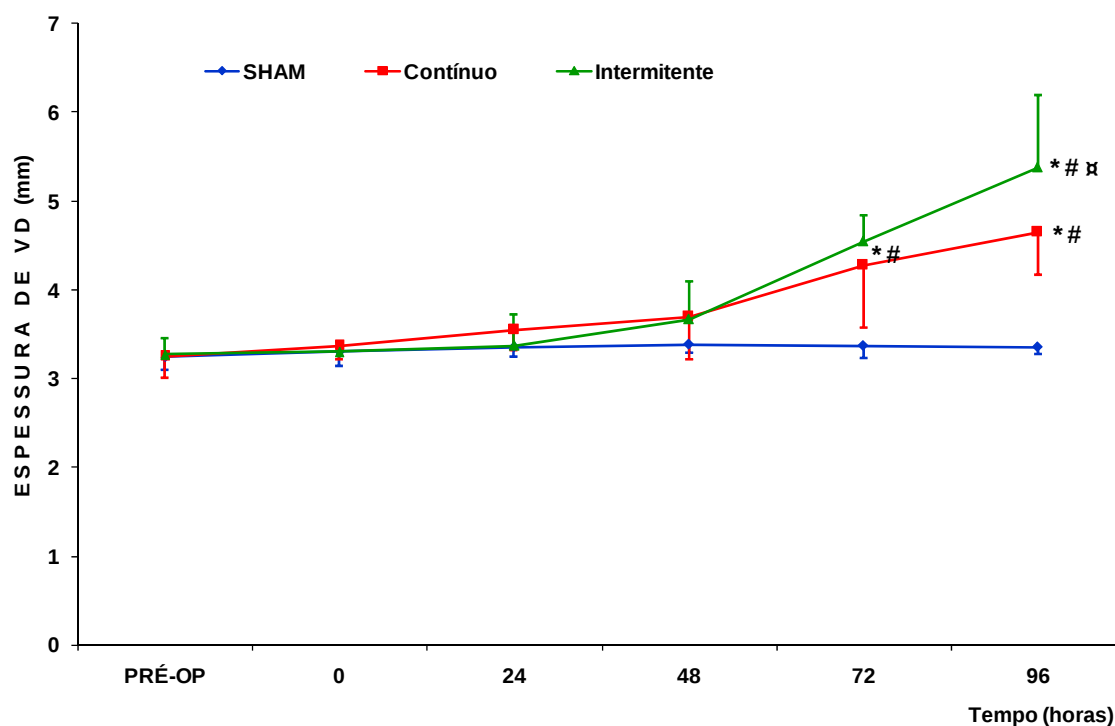
4.2.1 Espessura do VD

Todos os animais incluídos no protocolo apresentavam espessura do VD inferior à do septo e do VE no momento pré-operatório (fator grupo $p = 0.663$; fator tecido cardíaco $p < 0,001$). A Tabela 5 mostra a espessura da parede do VD dos grupos SHAM e de estudo ao longo do protocolo. Ambos os grupos, Contínuo e Intermitente, apresentaram aumento da espessura da parede livre do VD em relação às medidas pré-operatórias e ao grupo Sham, a partir de 72 horas ($p < 0,001$; figura 8). Entretanto, o aumento da espessura do VD foi significativamente maior no grupo Intermitente, ao final do protocolo (96 horas), quando comparado ao grupo Contínuo ($p = 0,001$).

Tabela 5 - Espessura do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo ecocardiograma

Tempo (horas)	Espessura de VD (mm)		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Pré-op	3,24 ± 0,14	3,25 ± 0,24	3,27 ± 0,18
0	3,30 ± 0,15	3,37 ± 0,15	3,30 ± 0,11
24	3,36 ± 0,11	3,55 ± 0,23	3,37 ± 0,36
48	3,39 ± 0,09	3,70 ± 0,48	3,67 ± 0,43
72	3,37 ± 0,14	4,28 ± 0,70*#	4,55 ± 0,29*#
96	3,36 ± 0,08	4,65 ± 0,48*#	5,38 ± 0,82*#□

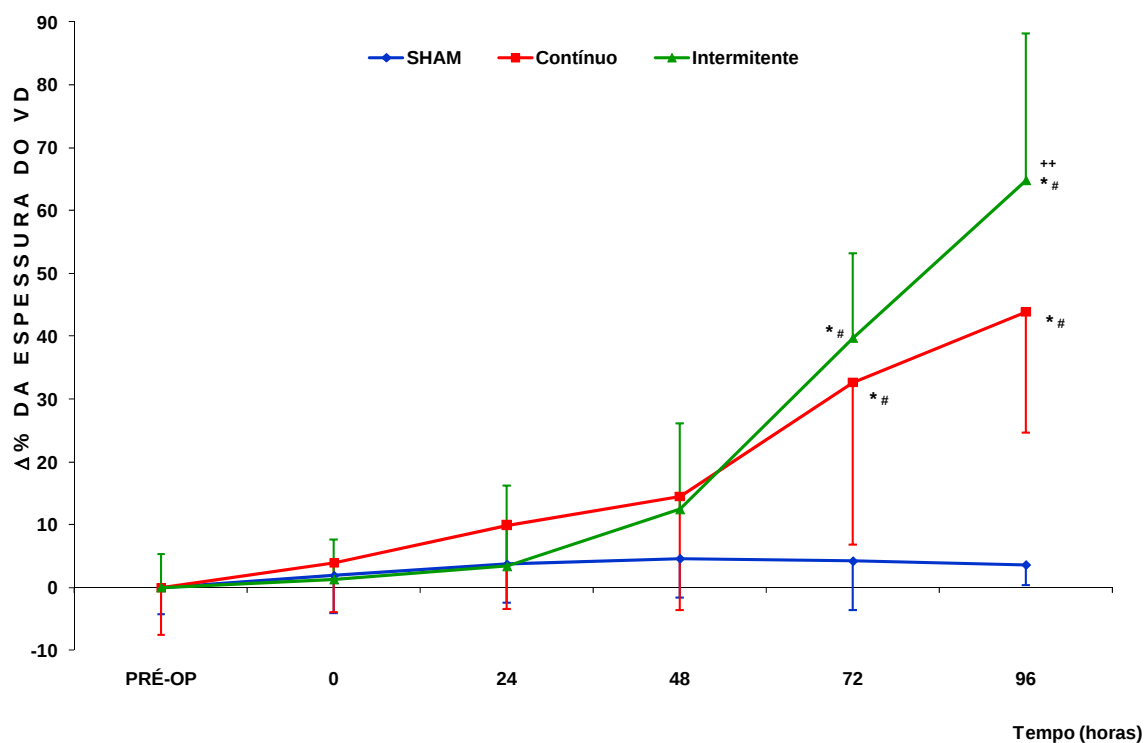
Valores (mm) = média ± desvio padrão; * $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante pré-operatório; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; □ $p = 0,001$ quando comparado ao grupo Contínuo para o mesmo instante.



* $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante pré-operatório; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; α $p = 0,001$ quando comparado ao grupo Contínuo para o mesmo instante.

Figura 8. Espessura da parede livre do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

As variações percentuais da espessura do VD estão demonstradas na Figura 9. A Análise de Variância de dois fatores mostrou diferenças entre os grupos ($p < 0,001$) e ao longo do tempo ($p < 0,001$). Houve também interação significativa entre os grupos e o fator tempo ($p < 0,001$). As variações significativas da espessura dos grupos de estudo ocorreram a partir de 72 horas ($p < 0,037$). Ao final do protocolo, foi observado um aumento de $64,8\% \pm 23,37\%$ da espessura do VD no grupo Intermitente comparado a um aumento de $43,9\% \pm 19,26\%$ do grupo Contínuo ($p = 0,015$).



* $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante pré-op; # $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; ++ $p = 0,015$ quando comparado ao grupo Contínuo para o mesmo instante.

Figura 9. Variação percentual da espessura da parede livre do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

4.2.2 Espessura septal

A Tabela 6 mostra a espessura da parede septal dos grupos Sham, Intermitente e Contínuo ao longo do protocolo. Não foram observadas diferenças nas espessuras septais entre os grupos ($p = 0,110$) e/ou ao longo do protocolo ($p = 0,843$ para o fator tempo).

Tabela 6 - Espessura do septo interventricular dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo ecocardiograma

Tempo (horas)	Espessura Septal (mm)		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Pré-op	4,94 ± 0,37	4,98 ± 0,42	4,97 ± 0,38
0	4,97 ± 0,54	5,03 ± 0,39	5,30 ± 0,23
24	4,80 ± 0,50	5,08 ± 0,20	5,13 ± 0,39
48	4,97 ± 0,31	5,00 ± 0,30	5,02 ± 0,30
72	4,93 ± 0,40	5,02 ± 0,34	5,00 ± 0,33
96	5,00 ± 0,30	4,95 ± 0,33	5,25 ± 0,24

Valores (mm) = média ± desvio padrão

4.2.3 Espessura do ventrículo esquerdo

A Tabela 7 descreve a espessura da parede do VE dos grupos Sham, Intermitente e Contínuo ao longo do protocolo. Não foram observadas variações da espessura do VE ao longo do protocolo ($p = 0,824$).

Tabela 7 - Espessura do ventrículo esquerdo nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medida pelo ecocardiograma

Tempo (horas)	Espessura do VE (mm)		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Pré-op	4,93 ± 0,31	4,92 ± 0,63	5,13 ± 0,22
0	4,91 ± 0,30	4,80 ± 0,46	5,28 ± 0,20
24	4,90 ± 0,43	4,82 ± 0,26	5,33 ± 0,24
48	5,00 ± 0,28	4,88 ± 0,43	5,23 ± 0,27
72	4,91 ± 0,42	4,85 ± 0,32	5,15 ± 0,25
96	5,01 ± 0,34	4,95 ± 0,33	5,32 ± 0,22

Valores (mm) = média ± desvio padrão

4.2.4 Volume diastólico final do ventrículo direito

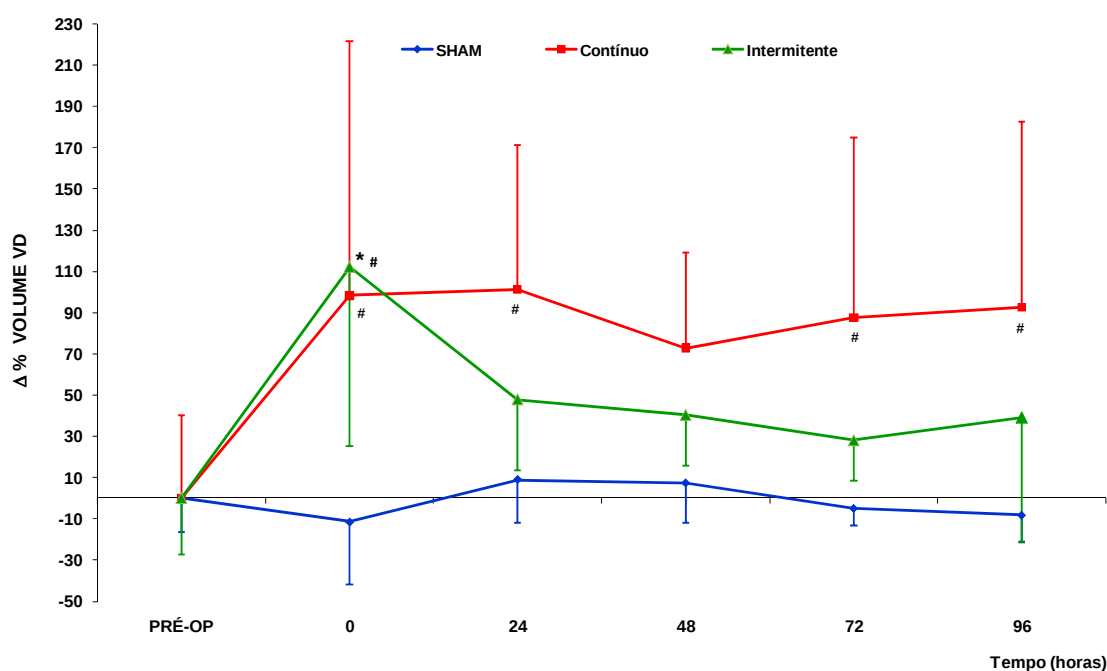
A Tabela 8 mostra os dados do volume diastólico do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica. A Análise de Variância de dois fatores para este parâmetro mostrou diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$) e ao longo do tempo ($p = 0,014$). O grupo Intermitente apresentou maior volume diastólico do VD apenas imediatamente após o início da sobrecarga sistólica, momento zero ($p = 0,043$), com posterior recuperação deste parâmetro. Nos demais momentos, não houve alterações significativas deste parâmetro neste grupo ao longo do protocolo nem em relação ao grupo Sham. Por outro lado, o grupo Contínuo, além de também desenvolver dilatação significativa do VD imediatamente após o início da sobrecarga sistólica do VD ($p = 0,024$), manteve dilatação significativa em relação às suas medidas pré-operatórias nos momentos 24 e 96 horas ($p < 0,043$). Quando comparados ao grupo Sham, ambos os grupos de estudo apresentaram dilatação do VD no início do protocolo (tempo zero, $p < 0,001$), enquanto que apenas o grupo Contínuo manteve a dilatação significativa do VD ao longo do protocolo ($p < 0,006$).

Tabela 8 - Volume diastólico final do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma

Tempo (horas)	Volume diastólico final do VD		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Pré-op	2,05 ± 0,34	2,95 ± 1,18	2,43 ± 0,67
0	2,01 ± 0,77	5,85 ± 3,64*□	5,17 ± 2,12*□
24	2,49 ± 0,77	5,93 ± 2,07*□	3,60 ± 0,84†
48	2,34 ± 0,52	5,10 ± 1,36□	3,42 ± 0,59
72	2,13 ± 0,50	5,53 ± 2,58□	3,12 ± 0,48†
96	2,07 ± 0,56	5,68 ± 2,65*□	3,38 ± 1,46†

Valores (ml) = média ± desvio padrão; * $p < 0,05$ quando comparado ao seu respectivo instante pré-operatório; □ $p < 0,006$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; † $p < 0,035$ quando comparado ao grupo Contínuo para o mesmo instante

A Figura 10 mostra o gráfico da variação percentual do volume diastólico do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica. Foi observada diferença significativa apenas entre os grupos ($p < 0,001$). Ambos os grupos de estudo apresentaram aumento significativo deste parâmetro imediatamente após o início da sobrecarga sistólica do VD (Intermitente: $112,33\% \pm 87,24\%$; $p = 0,002$ e contínuo: $98,3\% \pm 123,5\%$; $p = 0,007$). Posteriormente, o VD do grupo Intermitente recuperou-se aos valores comparáveis ao grupo Sham, enquanto que o grupo Contínuo apresentou uma variação percentual significativa do volume diastólico do VD nos momentos 24 horas ($101,1\% \pm 70,3\%$; $p = 0,03$), 72 horas ($87,6\% \pm 87,3\%$; $p = 0,03$) e 96 horas ($92,7\% \pm 89,9\%$; $p = 0,015$), quando comparados ao grupo Sham.



* $p < 0,001$ quando comparado ao seu respectivo instante Basal; # $p < 0,03$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.

Figura 10. Variação percentual do volume diastólico do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

4.2.5 Avaliação funcional do VD

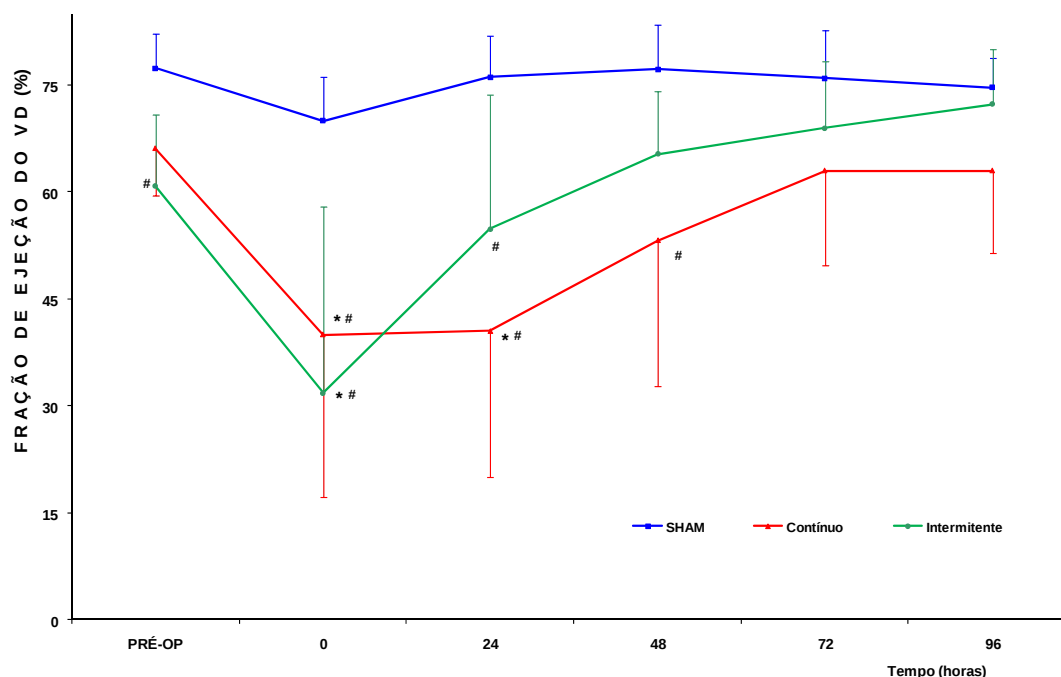
4.2.5.1 Condição de repouso

A Tabela 9 mostra os dados da fração de ejeção do VD dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição de repouso. A Análise de Variância deste parâmetro mostrou não somente diferença significativa para o fator grupo ($p < 0,001$) e ao longo do tempo ($p < 0,001$), como também interação significativa entre os grupos e o fator tempo ($p = 0,002$). No momento zero e 24 horas, ambos os grupos de estudo apresentaram redução significativa da fração de ejeção do VD ($p < 0,002$), quando comparados ao grupo Sham. Contudo, apenas o grupo Contínuo manteve a fração de ejeção rebaixada no momento 48 horas ($p < 0,001$), em relação ao grupo Sham. Os animais do Grupo Intermitente apresentaram uma queda significativa da fração de ejeção logo após o início do protocolo de treinamento (momento zero, $p < 0,001$), retornando, posteriormente, a valores próximos aos encontrados no momento pré-operatório. Após 48 horas de treinamento, houve recuperação deste parâmetro em ambos os grupos, conforme apresentado na Figura 11.

Tabela 9 - Fração de ejeção do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, na condição de repouso

Tempo (horas)	Fração de ejeção do VD		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Pré-op.	77,43 ± 4,89	66,17 ± 7,28	60,83 ± 5,34†
0	70,00 ± 6,27	40,00 ± 18,38†*	31,83 ± 16,35†*
24	76,14 ± 5,90	40,50 ± 15,27†*	54,83 ± 13,20†
48	77,29 ± 6,24	53,20 ± 21,41†	65,33 ± 6,19
72	76,00 ± 6,78	63,00 ± 16,47	69,00 ± 8,65
96	74,71 ± 4,19	63,00 ± 13,90	72,33 ± 6,28

Valores (%) = média ± desvio padrão; * $p < 0,001$ quando comparado ao seu instante pré-operatório; † $p < 0,02$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.

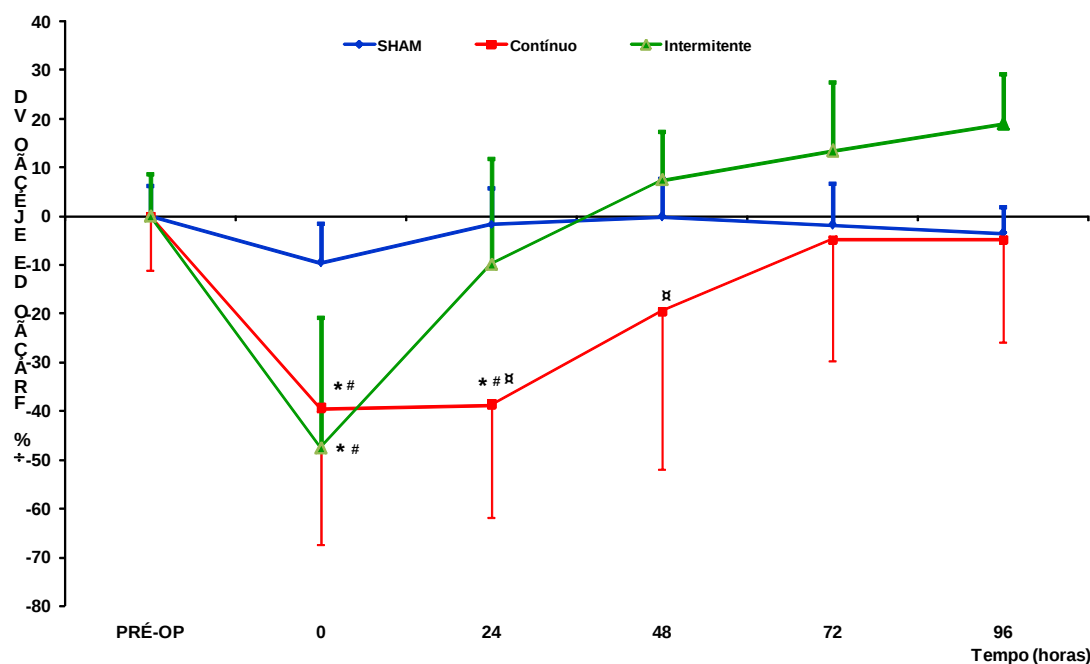


* $p < 0,001$ quando comparado ao seu instante pré-operatório; # $p < 0,02$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante.

Figura 11. Fração de ejeção do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição de repouso

A Figura 12 mostra o gráfico da variação percentual da fração de ejeção do VD ao longo do protocolo de sobrecarga sistólica, na condição de repouso. A Análise de Variância de dois fatores mostrou diferenças entre os grupos ($p < 0,001$) e ao longo do tempo ($p < 0,001$), assim como a ocorrência de interação significativa entre os grupos e o fator tempo ($p < 0,001$). Ambos os grupos de estudo apresentaram rebaixamento significativo da variação percentual da fração de ejeção do VD após o início da sobrecarga sistólica do VD (momento zero: Intermitente: $-47,7\% \pm 26,9\%$; $p = 0,001$ e Contínuo: $-39,6\% \pm 27,8\%$; $p = 0,002$). Posteriormente, a função do VD do grupo Intermitente recuperou-se aos valores comparáveis ao grupo Sham, enquanto que o grupo Contínuo manteve uma variação percentual negativa da fração de ejeção do VD mais prolongada, isto é, nos momentos 24

horas ($-38,8\% \pm 23,1\%$; $p < 0,001$) e 48 horas ($-19,6\% \pm 32,4\%$; $p = 0,029$), quando comparados ao grupo Sham.



* $p < 0,002$ quando comparado ao seu instante pré-operatório; # $p < 0,006$ quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; □ $p < 0,029$ quando comparado ao grupo Intermitente para o mesmo instante.

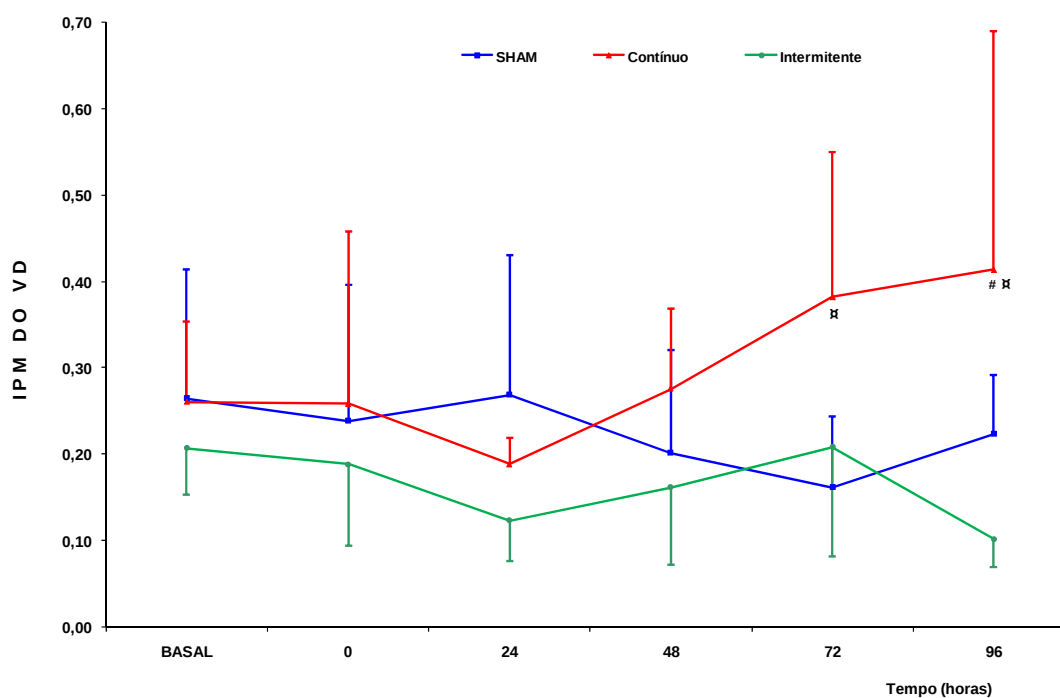
Figura 12. Variação percentual da FE do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição de repouso

Na Tabela 10, encontram-se os valores do IPM do VD ao longo do protocolo, na condição de repouso. Foi observada diferença significativa apenas entre os grupos ($p < 0,001$), evidenciada no grupo Contínuo contra o grupo Sham, nos momentos 72 horas ($p = 0,009$) e 96 horas ($p = 0,039$), e contra o grupo Intermitente no momento 96 horas ($p < 0,001$). Em relação ao aspecto temporal, não houve diferenças significativas ($p = 0,736$). Estes dados estão demonstrados graficamente na Figura 13.

Tabela 10 - Índice de *Performance* miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, ao longo do protocolo, na condição de repouso

Tempo (horas)	Índice de <i>Performance</i> miocárdica do VD		
	Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Pré-op	0,26 ± 0,15	0,26 ± 0,09	0,21 ± 0,05
0	0,24 ± 0,16	0,26 ± 0,20	0,19 ± 0,09
24	0,27 ± 0,16	0,19 ± 0,03	0,12 ± 0,05
48	0,20 ± 0,12	0,28 ± 0,09	0,16 ± 0,09
72	0,16 ± 0,08	0,38 ± 0,17 [□]	0,21 ± 0,13
96	0,22 ± 0,07	0,41 ± 0,28 ^{□ #}	0,10 ± 0,03

Valores = média ± desvio padrão; □ p < 0,039 quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; # p < 0,001 quando comparado ao grupo Intermitente para o mesmo instante.



□ p < 0,039 quando comparado ao grupo Sham para o mesmo instante; # p < 0,001 quando comparado ao grupo Intermitente para o mesmo instante.

Figura 13. Índice de *Performance* miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, ao longo do protocolo, na condição de repouso

4.2.5.2 Estresse farmacológico

A Tabela 11 mostra os valores de frequência cardíaca na condição basal, durante o repouso e estresse farmacológico. A administração de dobutamina determinou um aumento da frequência cardíaca de $60,99\% \pm 20,21\%$ no grupo Sham, de $59,79\% \pm 21,05\%$ no grupo contínuo e de $84,69\% \pm 30,50\%$ no grupo intermitente. Estes aumentos foram similares entre os grupos ($p = 0,66$).

Tabela 11 - Frequência cardíaca dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição basal, com e sem estresse farmacológico, com as respectivas doses de dobutamina atingidas em cada grupo

GRUPOS	FC REPOUSO	DOSE DOBUTAMINA	Δ % FREQUENCIA CARDÍACA	FC ESTRESSE
SHAM	$134,86 \pm 23,36$	$31,43 \pm 9,00$	$60,99 \pm 20,21$	$206,29 \pm 48,22$
CONTINUO	$131,50 \pm 16,88$	$36,67 \pm 8,16$	$59,79 \pm 21,05$	$210,33 \pm 39,70$
INTERMITENTE	$126,00 \pm 12,70$	$30,00 \pm 12,65$	$84,69 \pm 30,50$	$229,83 \pm 17,50$

$p = 0,66$ entre grupos; FC repouso = Frequência cardíaca em repouso (bpm); FC estresse = Frequência cardíaca durante a infusão de dobutamina (bpm); Dose de dobutamina = Δ g/kg/min

A Tabela 12 mostra os valores da frequência cardíaca na condição final. Analogamente, não foi observada diferença significativa do aumento da frequência cardíaca entre os grupos Sham ($61,81\% \pm 16,11\%$), Contínuo ($56,16\% \pm 29,88\%$) e intermitente ($72,20\% \pm 7,00\%$) com a administração de dobutamina ($p = 0,10$ para comparação entre os grupos).

Tabela 12 - Frequência cardíaca dos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, na condição final, com e sem estresse farmacológico, com as respectivas doses de dobutamina atingidas em cada grupo

GRUPOS	FC REPOUSO	DOSE DOBUTAMINA	Δ% FREQUENCIA CARDÍACA	FC ESTRESSE
SHAM	114,86 ± 22,93	30,71 ± 13,67	61,81 ± 16,11	184,86 ± 36,10
CONTINUO	131,83 ± 14,62	35,00 ± 8,37	56,16 ± 29,88	204,67 ± 36,30
INTERMITENTE	130,00 ± 16,94	24,17 ± 13,57	72,20 ± 7,00	223,33 ± 24,68

p = 0,10 entre grupos; FC REPOUSO = Frequência cardíaca em repouso (bpm); FC ESTRESSE = Frequência cardíaca durante a infusão de dobutamina (bpm); Dose de dobutamina= µg/kg/min

A Tabela 13 mostra os valores da fração de ejeção do VD, na condição basal e final, em repouso e com estresse farmacológico. **Na condição de repouso**, houve diferença significativa entre os grupos de estudo e o grupo Sham ($p < 0,009$). Após 96 horas de sobrecarga sistólica, o grupo Contínuo apresentou uma FEVD menor que a do grupo Sham ($p = 0,026$), apesar de estar no limite da normalidade. Quanto ao grupo Intermitente, foi observada maior FEVD após o período de treinamento ventricular, em relação à sua condição de basal ($p = 0,013$). **No final do protocolo e sob o efeito da dobutamina**, a FEVD do grupo Contínuo foi significativamente menor que a do grupo Sham ($p = 0,005$) e aquela do grupo Intermitente ($p = 0,032$), apesar de também permanecer dentro dos limites da normalidade.

Tabela 13 - Fração de ejeção do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, na condição basal e final, em repouso e com estresse farmacológico (dobutamina)

Momento	Condição	GRUPOS		
		Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Basal	Repouso	77,43 ± 4,89	66,17 ± 7,28	60,83 ± 5,34
	Com estresse	80,86 ± 4,60	76,67 ± 8,73	75,67 ± 4,93
Final	Repouso	74,71 ± 4,19	63,00 ± 13,90 [□]	72,33 ± 6,28*
	Com estresse	79,57 ± 8,02	60,67 ± 20,30 ^{□#}	76,33 ± 4,97

Valores (%) = média ± desvio padrão; * p = 0,013 quando comparado ao seu momento Basal em repouso; # p = 0,032 quando comparado ao grupo Intermitente para a mesma condição; □ p < 0,026 quando comparado ao grupo Sham para a mesma condição.

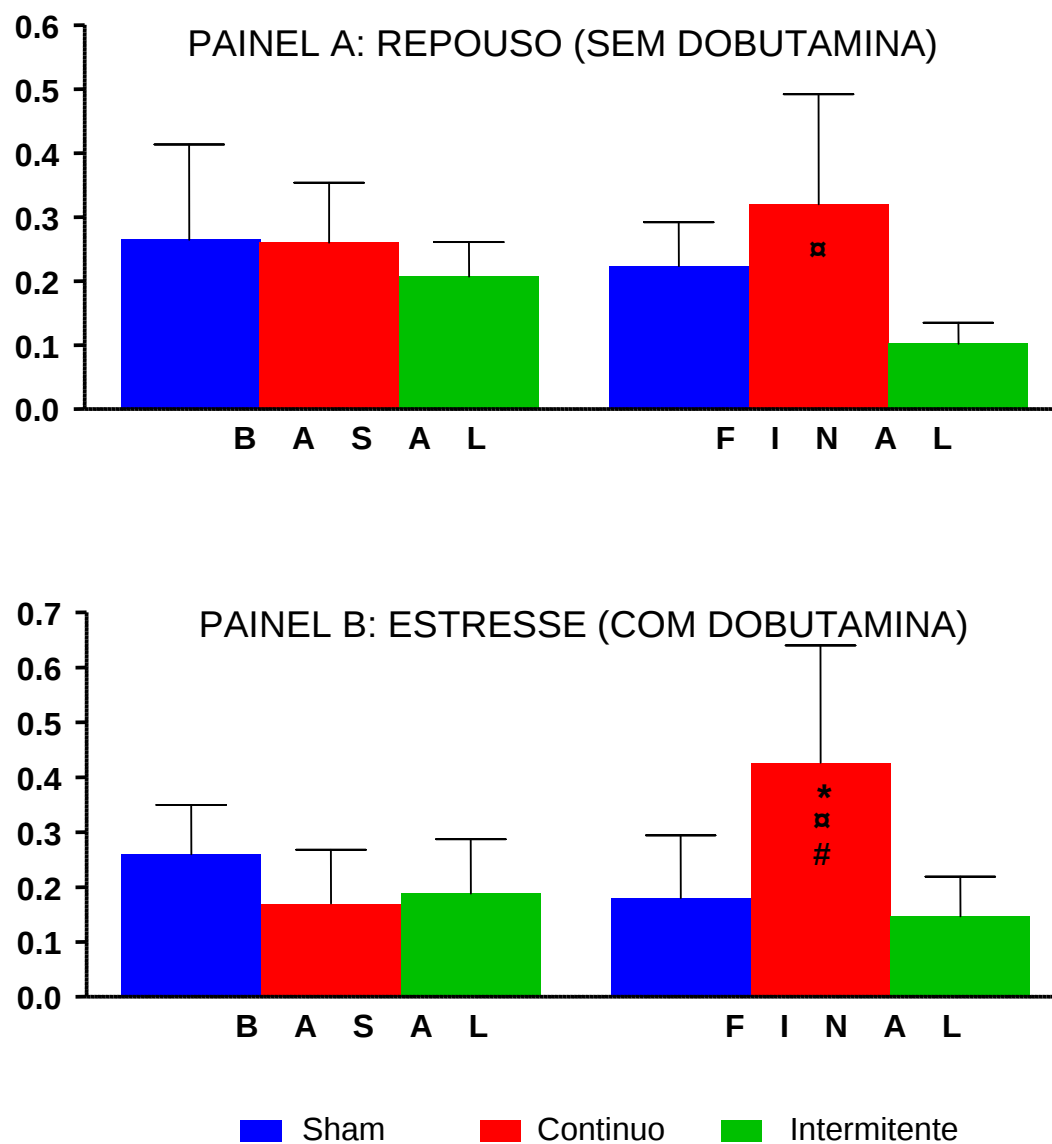
A Tabela 14 mostra os valores do IPM do VD, na condição basal e final, em repouso e com estresse farmacológico. O pós-teste de Bonferroni evidenciou diferença significativa entre os grupos Contínuo e Intermitente ($p < 0,04$), com índices desfavoráveis para o grupo Contínuo no momento final, com ou sem o uso da dobutamina ($p < 0,012$). Quando comparado ao grupo Sham, o grupo Contínuo apresentou pior desempenho miocárdico do VD no momento final, durante a infusão de dobutamina.

Tabela 14 - Índice de *Performance* miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente, medido pelo ecocardiograma, na condição basal e final, com e sem estresse farmacológico (dobutamina)

Momento	Condição	Índice de <i>Performance</i> miocárdica do VD		
		Sham (n = 7)	Contínuo (n = 6)	Intermitente (n = 6)
Basal	Repouso	0,26 ± 0,15	0,26 ± 0,09	0,21 ± 0,05
	Com estresse	0,26 ± 0,09	0,17 ± 0,10	0,19 ± 0,10
Final	Repouso	0,22 ± 0,07	0,32 ± 0,17 [□]	0,10 ± 0,03
	Com estresse	0,18 ± 0,11	0,43 ± 0,21 ^{□*#}	0,15 ± 0,07

Valores = média ± desvio padrão; * $p < 0,001$ quando comparado ao seu momento Basal com estresse; # $p = 0,003$ quando comparado ao grupo Sham para a mesma condição; □ $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Intermitente para a mesma condição.

O IPM em repouso e sob estresse farmacológico dos três grupos está representado na Figura 14, painéis A e B, respectivamente.



* $p < 0,001$ quando comparado ao seu momento Basal com estresse; # $p = 0,003$ quando comparado ao grupo Sham para a mesma condição; □ $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Intermitente para a mesma condição.

Figura 14. Índice de *Performance* miocárdica do VD nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente. **Painel A:** Condição de repouso; **Painel B:** Condição de estresse farmacológico com dobutamina

4.3 Achados morfológicos

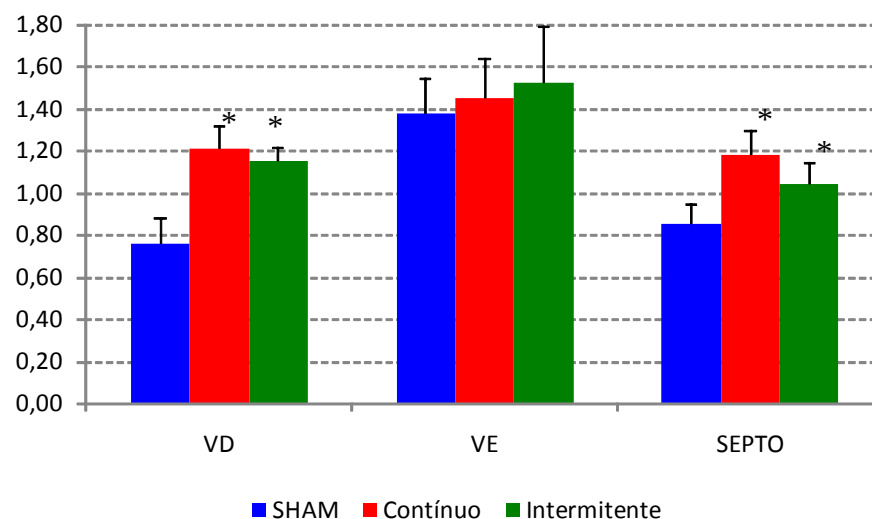
4.3.1 Pesagem das massas cardíacas

A Tabela 15 mostra os dados de peso das massas cardíacas, indexados para o peso corporal dos animais, nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente. Ambos os grupos de estudo apresentaram aumentos significativos nas massas do VD (Intermitente: 51,3%; Contínuo: 59,2%; $p < 0,0001$) e Septo (intermitente: 20,9%; Contínuo: 37,2%; $p = 0,0002$), em relação ao grupo Sham. O protocolo de sobrecarga sistólica do VD não influenciou a massa muscular do VE ($p = 0,4662$). A Figura 15 mostra a representação gráfica destes dados.

Tabela 15 - Peso das massas cardíacas, indexados para o peso corporal dos animais

	Peso das massas cardíacas		
	Sham(n = 7)	Contínuo(n = 6)	Intermitente(n = 6)
VD	0,76 ± 0,12	1,21 ± 0,11*	1,15 ± 0,07*
SEPTO	0,86 ± 0,10	1,18 ± 0,12*	1,04 ± 0,10*
VE	1,38 ± 0,17	1,45 ± 0,19	1,53 ± 0,27

Valores (g/Kg) = média ± desvio padrão; * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Sham para a mesma massa cardíaca.



Valores (g/kg) = Média ± Desvio Padrão. * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Sham

Figura 15. Massas do VD, Septo e VE (indexada para o peso corporal) nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente

4.3.2 Conteúdo de água das massas cardíacas

A Tabela 16 mostra o conteúdo de água do VD, Septo e VE nos grupos Sham, Contínuo e Intermitente. O miocárdio do VD e septo dos grupos submetidos à sobrecarga sistólica contínua e intermitente do VD apresentou um aumento discreto do conteúdo de água (VD: Contínuo: +3,2%, Intermitente: +3,0%, $p = 0,0102$; Septo: Contínuo: +2,9%, Intermitente: +2,4%, $p = 0,0028$) em relação aos valores das respectivas massas cardíacas do grupo Sham. Já em relação ao conteúdo de água do VE, não foi observada diferença significativa do conteúdo de água entre os grupos ($p = 0,2887$).

Tabela 16 - Conteúdo de água das massas cardíacas

Massas cardíacas	Conteúdo de água			Valor de p
	Sham (n=6)	Contínuo (n=6)	Intermitente (n=6)	
VD	78,84 ± 2,41	82,00 ± 1,11*	81,85 ± 1,41*	0,0102
SEPTO	77,11 ± 2,08	80,04 ± 0,27*	79,53 ± 0,75*	0,0028
VE	78,20 ± 1,89	79,23 ± 0,40	79,08 ± 0,69	0,2887

Valores (%) = média ± desvio padrão; * $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Sham.

5 DISCUSSÃO

Pacientes com TGA e SIV íntegro, encaminhados para a cirurgia corretiva após o período neonatal, ainda suscitam questionamentos e dificuldades quanto à conduta, havendo necessidade de contextualização para cada centro de referência. Nesta situação, qual seria a melhor opção cirúrgica: tratamento primário ou a cirurgia em dois estágios? O VE poderia suportar a circulação sistêmica no caso da correção primária? No caso da cirurgia em dois estágios, quanto tempo seria necessário para se obter uma hipertrofia fisiológica do VE? Esta hipertrofia obtida proporcionaria uma função ventricular normal em longo prazo? O protocolo de hipertrofia com a bandagem pulmonar convencional, fixa e contínua, ainda seria uma boa alternativa de treinamento ventricular? Por isso, diversos estudos têm procurado respostas para aprimorar as condutas e os resultados nesse grupo de pacientes.

O preparo do ventrículo subpulmonar, necessário para a realização da cirurgia de Jatene em dois estágios, é uma alternativa ainda considerada em diversos centros de cardiologia pediátrica, especialmente, nos países em desenvolvimento.

Entretanto, são ainda controversos os critérios ecocardiográficos, hemodinâmicos e clínicos para se decidir o tratamento cirúrgico ideal da TGA após o período neonatal, seja ele para a correção primária ou para o treinamento do VE antes da correção definitiva. A presença de colapso do VE ao ecocardiograma, um índice de massa ventricular menor que 35g/m^2 , a relação de pressões entre o ventrículo subpulmonar e a pressão arterial sistêmica menor que 0,67 e idade superior a três semanas de vida são parâmetros sugeridos por diversos autores para a seleção dos candidatos ao preparo ventricular prévio à cirurgia de Jatene, tendo cada centro especializado sua conduta individualizada^{48,49,50,51,52,53,54,55}.

5.1 Protocolo de sobrecarga sistólica convencional versus intermitente

A bandagem pulmonar convencional, realizada para o treinamento do ventrículo subpulmonar, tem como desvantagem principal o fato de não ser reversível e ajustável. Por isso, em caso de complicações graves, como disfunção ventricular importante ou arritmias, não há possibilidade de se neutralizar a sobrecarga, sem a realização de nova toracotomia. Além disso, é comum a necessidade de reajustes, a ocorrência de distorção do tronco pulmonar, dilatação do anel pulmonar, estenose subaórtica e hipertrofia inadequada do ventrículo esquerdo.

A distorção do tronco pulmonar, após um protocolo de treinamento ventricular prolongado, pode suscitar a interposição de prótese na reconstrução cirúrgica das grandes artérias e, conseqüentemente, a maior chance de reoperações na evolução tardia. As dilatações do anel e da junção sinotubular pulmonar podem ocorrer também pela força de cisalhamento e tensão prolongadas na parede da artéria pulmonar, comprovadas morfológicamente pela fragmentação e encurtamento das fibras elásticas⁵⁶. Corroborando este fato, o acompanhamento tardio destes pacientes tem demonstrado uma raiz aórtica significativamente maior em relação às crianças operadas primariamente no período neonatal⁵⁷. Uma das eventuais complicações tardias da cirurgia de Jatene em dois estágios seria o desenvolvimento de insuficiência da nova valva aórtica, decorrente destas alterações histológicas, podendo comprometer gravemente o quadro clínico do paciente^{58,59}.

Um dos principais argumentos fisiológicos para a realização da cirurgia de Jatene consiste no recrutamento do ventrículo esquerdo como câmara sistêmica. Por outro lado, a maior desvantagem do treinamento ventricular para a cirurgia em dois estágios, com a

bandagem convencional do TP, é justamente o potencial de disfunção ventricular sistólica e diastólica, que pode ocorrer precoce e tardiamente.

Neste sentido, devido à alta morbi-mortalidade observada na bandagem do TP convencional, possivelmente pela sobrecarga pressórica intensa, contínua e súbita, a hipótese de uma sobrecarga sistólica progressiva e intermitente, alternada com períodos de descanso, para preparar o ventrículo subpulmonar, simulando o condicionamento físico de atletas, poderia proporcionar maior individualização da sobrecarga ventricular. Assim, as inadequações da bandagem convencional seriam minimizadas com o objetivo de aperfeiçoar o preparo do ventrículo subpulmonar para a cirurgia de Jatene. Esta hipótese é corroborada pelos estudos de Le Bret et al.⁶⁰, que obtiveram hipertrofia do VD de ovelhas, sem o desenvolvimento de fibrose, com apenas duas horas de sobrecarga sistólica do VD por dia, durante um período de cinco semanas.

A hipertrofia miocárdica de indivíduos que realizam treinamento físico caracteriza-se pelo padrão excêntrico e é acompanhada de aumento do volume de ejeção. O exercício físico regular ocasiona um processo hipertrófico fisiológico, mantém o débito cardíaco durante a atividade física e diminui a frequência cardíaca, com consequente aumento do tempo de enchimento diastólico e do retorno venoso^{61,62,63}. No caso da hipertrofia cardíaca patológica, a exemplo da hipertensão arterial sistêmica, ocorre diminuição do desempenho cardíaco⁶⁴, podendo ocasionar insuficiência cardíaca^{65,66,67}.

Estudos experimentais prévios, nos laboratórios do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, demonstraram a superioridade quantitativa do preparo ventricular intermitente, através do uso de dispositivo de bandagem ajustável do TP. A sobrecarga sistólica do ventrículo direito é ajustada por via percutânea, sem a influência de drogas

anestésicas ou da alteração da mecânica ventilatória observada durante a toracotomia^{30,31}. Outros autores também desenvolveram dispositivos de bandagem ajustáveis, reconhecendo sua necessidade e aplicabilidade^{68,69,70,71,72,73,74}. No entanto, poucos são os dispositivos disponíveis, realmente efetivos e seguros.

5.2 Avaliação funcional do treinamento ventricular

Estudos prévios desta linha de pesquisa não evidenciaram diferenças funcionais do ventrículo submetido ao protocolo de sobrecarga sistólica contínua versus intermitente, avaliados na condição de repouso^{33,75}. Nesse estudo, embora os grupos de estudo tenham apresentado queda evidente da fração de ejeção, após o início do protocolo, ambos evoluíram com recuperação da fração de ejeção do VD para limites dentro da normalidade. No caso do grupo Intermitente, isto ocorreu após 48 horas, enquanto que no grupo Contínuo, a recuperação foi mais tardia (após 72 horas de sobrecarga sistólica). Quanto ao volume ventricular direito dos animais submetidos à sobrecarga contínua, foi observada dilatação persistente durante todo o protocolo, o que denota uma pior adaptação ventricular neste grupo de estudo, em relação ao grupo Intermitente.

Os estudos clínicos de Boutin et al.⁷⁶, sobre preparo rápido do VE para a cirurgia de Jatene em dois estágios, também depararam com um período transitório de disfunção sistólica durante as primeiras horas de sobrecarga ventricular. Provavelmente, o preparo ventricular rápido está associado a uma significativa lesão miocárdica. Houve uma evidente relação inversamente proporcional entre o ganho de hipertrofia imediatamente após a

bandagem e o grau de contratilidade miocárdica tardiamente. Ou seja, a maior sobrecarga sistólica e o maior ganho de massa ventricular no início do protocolo tem relação com o aparecimento de disfunção ventricular tardia.

Os resultados da avaliação ecocardiográfica podem refletir os achados morfológicos de Carroll et al.⁷⁷, que estudaram porcos submetidos à sobrecarga sistólica contínua por 7 horas. Após o protocolo de sobrecarga, encontrou-se infiltrado inflamatório intenso no miocárdio, com focos de necrose celular em graus variáveis e consequente disfunção ventricular tardia. Estes achados foram também demonstrados em corações submetidos a estresse sistólico agudo, provavelmente por desequilíbrio entre a relação de oferta e consumo de oxigênio no miocárdio hipertrófico. Há indícios de que o ventrículo submetido a tal sobrecarga, de forma intensa e aguda, possa evoluir com disfunção sistólica associada a distúrbio diastólico ou mesmo com restrição ao enchimento ventricular isoladamente, como demonstraram Leeuwenburgh et al.⁷⁸, em protocolo com ovelhas jovens, submetidas a bandagem do tronco pulmonar. Nesse estudo, houve queda do débito cardíaco, apesar da melhor contratilidade do ventrículo direito. Tal contraste seria causado pela ocorrência de disfunção diastólica, tanto pelo aumento do tempo de relaxamento do VD, quanto pela diminuição da complacência ventricular.

Na busca por um método mais sensível, para detectar distúrbios precoces da função ventricular, o Índice de *Performance* Miocárdica parece ter maior sensibilidade e precisão para a identificação de disfunção precoce, conforme demonstrado em casos após quimioterapia⁷⁹ e na síndrome metabólica⁸⁰. O IPM teve a vantagem de ser facilmente obtido, mesmo nos animais com janelas ecocardiográficas limitadas, como é o caso dos

cabritos, que apresentam o tórax em quilha. O cálculo do IPM não suscitou a análise morfológica da câmara analisada, nem a perfeita visibilização das bordas endocárdicas.

O presente estudo buscou analisar a função ventricular de modo mais profundo, através deste índice, não somente em repouso, como também sob estresse farmacológico com dobutamina. Esta avaliação pode fornecer informações mais precisas da função ventricular do que apenas o ecocardiograma convencional⁸¹.

Foi claramente demonstrado que a intermitência da sobrecarga sistólica, apesar de ser quantitativamente menor que a sobrecarga contínua, promoveu uma hipertrofia funcionalmente superior, tanto no repouso quanto sob estresse farmacológico. O IPM foi significativamente mais favorável, já no repouso, para os animais do grupo Intermitente, em relação aos do grupo Contínuo. Esta diferença ficou mais evidente sob estresse farmacológico com dobutamina. Assim, o valor do IPM apontou função ventricular superior nos animais do grupo Intermitente, o que deve indicar uma maior sensibilidade do índice, quando aferido sob estresse miocárdico.

Paradoxalmente, observou-se a normalização da fração de ejeção de ambos os grupos ao final do protocolo, enquanto que o IPM elevou-se apenas no grupo Contínuo, podendo retratar de maneira mais fiel o desempenho ventricular neste protocolo de treinamento. Confrontando com os conceitos anteriormente citados, pode-se inferir que, no início do protocolo, houve uma piora da função sistólica dos animais de ambos os grupos de estudo, devido à sobrecarga pressórica aguda. Inversamente, no final do protocolo, pode ter ocorrido uma piora apenas da função diastólica nos animais submetidos à sobrecarga contínua, enquanto que os animais do protocolo intermitente podem ter evoluído com uma melhor adaptação e conseqüente preservação da função diastólica. Por conseguinte, a

função sistólica foi preservada em ambos os grupos de estudo no fim do protocolo e as alterações do IPM seriam causadas, predominantemente, por um distúrbio diastólico.

É importante salientar que não existe referência de valores normais de IPM estabelecidos para essa espécie animal. Mesmo em crianças, há disparidade entre os relatos dos valores normais⁸². No presente estudo, foram tomados como referência os valores basais de todos os animais, para subsequente análise de sua evolução após o protocolo de sobrecarga. Ainda, destacamos que não é possível quantificar pelo índice, alterações na função sistólica ou diastólica, sendo apenas analisada a função global cardíaca. Assim sendo, observou-se que os valores do IPM aferidos sob repouso e sob estresse farmacológico denotaram uma função, sistólica e/ou diastólica, superior no grupo Intermitente, em relação ao grupo Contínuo, após o protocolo de treinamento ventricular.

Estudos prévios demonstraram que, na ausência de aumento da pré-carga ventricular ou de infarto miocárdico, há uma boa correlação entre os valores do IPM aferidos pelo Doppler convencional com o Doppler tecidual^{83,84}. Todavia, o IPM, aferido pelo Doppler convencional, como todos os métodos ecocardiográficos de análise da função ventricular, tem várias limitações. Sua acurácia é prejudicada pela variação intra e, principalmente interobservador. O fato do registro das medidas não ser simultâneo pode sofrer interferência da variação na frequência cardíaca. Na ausência de insuficiência tricúspide, pode também haver dificuldades na obtenção da medida do tempo “a”.

Para minimizar eventual viés das medidas do IPM, os parâmetros ecocardiográficos foram obtidos, por apenas, um observador. O IPM foi determinado obtendo-se os dois parâmetros necessários em sequência, diminuindo a interferência da flutuação da

freqüência cardíaca. Para se evitar a curva de aprendizado, na realização dos exames ecocardiográficos, foi selecionado um examinador experiente nesses animais.

O IPM tem sido utilizado em uma extensa variedade de cardiopatias, em adultos e crianças, incluindo cardiopatias com fisiologia univentricular, mesmo após as cirurgias de conexões cavopulmonares⁸⁵. Em crianças, com cardiomiopatia dilatada, o IPM é um fator preditor independente de morte^{36,37}. É validado seu uso também em insuficiência cardíaca congestiva⁸⁶, miocardiopatia isquêmica^{87,88}, amiloidose⁸⁹, transplante cardíaco^{90,91}, avaliação de cardiotoxicidade pós-quimioterapia⁷⁹ e na ecocardiografia fetal⁹².

Estudos de Tei et al.⁹³ demonstraram a utilidade do IPM não apenas na avaliação da disfunção sistólica e diastólica de pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática, como também para análise da função ventricular direita em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Na avaliação ecocardiográfica da insuficiência cardíaca, foi demonstrado que IPM maior que 1,4 é fator independente de morte ou indicação premente de transplante cardíaco, tendo maior valor preditivo que a fração de ejeção ou mesmo que a classificação funcional da NYHA⁹⁴, a qual proporciona um meio simples de se classificar a gravidade da insuficiência cardíaca, de acordo com a limitação da atividade física.

Na estenose aórtica grave, o IPM é eficaz em diferenciar casos com pressão diastólica final do VE elevada, naqueles cuja fração de ejeção do ventrículo esquerdo seja normal ou não. Nos pacientes com disfunção ventricular, ocorre um prolongamento do tempo de contração isovolumétrica e encurtamento do tempo de ejeção, determinando valores maiores do índice, enquanto que, na estenose aórtica com função ventricular preservada, há encurtamento de ambos os tempos (TRIV e TCIV), além de prolongamento

do TE e, conseqüentemente, valores menores do índice⁹⁵. Similarmente, podemos deduzir a mesma capacidade do IPM em diferenciar os cabritos com estenose pulmonar, artificialmente induzida pela bandagem do TP, dentre aqueles com função ventricular preservada ou não.

5.3 Avaliação morfológica versus ecocardiográfica da hipertrofia

Todos os animais dos grupos de estudo (Contínuo e Intermitente) foram submetidos à sobrecarga sistólica com sucesso. Ambos os protocolos proporcionaram aumento na espessura do VD. Porém, o maior aumento da espessura da parede livre do VD foi observado no grupo Intermitente, sob a análise ecocardiográfica, não corroborada pela análise morfológica, apesar deste grupo ter sido exposto a um menor tempo de sobrecarga pressórica e, igualmente, a uma menor área de sobrecarga sistólica durante o protocolo.

A pesagem das massas cardíacas demonstrou ganho das massas septal e do VD de magnitude semelhante entre os grupos de estudo. Na análise do conteúdo de água miocárdico, observou-se que o processo de hipertrofia ventricular foi acompanhado de um discreto aumento no conteúdo de água do septo e do VD, embora, em razão da intensidade do ganho de massa muscular dessas amostras cardíacas, o ganho total, certamente, pode ser atribuído a um aumento da síntese protéica desencadeada pela sobrecarga sistólica e não a edema celular e/ou intersticial.

5.4 Implicações clínicas

Além do treinamento ventricular para lactentes com TGA e SIV íntegro, os quais não puderam ser submetidos à correção anatômica durante o período neonatal, a bandagem do TP também pode ser aplicada em pacientes com transposição congenitamente corrigida das grandes artérias ou TGA previamente corrigida através das técnicas de correção no plano atrial (Senning ou Mustard), possibilitando posterior correção anatômica através da cirurgia de Jatene.

Embora as cirurgias de inversão de fluxos sanguíneos no plano atrial apresentem bons resultados iniciais, o seguimento em longo prazo, no entanto, mostra evidências de insuficiência cardíaca em 50% dos pacientes, decorrente da manutenção do VD como ventrículo sistêmico, sendo sintomática em pelo menos 10% dos casos⁹⁶.

Em 1986, Mee⁹⁷ relatou os primeiros casos clínicos de cirurgia de Jatene com sucesso, após o treinamento ventricular, no pós-operatório tardio da cirurgia de Senning ou Mustard. Atualmente, outros grupos reproduziram esta técnica, porém, com uma mortalidade elevada, em torno de 20%⁹⁸.

Nos adultos, com falência do ventrículo sistêmico pós Senning ou Mustard, submetidos à cirurgia de Jatene em dois estágios, observou-se fibrose e degeneração celular em biópsias obtidas do VE, corroborando o achado de disfunção do VE tardia nesses pacientes⁹⁹. A dificuldade de preservação da função ventricular em crianças maiores e adultos, após o protocolo de treinamento convencional, pode ter origem na perda da capacidade de proliferação celular no miocárdio maduro, potencial que se perde progressivamente após as primeiras semanas de vida^{100,101,102}. Miana et al.¹⁰³ demonstraram

que cabras adultas, submetidas a dois protocolos de bandagem pulmonar, intermitente versus convencional, apresentaram melhor desempenho miocárdico do VD com o protocolo intermitente, sugerindo, nesse contexto, uma hipertrofia mais fisiológica.

Além das controvérsias quanto aos parâmetros de indicação e a qualidade do tecido miocárdico hipertrofiado, há também polêmica quanto a indicação de cirurgia em dois estágios. Vários centros têm relatado resultados satisfatórios com a correção cirúrgica primária em casos desfavoráveis, com utilização de ECMO ou dispositivos de assistência circulatória no arsenal terapêutico pós-operatório¹⁰⁴, associados ainda ao treinamento farmacológico, com o uso de vasodilatadores¹⁰⁵. Tal prática ainda não se mostra reprodutível em alguns centros, especialmente nos países em desenvolvimento, devido ao elevado custo envolvido, apesar do maior número de pacientes em potencial presentes nesses países. Outros obstáculos pertinentes relacionam-se à necessidade de treinamento específico e à alta complexidade para manutenção da equipe e infraestrutura.

Com todos os cuidados tomados, não há diferenças significativas nos índices de mortalidade para a correção tardia em um ou dois estágios. O índice de mortalidade é de aproximadamente 15% nos pacientes submetidos à cirurgia de Jatene em dois estágios¹⁰⁶ e de 13% nas crianças submetidas à cirurgia com o auxílio de ECMO e uso de vasodilatadores¹⁰⁷.

Dabritz et al.¹⁰⁶ relataram uma estratégia especial de abordagem intra-operatória do VE para avaliar sua capacidade em sustentar a circulação sistêmica, através de bandagem do tronco pulmonar durante 30 minutos. Caso a função ventricular e a hemodinâmica mantivessem estáveis, haveria respaldo para a realização da cirurgia primária de Jatene.

Não obstante as incertezas, devido ao atual desenvolvimento da técnica de preparo ventricular, a indisponibilidade de uso rotineiro de ECMO ou dispositivos de assistência ventricular nos centros cardiológicos brasileiros e a disfunção ventricular direita tardia após as cirurgias de Senning e Mustard, parece óbvio, em nosso contexto, a realização da cirurgia de Jatene em dois estágios, nos casos com conduta cirúrgica tardia.

Na translação do presente estudo para a aplicação clínica, um preparo ventricular intermitente, com melhor preservação da função miocárdica sistólica e/ou diastólica, através de uma possível hipertrofia mais fisiológica, poderia proporcionar uma programação para a cirurgia de Jatene em dois estágios com potencial de menor morbimortalidade, especialmente para os lactentes portadores de TGA simples, através de um melhor manuseio clínico do paciente no intervalo entre as duas cirurgias.

É importante ressaltar que o ideal, para os pacientes portadores da TGA, seria a detecção da cardiopatia ainda na vida intra-uterina, através do ecocardiograma fetal. Desta forma, seriam precocemente encaminhados ou nasceriam em centro de referência em Cardiologia e Cirurgia Cardíaca Pediátrica, para serem submetidos à correção cirúrgica sem a necessidade de treinamento ventricular. Entretanto, um dos principais entraves é a qualidade do rastreamento de cardiopatias congênitas realizado pela ultrassonografia obstétrica, a qual deveria ser responsável pela identificação da má posição das grandes artérias e encaminhamento ao especialista em ecocardiografia fetal. Atualmente, o rastreamento pela ultrassonografia obstétrica no Brasil apresenta uma baixa sensibilidade para a detecção de cardiopatias, necessitando de investimentos em treinamento e capacitação. Soma-se, como fator de complicação ao diagnóstico pré-natal e neonatal, a carência de especialistas em cardiologia e ecocardiografia pediátrica. Estratégias para se

ampliar o diagnóstico das cardiopatias congênitas certamente reduzirão o contingente de crianças com TGA candidatas ao treinamento ventricular, conforme já observado em muitos países desenvolvidos, como o acesso universal das gestantes ao acompanhamento pré-natal, o eficaz rastreamento de cardiopatias pela ultrassonografia obstétrica e a disponibilidade de referência à ecocardiografia fetal e pediátrica.

Por enquanto, o preparo ventricular representa uma abordagem terapêutica interessante, especialmente nos países em desenvolvimento, onde ainda exerce um papel importante, pois muitos pacientes devem se beneficiar dessa sequência cirúrgica, para poder sobreviver com qualidade e maior longevidade, em vista do potencial de sucesso dessa técnica nos casos de TGA com o ventrículo esquerdo despreparado.

5.5 Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo reside no fato do ventrículo subpulmonar ser um ventrículo morfológicamente direito. Por outro lado, seria inviável a utilização do VE como ventrículo subpulmonar em um modelo experimental de TGA. Além do mais, a bandagem aórtica submeteria o sistema coronariano a altas pressões o que, certamente, traria repercussões diversas. Esta abordagem experimental também não corresponderia à realidade, já que, na TGA, o VE está conectado à artéria pulmonar. Outra limitação refere-se aos tempos de sobrecarga pressórica diferentes, 96 horas no grupo contínuo e 48 horas no intermitente. Entretanto, nossa intenção é prever o protocolo mais eficiente e no menor tempo possível. Apesar destas diferenças, os resultados foram mais favoráveis para o grupo de menor tempo de estímulo hipertrófico, o Intermitente. Considerando as limitações de

inferências clínicas, a partir de observações de um estudo experimental, não se pode assegurar que o comportamento do coração humano com TGA seria exatamente o mesmo observado no presente estudo. Portanto, a translação para o ser humano deve ser vista com muita cautela. Outra questão relevante concerne ao fato da sobrecarga sistólica contínua ser imposta com a BTP ajustável e não com uma fita fixa convencional, comumente usada na prática clínica. Neste caso, a sobrecarga sistólica pode ser menos aguda e intensa do que a BTP convencional, na qual não há perdas naturais do sistema e não há possibilidades de reajustes percutâneos durante o treinamento ventricular.

5.6 Perspectivas futuras

Estudos paralelos desta linha de pesquisa estão avaliando as consequências do aumento súbito da pós-carga no metabolismo energético das células, buscando identificar marcadores de hipertrofia patológica, através da análise de mecanismos moleculares. Como o estímulo de sobrecarga patológica é geralmente contínuo e o de sobrecarga fisiológica é intermitente, deduzimos que programas de treinamento ventricular qualitativamente diferentes poderiam estimular hipertrofias distintas no coração e produzir respostas fenotípicas diferentes. A hipertrofia fisiológica é caracterizada pela densidade capilar normal ou aumentada, com pouca ou nenhuma fibrose do miocárdio, enquanto que a hipertrofia patológica é caracterizada por fibrose e degeneração. Assim, uma avaliação biomolecular destes mecanismos de hipertrofia aguda também poderá gerar dados importantes para minimizarmos o dano celular e ampliar o entendimento e aperfeiçoamento da cirurgia de Jatene em dois estágios.

6 CONCLUSÕES

1. Ambos os protocolos de sobrecarga sistólica promoveram hipertrofia ventricular por ganho de massa muscular de magnitude similar, sem aumento relevante no seu conteúdo de água.
2. A avaliação ecocardiográfica demonstrou maior hipertrofia ventricular para o grupo Intermitente, com a preservação da função sistólica e diastólica, tanto em repouso como sob estresse farmacológico.
3. Apesar do grupo Contínuo ter evoluído com menor fração de ejeção que os demais grupos, tanto no repouso quanto sob estresse farmacológico, este parâmetro de função sistólica permaneceu dentro dos limites da normalidade.
4. A sobrecarga sistólica contínua do VD promoveu pior Índice de *Performance* Miocárdica, tanto no repouso, quanto sob estresse farmacológico e dilatação persistente da cavidade durante as 96 horas de estudo.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Pressão aórtica sistólica dos animais do grupo Sham (mmHg)

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
280208C	132	109	105	111	136
290208C	114	111	128	111	127
150408C	95	91	91	90	89
240408BC	94	93	89	70	NO
240408C	104	105	98	92	103
290408C	93	91	96	85	90
290508C	112	93	94	94	107

NO = não obtido

ANEXO 2. Pressão aórtica sistólica dos animais submetidos à sobrecarga sistólica contínua de VD (mmHg)

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EC	134	119	113	119	134
210508 EC	106	106	93	100	94
220808EC	98	104	101	86	85
060209-AEC	108	89	98	99	96
170409-AEC	129	120	125	119	140
290509-EC	105	100	95	101	115

ANEXO 3. Pressão aórtica sistólica dos animais submetidos à sobrecarga sistólica intermitente de VD (mmHg)

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EI	107	110	105	112	113
141108-EI	120	103	101	98	112
051208-EI	110	98	95	101	105
060209-BEI	120	110	110	102	92
170409-BEI	126	128	128	135	108
220509-EI	101	103	106	94	97

ANEXO 4: Gradiente VD/TP (mm hg) estabelecido pela bandagem do TP no grupo Sham

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
280208C	9	5	6	7	5
290208C	5	5	4	NO	2
150408C	7	6	6	4	5
240408BC	4	5	6	6	3
240408C	5	4	7	5	NO
290408C	5	8	5	7	5
290508C	3	5	4	4	3

NO = não obtido

ANEXO 5. 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
140308EC	50	40	40	56	26
210508 EC	42	53	53	69	60
220808EC	NO	41	41	73	NO
060209-AEC	66	55	55	82	88
170409-AEC	52	47	47	49	55
290509-EC	52	60	60	65	67

NO = não obtido

ANEXO 6: Gradiente VD/TP (mm hg) estabelecido pela bandagem do TP no grupo submetido à sobrecarga sistólica intermitente do VD

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
140308EI	52	5	64	8	66	12	60	16	16
141108-EI	53	12	47	7	45	8	65	8	14
051208-EI	53	12	55	18	55	20	67	20	33
060209-BEI	69	5	63	6	66	16	76	20	30
170409-BEI	46	7	61	3	56	7	55	8	12
220509-EI	52	15	58	14	60	1	63	6	6

ANEXO 7. Relação de pressões VD/VE no grupo Sham, calculada através dos dados obtidos pelas medidas de pressões dos cateteres vasculares

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
280208C	0,46	0,33	0,28	0,29	0,29
290208C	0,38	0,30	0,23	0,53	0,24
150408C	0,28	0,27	0,29	0,27	0,25
240408BC	0,34	0,41	0,44	0,47	0,34
240408C	0,40	0,34	0,43	0,46	0,36
290408C	0,32	0,43	0,30	0,33	0,23
290508C	0,29	0,31	0,32	0,32	0,22

ANEXO 8. 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
140308EC	0,55	0,55	0,74	0,75	0,38
210508 EC	0,63	0,79	0,76	0,99	0,80
220808EC	0,71	0,79	0,93	1,41	0,72
060209-AEC	0,78	0,78	0,96	1,12	1,06
170409-AEC	0,62	0,63	0,57	0,55	0,56
290509-EC	0,67	0,80	0,72	0,79	0,74

ANEXO 9. 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
140308EI	0,69	0,24	0,84	0,34	0,76	0,32	0,66	NO	0,37
141108-EI	0,75	0,44	0,74	0,38	0,67	0,33	0,88	0,34	0,32
051208-EI	0,66	0,33	0,73	0,36	0,79	0,37	0,86	0,35	0,46
060209-BEI	0,70	0,27	0,75	0,33	0,86	0,44	0,98	0,51	NO
170409-BEI	0,60	0,25	0,67	0,32	0,70	0,28	0,59	0,34	0,34
220509-EI	0,77	0,39	0,75	0,42	0,89	0,24	0,86	0,28	0,34

NO = não obtido

ANEXO 10. Espessura da parede do VD do grupo Sham, obtida pelo ecocardiograma

ANEXO 16: Espessura da parede do VD do grupo Sham, obtida pelo ecocardiograma					
ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
280208C	0,30	0,33	0,34	0,35	0,33
290208C	0,34	0,33	0,34	0,34	0,33
150408C	0,34	0,33	0,34	0,35	0,35
240408BC	0,33	0,35	0,34	0,33	0,33
240408AC	0,32	0,32	0,32	0,31	0,34
290408C	0,34	0,35	0,35	0,34	0,34
290508C	0,34	0,34	0,34	0,34	0,33

ANEXO 11. Espessura da parede do VD do grupo de sobrecarga sistólica contínua, obtida pelo ecocardiograma

ecocardiograma					
ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EC	0,33	0,35	0,37	0,42	0,51
210508EC	0,34	0,40	0,40	0,51	0,50
220808EC	0,35	0,34	0,34	0,41	0,41
060209AEC	0,31	0,35	0,33	0,32	0,40
170409AEC	0,34	0,34	0,33	0,41	0,47
280509EC	0,35	0,35	0,45	0,50	0,50

ANEXO 12: Espessura da parede do VD do grupo de sobrecarga sistólica intermitente, obtida pelo ecocardiograma

ecocardiograma					
ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EI	0,31	0,28	0,42	0,43	0,70
141108EI	0,34	0,37	0,40	0,43	0,49
60209BEI	0,33	0,32	0,31	0,50	0,48
170409BEI	0,33	0,33	0,34	0,48	0,53
051208 EI	0,34	0,34	0,34	0,45	0,53
220509 EI	0,33	0,38	0,39	0,44	0,50

ANEXO 13: Espessura do septo do grupo Sham, obtida pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
280208C	0,57	0,54	0,51	0,52	0,51
290208C	0,54	0,50	0,51	0,51	0,54
150408C	0,46	0,46	0,45	0,45	0,47
240408BC	0,47	0,44	0,48	0,49	0,48
240408AC	0,45	0,43	0,52	0,47	0,48
290408C	0,55	0,55	0,54	0,56	0,54
290508C	0,44	0,44	0,47	0,45	0,48

ANEXO 14: Espessura do septo do grupo de sobrecarga sistólica contínua, obtida pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EC	0,54	0,54	0,54	0,53	0,55
210508EC	0,44	0,48	0,47	0,46	0,46
220808EC	0,50	0,50	0,46	0,47	0,46
060209AEC	0,48	0,51	0,50	0,50	0,50
170409AEC	0,54	0,50	0,51	0,50	0,50
280509EC	0,52	0,52	0,52	0,55	0,50

ANEXO 15: Espessura do septo do grupo de sobrecarga sistólica intermitente, obtida pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EI	0,49	0,46	0,50	0,45	0,53
141108EI	0,53	0,55	0,46	0,50	0,55
60209BEI	0,55	0,48	0,48	0,48	0,49
170409BEI	0,54	0,55	0,50	0,53	0,54
051208 EI	0,55	0,54	0,54	0,54	0,54
220509 EI	0,52	0,50	0,53	0,50	0,50

ANEXO 16: Espessura da parede do VE do grupo Sham, obtida pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
280208C	0,51	0,50	0,52	0,53	0,52
290208C	0,51	0,56	0,52	0,53	0,52
150408C	0,48	0,48	0,48	0,46	0,47
240408BC	0,48	0,44	0,48	0,48	0,49
240408AC	0,47	0,47	0,50	0,47	0,49
290408C	0,54	0,53	0,54	0,54	0,56
290508C	0,45	0,45	0,46	0,43	0,46

ANEXO 17. Espessura da parede do VE do grupo de sobrecarga sistólica contínua, obtida pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EC	0,51	0,50	0,51	0,50	0,59
210508EC	0,43	0,46	0,47	0,44	0,46
220808EC	0,44	0,44	0,41	0,45	0,42
060209AEC	0,48	0,49	0,50	0,50	0,50
170409AEC	0,54	0,50	0,52	0,50	0,54
280509EC	0,40	0,50	0,52	0,52	0,52

ANEXO 18. Espessura da parede do VE do grupo de sobrecarga sistólica intermitente, obtida pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)				
	0	24	48	72	96
140308EI	0,56	0,55	0,56	0,50	0,53
141108EI	0,53	0,55	0,53	0,53	0,57
60209BEI	0,52	0,49	0,50	0,48	0,50
170409BEI	0,54	0,55	0,50	0,54	0,53
051208 EI	0,52	0,54	0,55	0,54	0,53
220509 EI	0,50	0,52	0,50	0,50	0,53

ANEXO 19. Volume diastólico final do VD no grupo Sham, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
280208C	2,50	2,00	1,70	2,40	1,70	1,60
290208C	3,50	1,80	2,60	2,40	2,10	2,00
150408C	1,60	1,60	2,10	1,60	1,90	1,80
240408BC	2,20	3,20	4,00	3,20	3,20	3,20
240408AC	1,70	2,80	2,60	2,20	1,90	2,00
290408C	2,10	2,20	2,60	2,70	2,20	2,30
290508C	2,20	1,50	1,80	1,90	1,90	1,60

ANEXO 20. Volume diastólico final do VD no grupo de sobrecarga sistólica contínua, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
140308EC	3,20	3,30	4,00	3,40	2,90	4,40
210508EC	2,00	5,50	6,60	6,20	6,20	6,70
220808EC	1,30	2,70	4,90	3,40	5,10	3,70
060209AEC	3,90	7,20	5,30	5,30	10,20	10,60
170409AEC	2,80	3,90	5,00	6,30	5,20	5,00
280509EC	4,50	12,50	9,80	6,00	3,60	3,70

ANEXO 21. Volume diastólico final do VD no grupo de sobrecarga sistólica intermitente, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
140308EI	3,30	4,60	5,10	3,80	3,10	4,30
141108EI	2,00	5,40	3,10	3,40	3,10	3,00
60209BEI	2,50	6,00	3,70	2,60	4,00	5,60
170409BEI	2,50	3,80	3,20	4,00	3,10	3,50
051208 EI	1,40	8,70	3,80	3,90	2,70	1,40
220509 EI	2,90	2,50	2,70	2,80	2,70	2,50

ANEXO 22. Fração de ejeção do VD no grupo Sham, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
280208C	80,00	70,00	65,00	75,00	71,00	69,00
290208C	85,00	72,00	77,00	75,00	81,00	75,00
150408C	75,00	75,00	76,00	81,00	84,00	78,00
240408BC	77,00	75,00	83,00	78,00	81,00	75,00
240408AC	71,00	57,00	73,00	73,00	68,00	75,00
290408C	81,00	68,00	81,00	70,00	68,00	70,00
290508C	73,00	73,00	78,00	89,00	79,00	81,00

ANEXO 23. Fração de ejeção do VD no grupo de sobrecarga sistólica contínua, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
140308EC	78,00	48,00	45,00	85,00	90,00	84,00
210508EC	70,00	31,00	50,00	63,00	73,00	66,00
220808EC	62,00	74,00	63,00	7,10	57,00	68,00
060209AEC	59,00	33,00	32,00	30,00	42,00	42,00
170409AEC	68,00	28,00	20,00	41,00	58,00	56,00
280509EC	60,00	26,00	33,00	47,00	58,00	62,00

ANEXO 24. Fração de ejeção do VD no grupo de sobrecarga sistólica intermitente, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
140308EI	55,00	22,00	45,00	76,00	81,00	84,00
141108EI	60,00	52,00	68,00	68,00	71,00	73,00
60209BEI	60,00	15,00	49,00	65,00	70,00	72,00
170409BEI	60,00	16,00	41,00	60,00	74,00	66,00
051208 EI	71,00	38,00	74,00	59,00	59,00	71,00
220509 EI	59,00	48,00	52,00	64,00	59,00	68,00

ANEXO 25. IPM do VD no grupo Sham, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
280208C	0,10	0,15	0,06	0,12	0,17	0,15
290208C	0,19	0,21	0,32	0,09	0,17	0,20
150408C	0,14	0,07	0,09	0,12	0,12	0,24
240408BC	0,19	0,16	0,20	0,10	0,06	0,15
240408AC	0,38	0,35	0,40	0,33	0,09	0,30
290408C	0,51	0,19	0,31	0,36	0,22	0,64
290508C	0,34	0,54	0,50	0,29	0,30	0,30

ANEXO 26. IPM do VD no grupo de sobrecarga sistólica contínua, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
140308EC	0,35	0,08	0,16	0,25	0,20	0,60
210508EC	0,34	0,61	0,21	0,30	0,63	0,88
220808EC	0,27	0,08	0,17	0,19	0,33	0,24
060209AEC	0,09	0,18	0,24	0,44	0,26	0,35
170409AEC	0,24	0,27	0,18	0,19	0,54	0,15
280509EC	0,27	0,33	0,17	0,28	0,33	0,26

ANEXO 27. IPM do VD no grupo de sobrecarga sistólica intermitente, calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	Tempo de Sobrecarga Sistólica (horas)					
	Pre-op	0	24	48	72	96
140308EI	0,19	0,35	0,18	0,28	0,45	0,34
141108EI	0,18	0,17	0,06	0,08	0,09	0,09
60209BEI	0,16	0,13	0,11	0,13	0,17	0,15
170409BEI	0,16	0,16	0,15	0,09	0,16	0,07
051208 EI	0,27	0,24	0,16	0,27	0,15	0,12
220509 EI	0,28	0,08	0,08	0,12	0,23	0,08

ANEXO 28. Frequências cardíacas inicial e atingida no grupo Sham, durante o ecocardiograma sob estresse nas condições basal e final e a dose utilizada de dobutamina

ANIMAL	BASAL			FINAL		
	FC	FC	DOSE	FC	FC	DOSE
	INICIAL	ATINGIDA	DOBUTAMINA	INICIAL	ATINGIDA	DOBUTAMINA
280208C	170,00	238,00	30,00	162,00	261,00	40,00
290208C	160,00	279,00	20,00	107,00	180,00	40,00
150408C	113,00	211,00	30,00	100,00	176,00	5,00
240408BC	118,00	126,00	40,00	111,00	149,00	40,00
240408AC	111,00	192,00	20,00	122,00	178,00	40,00
290408C	130,00	178,00	40,00	91,00	161,00	20,00
290508C	142,00	220,00	40,00	111,00	189,00	30,00

ANEXO 29. Frequências cardíacas inicial e atingida no grupo de sobrecarga sistólica contínua, durante o ecocardiograma sob estresse nas condições basal e final e a dose utilizada de dobutamina

ANIMAL	BASAL			FINAL		
	FC INICIAL	FC ATINGIDA	DOSE DOBUTAMINA	FC INICIAL	FC ATINGIDA	DOSE DOBUTAMINA
140308EC	150,00	234,00	40,00	157,00	217,00	40,00
210508EC	107,00	182,00	20,00	116,00	170,00	40,00
220808EC	133,00	257,00	40,00	130,00	182,00	40,00
060209AEC	150,00	245,00	40,00	120,00	250,00	30,00
170409AEC	129,00	182,00	40,00	130,00	168,00	40,00
280509EC	120,00	162,00	40,00	138,00	241,00	20,00

ANEXO 30. Frequências cardíacas inicial e atingida no grupo de sobrecarga sistólica intermitente, durante o ecocardiograma sob estresse nas condições basal e final e a dose utilizada de dobutamina

ANIMAL	BASAL			FINAL		
	FC INICIAL	FC ATINGIDA	DOSE DOBUTAMINA	FC INICIAL	FC ATINGIDA	DOSE DOBUTAMINA
140308EI	129,00	211,00	30,00	135,00	230,00	40,00
141108EI	126,00	227,00	40,00	130,00	230,00	20,00
60209BEI	140,00	238,00	40,00	157,00	256,00	40,00
170409BEI	130,00	208,00	40,00	132,00	224,00	20,00
051208 EI	102,00	247,00	20,00	106,00	180,00	5,00
220509 EI	129,00	248,00	10,00	120,00	220,00	20,00

ANEXO 31. FEVD no grupo Sham, nas condições basal e final, com e sem dobutamina calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	BASAL		FINAL	
	SEM	COM	SEM	COM
280208C	80,00	82,00	69,00	67,00
290208C	85,00	76,00	75,00	71,00
150408C	75,00	86,00	78,00	82,00
240408BC	77,00	74,00	75,00	88,00
240408AC	71,00	82,00	75,00	79,00
290408C	81,00	86,00	70,00	82,00
290508C	73,00	80,00	81,00	88,00

ANEXO 32. FEVD no grupo de sobrecarga sistólica contínua, nas condições basal e final, com e sem dobutamina calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	BASAL		FINAL	
	SEM	COM	SEM	COM
140308EC	78,00	78,00	84,00	75,00
210508EC	70,00	89,00	66,00	78,00
220808EC	62,00	83,00	68,00	69,00
060209AEC	59,00	73,00	42,00	28,00
170409AEC	68,00	73,00	56,00	71,00
280509EC	60,00	64,00	62,00	43,00

ANEXO 33. FEVD no grupo de sobrecarga sistólica intermitente, nas condições basal e final, com e sem dobutamina calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	BASAL		FINAL	
	SEM	COM	SEM	COM
140308EI	55,00	80,00	84,00	80,00
141108EI	60,00	78,00	73,00	79,00
60209BEI	60,00	67,00	72,00	69,00
170409BEI	60,00	74,00	66,00	80,00
051208 EI	71,00	80,00	71,00	71,00
220509 EI	59,00	75,00	68,00	79,00

ANEXO 34. IPM do VD no grupo Sham, nas condições basal e final, com e sem dobutamina calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	BASAL		FINAL	
	SEM	COM	SEM	COM
280208C	0,10	0,10	0,15	0,27
290208C	0,19	0,25	0,20	0,39
150408C	0,14	0,32	0,24	0,18
240408BC	0,19	0,31	0,15	0,10
240408AC	0,38	0,38	0,30	0,07
290408C	0,51	0,24	NO	0,15
290508C	0,34	0,22	0,30	0,10

NO = não obtido

ANEXO 35. IPM do VD no grupo de sobrecarga sistólica contínua, nas condições basal e final, com e sem dobutamina calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	BASAL		FINAL	
	SEM	COM	SEM	COM
140308EC	0,35	0,19	0,60	0,50
210508EC	0,34	0,07	NO	0,76
220808EC	0,27	0,28	0,24	0,29
060209AEC	0,09	0,10	0,35	0,55
170409AEC	0,24	0,09	0,15	0,21
280509EC	0,27	0,29	0,26	0,25

NO = não obtido

ANEXO 36. IPM do VD no grupo de sobrecarga sistólica intermitente, nas condições basal e final, com e sem dobutamina calculado através dos dados obtidos pelo ecocardiograma

ANIMAL	BASAL		FINAL	
	SEM	COM	SEM	COM
140308EI	0,19	0,22	NO	0,06
141108EI	0,18	0,09	0,09	0,14
60209BEI	0,16	0,29	0,15	0,10
170409BEI	0,16	0,09	0,07	0,26
051208 EI	0,27	0,31	0,12	0,20
220509 EI	0,28	0,13	0,08	0,12

NO = não obtido

ANEXO 37. Peso das massas musculares do grupo Sham, indexado para o peso corpóreo dos animais

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
280208C	0,66	1,41	0,82
290208C	0,73	1,35	0,78
150408C	0,56	1,14	0,74
240408BC	0,81	1,34	0,85
240408AC	0,81	1,24	0,88
290408C	0,85	1,52	0,88
290508C	0,91	1,64	1,04

ANEXO 38. 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
140308EC	1,23	1,62	1,24
210508EC	1,18	1,23	1,07
220808EC	1,15	1,66	1,37
060209AEC	1,29	1,25	1,10
170409AEC	1,02	1,55	1,09
280509EC	1,35	1,36	1,21

ANEXO 39. 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
140308EC	1,19	1,58	1,17
210508EC	1,13	1,17	1,12
220808EC	1,23	1,28	0,95
060209AEC	1,05	1,54	0,94
170409AEC	1,11	1,67	0,96
280509EC	1,19	1,91	1,11

ANEXO 40. Porcentagem do conteúdo de água nas massas cardíacas do grupo Sham

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
280208C	77,40	77,00	77,19
290208C	75,40	75,00	74,70
150408C	81,08	79,41	79,46
240408BC	81,50	79,80	79,42
240408AC	77,60	78,30	76,97
290408C	80,07	79,66	74,90
290508C			

ANEXO 41. Porcentagem do conteúdo de água nas massas cardíacas do grupo de sobrecarga sistólica contínua

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
140308EC	12,50	82,45	79,21
210508EC	8,00	81,87	79,26
220808EC	7,50	80,36	78,55
060209AEC	10,70	82,90	79,12
170409AEC	13,00	81,12	79,58
280509EC	15,9	83,28	79,68

ANEXO 42. Porcentagem do conteúdo de água nas massas cardíacas do grupo de sobrecarga sistólica intermitente

ANIMAL	MASSAS CARDÍACAS (g/kg)		
	VD	VE	SEPTO
140308EC	12,50	81,78	79,49
210508EC	13,50	81,27	80,10
220808EC	11,80	84,04	78,03
060209AEC	11,50	81,94	78,93
170409AEC	12,30	82,35	79,05
280509EC	10,30	79,71	78,91

8 REFERÊNCIAS

-
- 1- Martins P, Castela E. Transposition of great arteries. *Orphanet J of rare diseases*. 2008;3:27.
 - 2- Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, De Souza LC, Neger F, Galantier M, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol*. 1975;28:461-64.
 - 3- Ross D, Rickards A, Somerville J. Transposition of the great arteries: logical anatomical arterial correction. *Br Med J*.1976; v. 1, n.6018, p.1109-11.
 - 4- Pacifico AD, Stewart RW, Barger LM. Repair of transposition of the great arteries with ventricular septal defect by an arterial switch operation. *Circulation*.1983; v. 68, (3 Pt 2), p.II49-55.
 - 5- Aubert J, Pannetier A, Couvelly JP, Unal D, Rouault F, Delarue A. Transposition of the great arteries. New technique for anatomical correction. *Br Heart J*.1978; v. 40,n. 2, p.204-8.
 - 6- Idriss FS, Goldstein IR, Grana L, French D, Potts WJ. A new technique for complete correction of transposition of the great vessels. *Circulation*.1961; v. 24, p.5-11.
 - 7- Baño-Rodrigo A, Quero-Jiménez M, Moreno-Granado F, Gamallo-Amat C. Wall thickness of ventricular chambers in transposition of the great arteries: surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1980; v. 79, n.4, 592-7.

-
- 8- Major WKJr, Matsuda H, Subramanian S. Failure of the Jatene procedure in a patient with D-transposition and intact ventricular septum. *Ann Thorac Surg*. 1976; v. 22,n.4, p.386-8.
 - 9- Huhta JC, Edwards WD, Feldt RH, Puga FJ. Left ventricular wall thickness in complete transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1982; v. 84, n.1, p.97-101.
 - 10- Mulleler W, Dammann J. The treatment of certain congenital malformations of the heart by the creation of pulmonary stenosis to reduce pulmonary hypertension an excessive pulmonary blood flow: a preliminary report. *Surg Gynecol Obstet*.1952; 95: 213-9.
 - 11- Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two stage operation for anatomical correction of TGA-IVS. *Lancet*. 1977;1:1275-1278.
 - 12- 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; v. 23, n.3, p.451-62.
 - 13- Imamura M, Schluchter M, Fouad-Tarazi FM. Remodeling of left ventricular after banding of ascending aorta in the rat. *Cardiovasc Res*.1990; v. 24, n.8, p.641-6.
 - 14- Izumo S; Lompre AM, Matsuoka R, Koren G, Schwartz K, Nadal-Ginard B, et al. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac

-
- hypertrophy. Interaction between hemodynamic and thyroid hormone – induced signals. *J Clin Invest.*1987; v. 79, n.3, p.970-7.
- 15- Izumo S, Nadal-Guinard B, Mahdavi V. Proto-oncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload *Proc. Natl Acad Sci. U.S.A.*1988; v. 85, n.2, p.339-43.
- 16- Rozich JD, Barnes MA, Schmid PG, Zile MR, Mcdermott PJ, Cooper 4th G. Load effects on gene expression during cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.*1995; v. 27, n.1, p.485-99.
- 17- Jonas RA, Giglia TM, Sanders SP, Wernovsky G, Nadal-Ginard B, Mayer JEJr, et al. Rapid, two-stage arterial switch for transposition of the great arteries and intact ventricular septum beyond the neonatal period. *Circulation.*1989; v. 80 (3 Pt 1), p.I203-8.
- 18- 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.
- 19- Boutin C, Wernovsky G, Sanders SP, Jonas RA, Castañeda A, Colan SD. Rapid two-stage arterial switch operation: evaluation of left ventricular systolic mechanics

-
- late after in acute pressure overload stimulus in infancy. *Circulation*. 1994; v. 90, n.3, p.1294-303.
- 20- Bishop SP, Melsen LR. Myocardial necrosis, fibrosis, and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload. *Circ Res*.1976; v. 39, n.2, p.238-45.
- 21- 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.1987; F.J, ed. London, Academic.
- 22- Zimmer HG, Ibel H, Gerlach E. Significance of the hexose monophosphate shunt in experimentally induced cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol*.1980; v. 75, n.1, p.207-13.
- 23- Takahashi Y, Nakano S, Shimazaki Y, Kadoba K, Taniguchi K, Sano T, et al. 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; v. 84 (5 Suppl.), p.III180-6.
- 24- Assad RS, Cardarelli M, Abduch MCD, Aiello VD, Maizato M, Marcial MB, et al. Reversible Pulmonary Artery Banding with Balloon Catheter: Assessment of Rapid Pulmonary Ventricular Hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2000; 120:66-72.

-
- 25- Assad RS, Cardarelli M, Abduch MCD, Aiello VD, Maizato M, Jatene AD. Bandagem reversível do tronco pulmonar: modelo experimental para preparo rápido do ventrículo pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*1998; v. 13, p.239-48.
- 26- Canêo LF. Preparo do ventrículo subpulmonar através de dois modelos ajustáveis de estenose do tronco pulmonar: estudo experimental, São Paulo. 1999; 90 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 27- Canêo LF, Dias CA, Assad RS, Abduch MC, Aiello VD, Lourenço JRD, et al. Preparo do ventrículo subpulmonar através de dois modelos ajustáveis de estenose do tronco pulmonar: Estudo experimental. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*2001; v.16(1): p. 35-48.
- 28- Dias CA. Modelo experimental de bandagem ajustável do tronco pulmonar: novo dispositivo para preparo rápido do ventrículo, São Paulo. 1998; 92 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 29- Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR. Modelo experimental de bandagem ajustável do tronco pulmonar: Novo dispositivo para preparo rápido do ventrículo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*2000; v. 15(4), p.328-37.
- 30- Rabello RR. Análise da Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina na Hipertrofia Aguda do Ventrículo Direito em Modelo Experimental de Estenose Endovascular Ajustável do Tronco Pulmonar, São Paulo. 2000; 96 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

-
- 31- Rabello RR, Assad RS, Krieger JE, Abduch MC, Oliveira AS. Análise da Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina na Hipertrofia Aguda do Ventrículo Direito em Modelo Experimental de Estenose Endovascular Ajustável do Tronco Pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001; 16(4): 364-75.
- 32- Abduch MC, Assad RS, Rodriguez MQ, Valente AS, Andrade JL, Demarchi LM, et al. Reversible pulmonary trunk banding III: assessment of myocardial adaptive mechanisms-contribution of cell proliferation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(6):1510-6.
- 33- Assad RS, Rodriguez MQ, Abduch MCD, Valente AS, Andrade JL, Krieger JE, et al. Bandagem ajustável do tronco pulmonar: comparação de dois métodos de hipertrofia aguda do ventrículo subpulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2006; 21(4): 418-28.
- 34- Valente AS, Assad RS, Abduch MCD, Silva GJJ, Thomaz PG, Miana LA, et al. Bandagem Reversível do Tronco Pulmonar IV: Análise da Hipertrofia Aguda do Ventrículo Direito em Modelo Experimental de Sobrecarga Intermitente. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008; 23(1):60-9.
- 35- Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB, eds. *Echocardiography in Pediatric Heart Disease.* 2nd ed. Missouri: Mosby. 1997;133-234.

-
- 36- Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR, Amino JG, et al. Is myocardial performance index an independent echocardiographic marker of death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy? *Clin Cardiol.*2008; Sep;31 (9):424-30.
- 37- Durjardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler derived index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82:1071-1076.
- 38- Papadopoulou E, Toumanidis ST, Tsirpanlis G, Trika CO, Kalatzopoulou G, Moulopoulos SD. Myocardial performance index suggests optimal fluid loss during hemodialysis. *Clin Cardiol.* 2010;33:45-50.
- 39- Ishii M, Eto G, Tei C, Tsutsumi T, Hashino K, Sugahara Y, et al. Quantification of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr Cardiol.* 2000; Sep-Oct;21(5):416-21.
- 40- Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Effect of dobutamine on a Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *Pediatr Cardiol.* 2002; Nov-Dec;23 (6):613-7.

-
- 41- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
- 42- Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:169-78.
- 43- Morhy SS, Andrade JL, Soares AM, Ribeiro ZV, Wilberg TM, Mathias Jr W, et al. Non-invasive assessment of right ventricular function in the late follow-up of the Senning procedure. *Cardiol Young*. 2005; 15:154-9.
- 44 - Jurko AJr, Jurko A, Minarik M. Doppler-derived myocardial performance index in healthy children. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(2):77-79.
- 45- Mathias W Jr, Arruda A, Santos F, Arruda A, Mattos E, Osorio A, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective experience of 4,033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12:785-91.

-
- 46- Fulton RM, Huntchinson EC, Jones AM. Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J*.1952; 14:413-20.
- 47- Bishop SP, Cole CR. Production of externally controlled progressive pulmonic stenosis in the dog. *J Appl Physiol*.1969; 26: 659-63.
- 48- Lacour GF, Piot D, Zoghbi J, Serraf A, Gruber P, Macé L, et al. Surgical management and indication of left ventricular retraining in arterial switch for transposition of great arteries with intact ventricular septum. *Eur J Cardiothorac Surg*.2001;20 (4):824-9.
- 49- Parker NM, Zuhdi M, Kouatli A, Baslaim G. Late presenters with dextro-transposition of great arteries and intact ventricular septum: to train or not to train the left ventricle for arterial switch operation. *Congenit Heart Dis*.2009;4(6):424-32.
- 50- Ismail SR, Kabbani MS, Najm HK, Abusuliman RM, Elbarbary M. Early outcome for primary arterial switch operation beyond the age of 3 weeks. *Pediatr Cardiol*.2010;31(5):663-7.
- 51- Bisoi AK, Chauhan S, Khanzode SD, Hote MP, Juneja R, Venugopal P. D-transposition of great vessels with intact ventricular septum presenting at 3-8 weeks: should all go for rapid two stage arterial switch or primary arterial switch? *IJTCVS*. 2006;22:5-9.

-
- 52- Davis AM, Wilkinson JL, Karl TR, Mee RB. Transposition of great arteries with intact ventricular septum. arterial switch repair in patients 21 days of age or older. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(1):111-5.
- 53- Kang N, Deleval MR, Elliot M, Tsang V, Kocyildirim E, Sehic I, et al. Extending the boundaries of the primary arterial switch operation in patients with transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Circulation.* 2004;110:123-7.
- 54- Duncan BW, Poirier NC, Mee RB, Drummond-Webb JJ, Qureshi A, Mesia CL, et al. Selective timing for the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1691-6.
- 55- Iyer KS, Sharma R, Kumar K, Bhan A, Kothari SS, Saxena A, et al. Serial echocardiography for making in rapid two-stage arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:658-64.
- 56- Sievers HH, Lange PE, Arensman FW, Radley SR, Yacoub MH, Harms D, et al. Influence of two-stage anatomic correction on size and distensibility of the anatomic pulmonary/functional aortic root in patients with simple transposition of great arteries. *Circulation.* 1984;70(2):202-8.

-
- 57- Kramer HH, Scheewe J, Fisher G, Uebing A, Harding P, Schmiel F, et al. Long term follow-up of left ventricular performance and size of the great arteries before and after one- and two-stage arterial switch operation of simple transposition. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:898-905.
- 58- Martin MM, Snider AR, Bove EL, Serwer GA, Rosenthal A, Peters J, et al. Two-dimensional and doppler echocardiographic evaluation after arterial switch repair in infancy for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1989;63(5):332-6.
- 59- Colan SD, Boutin C, Castaneda AR, Wernovsky G. Status of the left ventricle after arterial switch operation for transposition of great arteries. Hemodynamic and echocardiographic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):311-21.
- 60- Le Bret E, Lupoglazoff JM, Borenstein N, Fromont G, Laborde F, Bachet J, Vouhe P. Cardiac "fitness" training: an experimental comparative study of three methods of pulmonary artery banding for ventricular training. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 198-203.
- 61- Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, Ridges JD, Lovell K, Pryor TA. Noninvasive evaluation of exercise training in college-age men. *Circulation.* 1981; 64: 958–965.

-
- 62- Mockel M, Stork T. Diastolic function in various forms of left ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo. *Int J Sports Med*. 1996; 17: s184–s190.
- 63- Shapiro LM, Smith RG. Effect of training on left ventricular structure and function: an echocardiographic study. *Br Heart J*. 1983; 50: 534–539.
- 64- Rickey PA, Brown SP. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. *J Sports Sci*. 1998; 16: 129–141.
- 65- Panidis IP, Kotler MN, Ren JF, Mintz GS, Ross J, Kalman P. Development and regression of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 3: 1309–1320.
- 66- Reddy DS. Cellular and molecular biology of cardiac hypertrophy. *Curr Sci*. 1997; 72: 13–30.
- 67- Takano H, Zou Y, Akazawa H, Toko H, Mizukami M, Hasegawa H, et al. Inhibitory molecules in signal transduction pathways of cardiac hypertrophy. *Hypertens Res*. 2002; 25: 491–498.
- 68- Muraoka R, Yokota M, Aoshima M, Nomoto S, Kyoku I, Kobayashi A, et al. Extrathoracically adjustable pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86: 582–6.

-
- 69- Solis E, Heck C, Seward J, Kaye M. Percutaneously adjustable pulmonary artery banding. *Ann Thorac Surg.* 1986;41:65-9.
- 70- Vince D, Culham G, Taylor G. The development of a prosthesis for banding of an artery capable of staged dilatation by intraluminal balloon: an experimental investigation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:628-35.
- 71- Higashidate M, Beppu T, Imai Y, Kurosawa H. Percutaneously adjustable pulmonary artery band. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:864-9.
- 72- Ahmadi A, Rein J, Hellberg K, Bastanier CH. Percutaneously adjustable pulmonary artery band. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:s520-2.
- 73- Schlensak CH, Sarai K, Gildein HP, Beyersdorf F. Pulmonary artery banding with a novel percutaneously bidirectionnally adjustable device. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:931-3.
- 74- Sekaeski N, Fridez P, Corno A, Segesser LK, Meijboom EJ. Doppler-guided regulation of a telemetrically operated adjustable pulmonary banding system. *J Am Col Cardiol.* 2004;44(5):1087-94.

-
- 75- Assad RS, Atik FA, Oliveira FS, Fonseca-Alaniz MH, Abduch MCD, Favaro GG, et al. Reversible pulmonary trunk banding VI. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in rapid ventricular hypertrophy in young goats. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; no prelo
- 76- Boutin C, Jonas RA, Sanders SP, Wernovsky G, Mone SM, Colan SD. Rapid two-stage arterial switch operation. acquisition of left ventricular mass after pulmonary artery banding in infants with transposition of the great arteries. *Circulation* 1994;90:1304-1309
- 77- 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.
- 78- Leeuwenburgh BP, Steendijk P, Helbing WA, Baan J. Indexes of diastolic RV function: load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*2002;282(4):h1350-8.
- 79- Ishi M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance index in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2000;86:1279-1281.

-
- 80- Voulgari C, Moyssakis I, Papazafiropoulou A, Perrea D, Kyriaki D, Katsilambros N, et al. The impact of metabolic syndrome on left ventricular myocardial performance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26(2):121-127.
- 81- Norager B, Husic M, Muller JE, Bo Hansen A, Pellikka PA, Egstrup K. Changes in the Doppler myocardial performance index during dobutamine echocardiography: association with neurohormonal activation and prognosis after acute myocardial infarction. *Heart*. 2006; aug;92 (8):1071-6.
- 82- Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and m-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1438-1445
- 83- Correale M, Totaro A, Ieva R, Brunetti ND, Di Biase M. Time intervals and myocardial performance index by tissue Doppler imaging. *Intern Emerg Med*. 2010; published on line.
- 84- Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2003;20:503-510.

-
- 85- Zhang YQ, Sun K, Zhu SL, Wu LP, Chen GZ, Zhang ZF, et al. Doppler myocardial performance index in assessment of ventricular function in children with single ventricles. *World J Pediatr.* 2008; may;4(2):109-13.
- 86- Bruch C, Schmermund A, Mairn D, Katz M, Bartel T, Schaar J, et al. Tei-index in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1888-1895.
- 87- Galiuto I. Value of myocardial performance index in myocardial infarction. *Heart.* 2005;91:565-567
- 88- Moller JF, Egstrup K, Kober I, Poulsen SH, Nyvad O, Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;145:147-153.
- 89- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:658-660.
- 90- Vivekananthan K, Kalapura T, Mehra M, Lavie C, Milani R, Scott R, et al. Usefulness of the combined index of systolic and diastolic myocardial performance to identify cardiac allograft rejection. *Am J Cardiol.* 2002;90:517-520.

-
- 91- Toumanidis ST, Papadopoulou ES, Saridakis NS, Kalantaridou AT, Agapitos EV, Nanas JN, et al. Evaluation of myocardial performance index to predict rejection in cardiac transplantation. *Clin Cardiol*. 2004;21:352-358.
- 92- Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel. Quantitative assessment of the right and left ventricular function using pulsed Doppler myocardial performance index in normal fetuses at 18 to 40 weeks of gestation. *Ginekol Pol*. 2011;82(2):108-13.
- 93- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995; 26(6): 357-66.
- 94- Harjai K, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:864-868.
- 95- Bruch C, Dagues N, Katz M, Bartel T, Erbel R. Severe aortic valve stenosis with preserved and reduced systolic left ventricular function: diagnostic usefulness of the Tei index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:869-876.

-
- 96- Cochrane AD, Karl TR, Mee RBB. Stage conversion to arterial switch for late failure of the systemic right ventricle. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:854-862.
- 97- Mee RBB. Severe right ventricular failure after Mustard or Senning operation. two stage repair: pulmonary artery banding and switch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 92:385-90.
- 98- Padalino MA. Arterial switch operation after left ventricular retraining in the adult. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1753-7.
- 99- Gorenflo M, Serpi M, Shnabel PA, Hugging M, Schmidt KG, Hagl S, et al. Pathological changes of the myocardium in patients after atrial repair for transposition of great arteries: a possible explanation for left ventricular dysfunction after secondary arterial switch. *Z Kardiol.* 2003;92:742-746.
- 100- Auckland LM, Lambert SJ, Cummin P. Cardiac myosin light and heavy chain isotypes in tetralogy of fallot. *Cardiovasc Res.* 1986;20:828-836.
- 101- Gayet FL, Piot D, Zoghbi J, Serraf A, Gruber P, Mace L, et al. Surgical management and indication of left ventricular retraining in arterial switch for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Eur Cardiothorac Surg.* 2001; 20:824-829.

-
- 102- Di Donato RM, Fujii AM, Jonas RA, Castaneda AR. Age-dependent ventricular response to pressure overload. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104:713-722.
- 103- Miana LA, Assad RS, Abduch MCD, Gomes GS, Nogueira AR, Oliveira FS, et al. Sobrecarga sistólica intermitente promove melhor desempenho miocárdico em animais adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):364-372.
- 104- Naughton P, Mossad E. Retraining the LV after ASO: emerging uses for the ventricular assist device in pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14:454-456.
- 105- Edwin F, Mamorare H, Brink J, Kinsley R. Primary arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum-is it safe after three weeks of age? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(5):641-4.
- 106- Dabritz S, Engelhardt W, Von Bernuth G, Messmer BJ. Trial of pulmonary artery banding: a diagnostic criterion for one stage arterial switch in simple transposition of great arteries beyond the neonatal period. *Euro J Cardiothorac Surg.* 1997;11:112-116.
- 107- Bisoi AK, Sharma P, Chauhan S, Reddy SM, Das S, Saxena A, et al. Primary arterial switch operation in children presenting late with d-transposition of great arteries and intact ventricular septum. 'When is it too late for a primary arterial switch operation? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:707-713.