

## Sobrecarga Sistólica Intermitente Promueve Mejor Desempeño Miocárdico en Animales Adultos

Leonardo Augusto Miana<sup>1,2</sup>, Renato S. Assad<sup>1</sup>, Maria C. D. Abduch<sup>1</sup>, Guilherme Seva Gomes<sup>1</sup>, Ananda Rigo Nogueira<sup>1</sup>, Fernanda Santos Oliveira<sup>1</sup>, Bruna Lopes Telles<sup>1</sup>, Maria Teresa Souto<sup>1</sup>, Gustavo J. Silva<sup>1</sup>, Noedir A. G. Stolf<sup>1</sup>  
 Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, São Paulo, SP, Universidade Federal de Juiz de Fora<sup>2</sup>, Juiz de Fora, MG - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La transposición corregida de las grandes arterias frecuentemente evoluciona con disfunción ventricular derecha. La preparación ventricular para la corrección anatómica en pacientes adultos presenta resultados desalentadores.

**Objetivo:** Analizar la hipertrofia del ventrículo derecho (VD) inducida por dos tipos de vendaje pulmonar (VP), convencional e intermitente en animales adultos.

**Métodos:** Diecinueve cabras adultas fueron divididas en tres grupos: Convencional (seis animales), Intermitente (seis animales) y Control (siete animales). El grupo Convencional fue sometido al VP fijo con cinta cardíaca, mientras que en el grupo Intermitente fue usado dispositivo de VP ajustable, que generaba sobrecarga sistólica por 12 horas, alternada con 12 horas de descanso del VD. Las presiones de VD, tronco pulmonar y aorta fueron medidas durante todo el estudio. Ecocardiograma fue realizado semanalmente. Después de cuatro semanas, los animales fueron eutanasiados para evaluación morfológica de los ventrículos. El grupo Control fue sometido a eutanasia para análisis en condiciones basales.

**Resultados:** La sobrecarga presórica fue menor en el grupo Intermitente ( $p=0,001$ ), comparada al grupo Convencional. Hubo aumento en el espesor del VD del grupo Intermitente, medida por el ecocardiograma, comparado a su momento basal ( $p<0,05$ ). El índice de performance miocárdica del VD fue mejor en el grupo Intermitente ( $p=0,024$ ), comparado al Convencional. Los grupos estimulados presentaron aumento de la masa muscular en comparación al grupo Control ( $p=0,001$ ). No hubo diferencia en el contenido de agua miocárdica.

**Conclusión:** El VP intermitente desarrolló hipertrofia de mejor desempeño funcional, sugiriendo este protocolo como método preferencial de preparación ventricular. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 364-372)

**Palabras clave:** Disfunción ventricular derecha, hipertrofia ventricular derecha, animales, transposición de los grandes vasos/cirugía.

### Introducción

La disfunción tardía del ventrículo derecho (VD) sistémico es una complicación de relativa frecuencia en pacientes portadores de transposición de las grandes arterias (TGA) operados en el plano atrial o en aquellos con transposición corregida de las grandes arterias (TCGA)<sup>1-4</sup>. Desde el final de los años 80, diversos autores vienen reportando resultados satisfactorios realizando una operación que busca la corrección anatómica de esas afecciones, mediante la inversión arterial (cirugía de Jatene)<sup>5</sup>, asociada a la inversión atrial<sup>6-9</sup>. Esa operación fue consagrada con el nombre de "Double Switch", o sea, cirugía de doble intercambio. Ese abordaje busca impedir la evolución natural de la insuficiencia del VD sistémico y, consecuentemente,

evitar la adopción de medidas más drásticas en esos pacientes, como el trasplante cardíaco, pues rescata funcionalmente el ventrículo izquierdo (VI) morfológico para la circulación sistémica, aliviando la sobrecarga presórica sobre el VD, con mejora significativa de su función. En aproximadamente un tercio de esos casos, se hace necesaria la preparación del VI, por medio de vendaje pulmonar (VP), readaptándolo para trabajar como bomba presórica sistémica<sup>6,10,11</sup>. Entre tanto, la preparación ventricular por medio del VP en esos pacientes presenta resultados insatisfactorios<sup>8,11-14</sup>, especialmente cuando es realizado en la adolescencia y en la edad adulta. Los principales problemas se relacionan con el largo tiempo necesario para obtención de la hipertrofia, desarrollo de disfunción ventricular precoz y tardía, dificultad de preparación en pacientes mayores y necesidad de reintervenciones para ajuste del vendaje. Algunos autores vienen relatando estrategias alternativas a la preparación tradicional, hasta en estudios clínicos, predominantemente por medio de la realización de vendajes ajustables del tronco pulmonar<sup>8</sup>, o aun promoviendo sobrecargas presóricas intermitentes, mimetizando el

**Correspondencia:** Leonardo Augusto Miana •

Rua Severino Meireles, 59 - Alto dos Passos - 36025-040 - Juiz de Fora, MG - Brasil

E-mail: leonardomiana@cardiol.br, leonardomiana@sbccv.org.br

Artículo recibido el 14/12/09; revisado recibido el 06/02/10; aceptado el 17/03/10.

entrenamiento muscular esquelético de atletas<sup>15,16</sup>. Con eso, descartamos la hipótesis de que un protocolo de VP intermitente podría promover una preparación más adecuada, con mayor preservación de la función ventricular.

## Métodos

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Ética para Análisis de Proyectos de Investigación del HC - FMUSP (protocolo 621/05) y realizado en la División de Fisiología Aplicada del Incor - HC - FMUSP, de acuerdo con las normas de uso de animales en enseñanza e investigación de la Comisión de Fiscalización de Investigación Animal (Cofipa).

Fueron utilizadas 19 cabras adultas, divididas en tres grupos: Control (n=7, peso = 28,74 ± 4,13 kg, ningún procedimiento quirúrgico), Convencional (n=6, peso = 26,33 ± 2,32 kg, VP con sobrecarga sistólica continua del VD) e Intermitente (n=6, peso = 25,17 ± 2,48 kg, VP con dispositivo ajustable y 12 horas/día de sobrecarga sistólica intermitente del VD).

## Evaluación preoperatoria

Los animales fueron pesados y examinados por veterinario para descartar enfermedades preexistentes. Fue realizada evaluación ecocardiográfica basal para certificación de la inexistencia de alteraciones anatómicas o morfológicas previas al procedimiento.

## Anestesia

El pre anestésico fue hecho con xilazina 2%, en la dosis de 0,1 mg/kg, intramuscular (IM). La inducción anestésica fue obtenida con propofol 1% (7 mg/kg) intravenoso (IV) para intubación orotraqueal. Los animales fueron mantenidos en ventilación mecánica (Takaoka Fuji Maximus, Son Paulo, SP), con oxígeno de 60% - 100%, volumen corriente de 10 ml/kg y inhalación de isoflurano (1 a 2%). Las cabras fueron posicionadas en decúbito lateral derecho, monitoreadas con electrocardiograma continuo (ECG) y línea de presión arterial invasiva continua, medida por medio de cateterismo de la

arteria auricular izquierda con catéter *Introcath* 22G (BD, Juiz de Fora, MG). La analgesia post-operatoria fue obtenida en los tres primeros días con la administración de clorhidrato de tramadol (2 mg/kg, intramuscular, 12/12h).

## Procedimiento quirúrgico

Las cabras fueron preparadas para procedimiento estéril (antisepsia con iodopovidona). Fue realizada toracotomía lateral izquierda en el 4º espacio intercostal y fueron implantados catéteres *intracath* 17G (BD, Juiz de Fora, MG) en la aorta torácica descendente (AI), en la vía de salida del VD y en el tronco pulmonar (TP), según descrito previamente<sup>15</sup>. A seguir, el TP fue disecado para implante del VP. En los animales del grupo Convencional, el vendaje del TP fue realizado con cinta cardíaca de algodón (Polysuture, São Sebastião do Paraíso, MG), posicionada cerca de 10 mm encima del plano valvar. En los animales del grupo Intermitente, fue implantado dispositivo de vendaje ajustable posicionado inmediatamente encima de la valva pulmonar y fijado a la adventicia del TP, para prevenir su migración. Ambos grupos de estudio fueron sometidos a una sobrecarga sistólica de VD de alrededor de 70% de la presión sistólica sistémica. Fue administrada heparina sódica en la dosis de 5.000 UI, dos veces al día, por vía subcutánea, diariamente hasta el final del protocolo.

## Descripción del dispositivo de vendaje ajustable

El dispositivo fue desarrollado en colaboración con la SILIMED, industria de silicona e instrumental médico-quirúrgico y hospitalario Ltda., Rio de Janeiro, RJ. Es constituido por tres partes: anillo de vendaje, tubo extensor y botón de insuflación (fig. 1).

## Protocolo de sobrecarga sistólica del VD

### Grupo convencional

El entrenamiento del VD fue iniciado en la cirugía de implante del vendaje. Los animales permanecieron en sobrecarga sistólica continua del VD por un período de cuatro

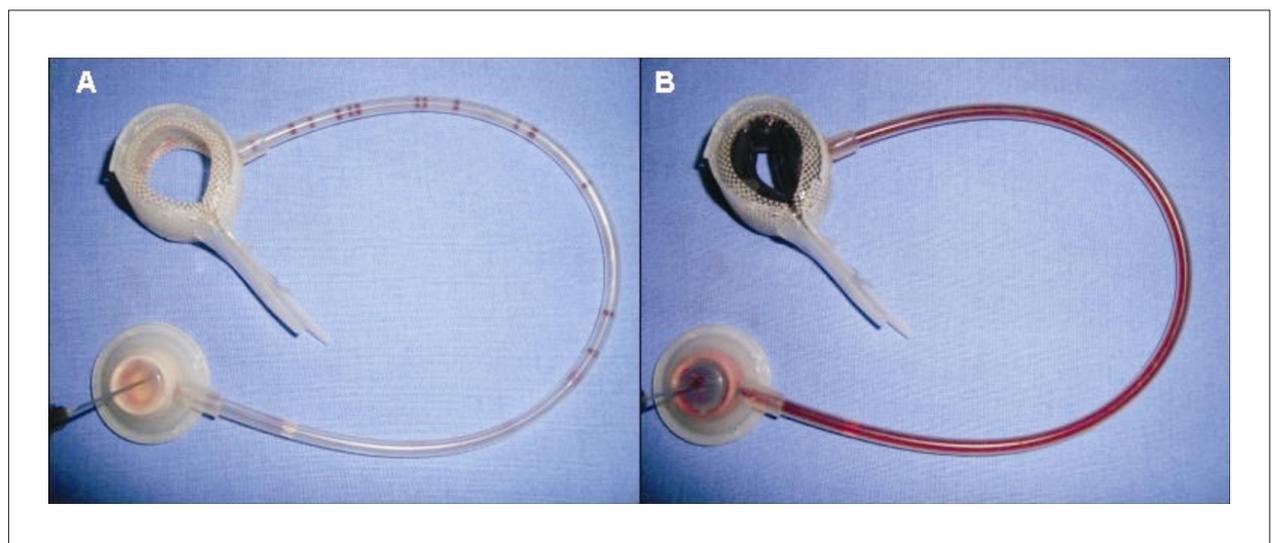


Fig. 1 - Dispositivo de vendaje ajustable del TP para uso en animales adultos. Panel A: Dispositivo desinsuflado; Panel B: Dispositivo insuflado con 2 ml.

semanas, con vendaje fijo convencional, ajustado el día de la cirugía. Con el animal consciente y inmobilizado en la camilla especial, las presiones de VD, TP y AI fueron anotadas dos veces por semana. El gradiente presórico entre VD y TP y la relación de presiones entre el VD y la AI fueron obtenidos por la medida de sus respectivas presiones sistólicas.

### Grupo intermitente

El entrenamiento del VD fue iniciado después de recuperación plena de la cirugía (aproximadamente 60 horas de convalecencia). Como en el grupo Convencional, las presiones basales de VD, TP y AI fueron anotadas con el animal consciente, inmobilizado en camilla especial y con el dispositivo completamente desinflado. Después de la lectura de las presiones basales, el dispositivo de vendaje ajustable fue insuflado con suero fisiológico 0,9%, de modo de alcanzar una presión sistólica de VD de aproximadamente 70% de la presión sistólica sistémica, desde que no provocase caída superior a 10% de la última, según descrito en estudios previos<sup>15,17,18</sup>. A seguir, las presiones fueron medidas nuevamente. La sobrecarga sistólica del VD fue mantenida por un período de 12 horas, después del cual el animal fue nuevamente colocado en la camilla especial para monitoreo hemodinámico. Después de la lectura de presiones, el dispositivo fue desinflado y, una vez más, las presiones fueron medidas. El procedimiento de insuflar y desinsuflar el dispositivo fue realizado diariamente por cuatro semanas, siendo que las presiones fueron medidas tres días por semana. En los días alternados, el volumen inyectado correspondió al mismo volumen calculado en el último día de medidas hemodinámicas.

### Estudio ecocardiográfico

Todos los animales fueron sometidos a evaluación ecocardiográfica previa al inicio del protocolo, así como semanalmente en el post operatorio, para evaluar el proceso de adaptación del VD durante las cuatro semanas de estudio. Para la realización de los exámenes, las cabras fueron sedadas con ketamina (10 mg/kg, vía intramuscular) y mantenidas en decúbito lateral izquierdo durante los exámenes. Se utilizó aparato de ecocardiograma ACUSON Cypres (Siemens, Munich, Alemania) y transductor sectorial multifrecuencial (1,8-3,6 MHz) para la obtención de las imágenes y análisis de los flujos. Los espesores del septo interventricular (SIV) y de la pared posterior del VI fueron medidos en el ecocardiograma bidimensional, en el final de la diástole, a través del corte paraesternal longitudinal a la altura de las cúspides de la valva mitral<sup>19</sup>. El espesor de la pared libre del VD fue obtenido en el corte paraesternal transversal (a la altura de los vasos de la base y en el nivel de los músculos papilares) y en el corte longitudinal cuatro cámaras, en la región donde sus límites fuesen más fácilmente visibles. A seguir, se obtuvo la media aritmética de esos valores. También en el corte longitudinal cuatro cámaras, fueron medidos el diámetro diastólico final (DDF) y los volúmenes diastólico (VDF) y sistólico (VSF) finales del VD por el método de Simpson modificado (19), siendo que, a partir de este último, se obtuvo el cálculo de la fracción de eyección del VD (FEVD)<sup>20</sup>, según la fórmula:

$$FEVD = (VDFVD - VSFVD) \times VDFVD^{-1}$$

Fueron considerados normales valores de FEVD iguales o encima de 55%<sup>21</sup>. Como parámetro más fidedigno del desempeño del VD, fue calculado el índice de "performance" miocárdica del VD (IPM<sub>VD</sub>) según la fórmula:

$$IPM_{VD} = (TCIV + TRIV) \times TE^{-1}$$

donde TCIV es el tiempo de contracción isovolumétrica, TRIV, el tiempo de relajamiento isovolumétrico y TE, el tiempo de eyección. Los valores fueron obtenidos en el corte longitudinal cuatro cámaras, posicionando el volumen de la muestra en el centro del anillo valvar tricúspide, midiéndose el intervalo de tiempo entre el comienzo del cierre valvar hasta el comienzo de la próxima diástole (tiempo a). El tiempo de eyección del VD fue calculado con el volumen de la muestra localizado en la vía de salida del VD (tiempo b), por el corte paraesternal eje corto. Sustrayéndose el tiempo a del b, se obtiene TCIV + TRIV. Ese valor fue entonces dividido por el TE, adquiriéndose el IPM<sub>VD</sub><sup>22</sup>.

### Pesaje de las masas cardíacas

Después de la eutanasia, el corazón fue removido del tórax y las paredes ventriculares y septal fueron separadas de acuerdo con la técnica de Fulton et al<sup>23</sup>. A continuación, el VD, VI y el SIV fueron pesados en balanza digital METTLER AE-200 (Mettler-Toledo AG, Greifensee, Suíça). En razón de la variación de peso de los animales, las medidas fueron normalizadas, por medio de la indexación de peso de las masas musculares cardíacas por el respectivo peso corporal del animal, según sugestión de Bishop y Cole<sup>24</sup>.

### Contenido de agua de los tejidos

Después de pesados, fueron colectadas muestras de cada una de las paredes cardíacas para evaluación de contenido de agua. El peso inicial (Pi) de cada muestra fue obtenido, siendo entonces acondicionadas en papel aluminio y debidamente identificadas antes de ser colocadas en la estufa (temperatura: 55-60° C). Después de cerca de 70 horas de deshidratación, cada muestra fue nuevamente pesada para obtener el peso seco (Ps). El porcentaje del contenido de agua fue entonces obtenido a través de la siguiente fórmula, asumiendo que la distribución de agua fue homogénea en el septo y en los ventrículos:

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

Los contenidos de agua de las masas musculares cardíacas de los grupos Convencional y Intermitente fueron comparados a los del grupo Control, con el fin de aclarar si el aumento de peso del VD estaría asociado al edema miocárdico o a adquisición real de masa muscular.

### Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de cada variable fue

evaluada por medio del test de Kolmogorov-Smirnov. Las medias de variables hemodinámicas y ecocardiográficas fueron comparadas entre los grupos y a lo largo del protocolo por medio de análisis de variancia (ANOVA) de dos factores para medidas repetidas, seguida de las comparaciones múltiples de Bonferroni. Los valores de masa y contenido de agua del VD, VI y SIV fueron comparados por medio de ANOVA de un factor, seguido de las comparaciones múltiples de Bonferroni. La sobrecarga sistólica impuesta al VD, de los grupos Continuo e Intermitente, fue evaluada por medio del cálculo de las áreas bajo las curvas (método trapezoidal). La comparación entre esas áreas fue realizada por medio de test *t* de Student no pareado. Los valores están presentados en la forma de media  $\pm$  desvío estándar (DE). Para todos los casos el nivel de significancia utilizado fue de 5%. Los análisis estadísticos fueron realizados por medio de softwares utilizando el programa GraphPad Prism v.4 (San Diego, CA - EUA) y SigmaStat v.3.11.0 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, EUA).

## Resultados

### Medidas hemodinámicas

#### Gradiente de presión VD/TP

La sobrecarga sistólica generada pelador el vendaje del TP en los grupos Convencional e Intermitente, a lo largo de todo el protocolo, está representada en la figura 2, panel A. El panel B muestra la comparación de las áreas bajo las curvas de sobrecarga sistólica global impuesta al VD, durante todo el período de estudio. En el grupo Intermitente, después del período de recuperación post-operatoria de 72 horas, fue posible notar picos de gradientes sistólicos VD/TP superiores a los de aquellos generados en el grupo Convencional, alternados con períodos de “descanso” del VD. En el grupo Convencional, se observa un gradiente prácticamente continuo, con pequeñas caídas del gradiente entre la cirugía y la primera semana y entre la cuarta semana y el momento de

la eutanasia (fig. 2, panel A). Cuando las áreas bajo las curvas fueron comparadas entre los grupos estimulados (fig. 2, panel B), se notó menor sobrecarga sistólica global impuesta al VD en el grupo Intermitente ( $p=0,002$ ).

#### Razón de presiones VD/AI

La razón presórica VD/AI basal fue semejante en los grupos de estudio. Según fue visto en la cirugía, fue posible alcanzar una relación presórica entre VD y AI de 0,7. Mientras tanto, se notó caída significativa de esa razón en el grupo Convencional, a partir de la primera semana ( $p<0,05$ ), que se mantuvo a lo largo del período estudiado. En el grupo Intermitente, frente a la posibilidad de ajuste diario de la vendaje, la relación VD/AI máxima se mantuvo alrededor de 0,7 a lo largo de todo el período de estudio, a diferencia del grupo Convencional ( $p<0,05$ ), a no ser por una reducción significativa en la cuarta semana, con recuperación de la relación en el momento Eutanasia (fig. 3).

### Hallazgos ecocardiográficos

#### Espesor de las paredes cardíacas

La evaluación preoperatoria del espesor de la pared libre del VD no reveló diferencias entre los grupos estimulados y el grupo Control. A partir de la segunda semana de estudio, el grupo Intermitente presentó un aumento de 37,2% del espesor del VD en relación a la medida basal ( $p<0,05$ ), mientras que en el grupo Convencional no fue observada modificación de esa pared durante las cuatro semanas de sobrecarga sistólica (tab. 1). Los espesores del SIV y de la pared posterior del VI no variaron en los dos grupos estimulados.

#### Fracción de eyección del VD

La fracción de eyección del VD en los dos grupos se mantuvo constante, no habiendo diferencia estadística por el análisis de variancia de dos factores ( $p=0,45$ ).

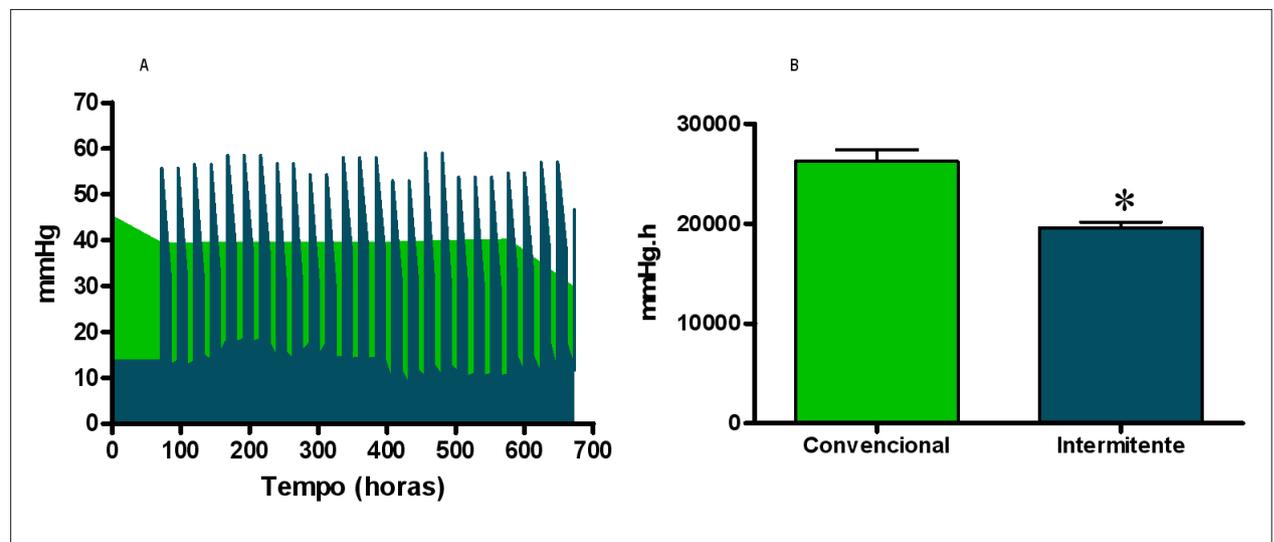


Fig. 2 - Área de sobrecarga presórica impuesta por el vendaje en los grupos Convencional e Intermitente, durante el período del protocolo. Panel A: Ilustración gráfica; Panel B: Comparación entre las áreas bajo las curvas. \*  $p = 0,0002$ : Intermitente x Convencional.

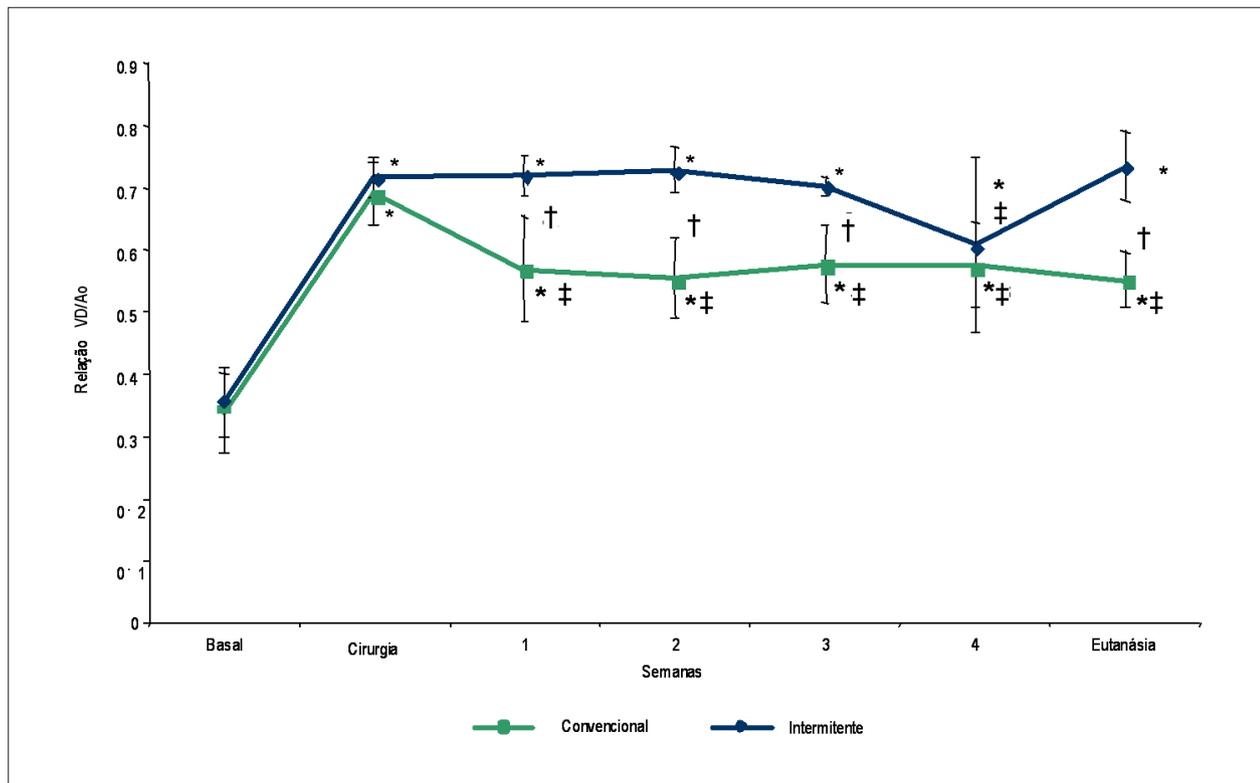


Fig. 3 - Evolución de la relación VD/Ao a lo largo del protocolo en los grupos Convencional e Intermitente. \*  $p < 0,05$  cuando es comparado al momento basal del propio grupo. †  $p < 0,05$  cuando son comparados los grupos Intermitente y Convencional para el momento. ‡  $p < 0,05$  cuando es comparado al momento cirugía del propio grupo.

Tabla 1 - Espesor del VD en los grupos de sobrecarga sistólica del VD (convencional y intermitente), medidas por el ecocardiograma

Tiempo	Convencional	Intermitente
Basal	0,48 ± 0,03	0,43 ± 0,03
1ª semana	0,53 ± 0,09	0,53 ± 0,06
2ª semana	0,52 ± 0,07	0,59 ± 0,05*
3ª semana	0,53 ± 0,07	0,54 ± 0,05*
4ª semana	0,52 ± 0,07	0,57 ± 0,05*

Convencional - grupo de sobrecarga sistólica fija y continua (n = 6). Intermitente - grupo de sobrecarga sistólica ajustable e intermitente (n = 6). Valores (cm) - media ± desvío estándar. \*  $p < 0,05$  comparado al momento basal.

### Diámetro diastólico final del VD

Similarmente a la fracción de eyección, no fue observada variación significativa del diámetro diastólico final del VD con el tiempo o entre los grupos, en las cuatro semanas ( $p = 0,42$ ).

### Volumen diastólico final del VD

Paralelamente al diámetro diastólico final del VD, tampoco fueron observadas diferencias en el volumen diastólico final del VD a lo largo del protocolo de sobrecarga sistólica, en relación a la evaluación ecocardiográfica pre operatoria, en ninguno de los grupos ni entre ellos ( $p = 0,70$ ).

### Índice de "performance" miocárdica del VD (IPM<sub>VD</sub>)

La figura 4 muestra que los grupos de estudio partieron de valores basales de IPM<sub>VD</sub> semejantes. Mientras tanto, el grupo Intermitente presentó mejor desempeño del ventrículo estimulado, representado por menores valores de IPM<sub>VD</sub> a lo largo del protocolo de sobrecarga, cuando fue comparado al grupo Convencional ( $p = 0,024$ ).

### Hallazgos morfológicos

#### Pesaje de las masas cardíacas

Los datos de peso de las masas de las cavidades ventriculares, indexadas para el peso de cada animal, están representadas en la figura 5. El grupo Intermitente (1,24 g/kg ± 0,15 g/kg) y el grupo Convencional (1,08 g/kg ± 0,17 g/kg) presentaron aumento de la masa muscular del VD de 67,57% y 45,95%, respectivamente ( $p = 0,001$ ), en relación al grupo control (0,74 g/kg ± 0,07 g/kg). No ocurrió variación en el peso de las masas del VI y del SIV entre los grupos. La indexación de la masa del VD por la área de sobrecarga sistólica está representada en la figura 6. Se observó un aumento más significativo de esa relación en el grupo Intermitente, o sea, para variaciones de la misma magnitud de la sobrecarga sistólica impuesta al VD, el aumento de masa observado en el grupo Intermitente fue mayor ( $p = 0,0006$ ).

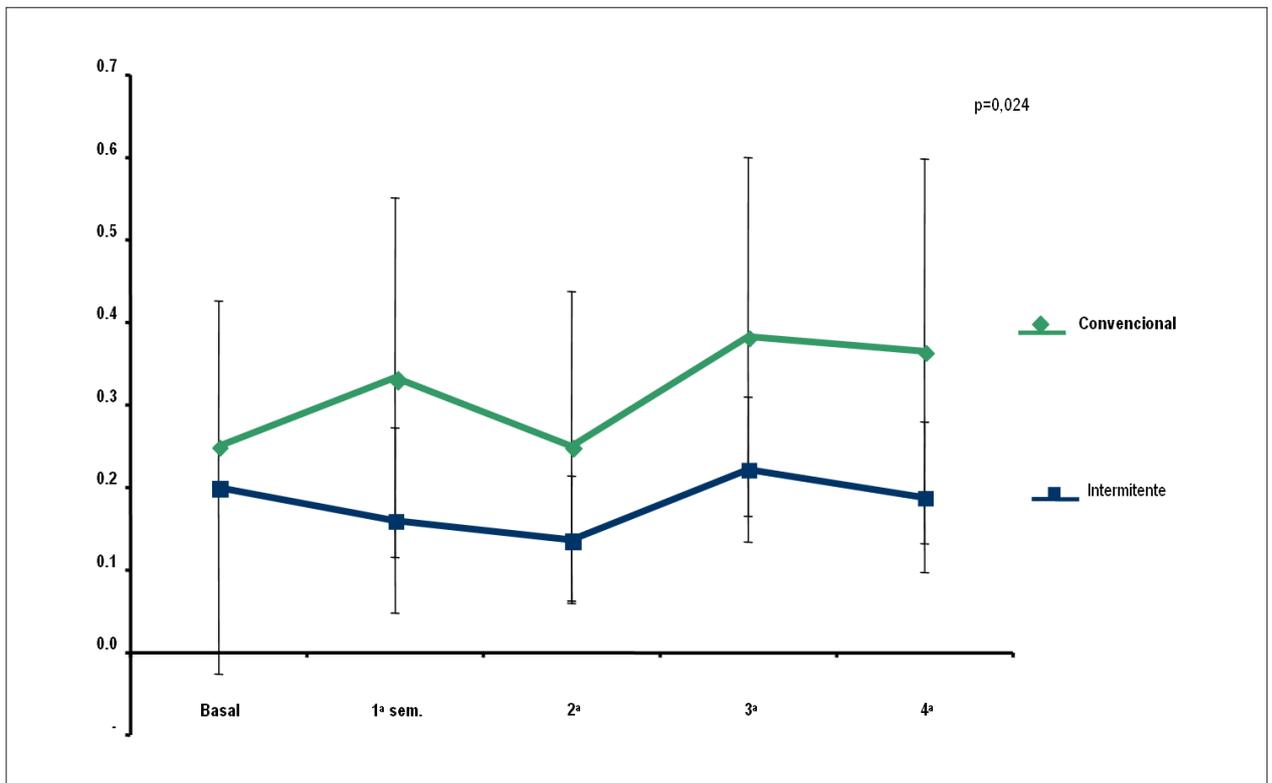


Fig. 4 - Evolución del IPM<sub>VD</sub> en los grupos Convencional e Intermite, en las cuatro semanas de estudio.

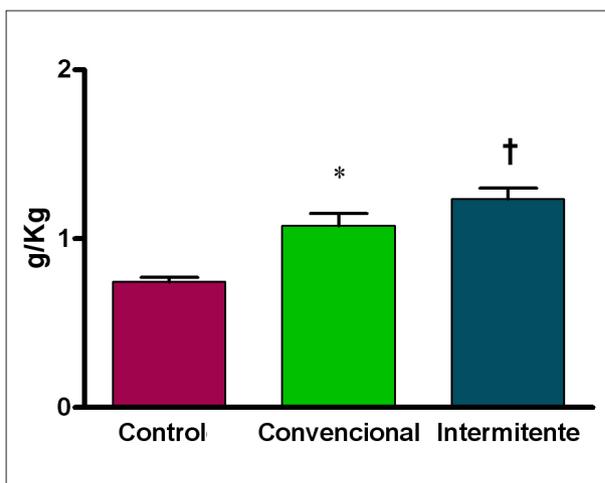


Fig. 5 - Pesos indexados del VD (g/kg) de los grupos Control, Convencional y Intermite. \*  $p < 0,01$ : Control x Convencional; †  $p < 0,001$ : Control x Intermite.

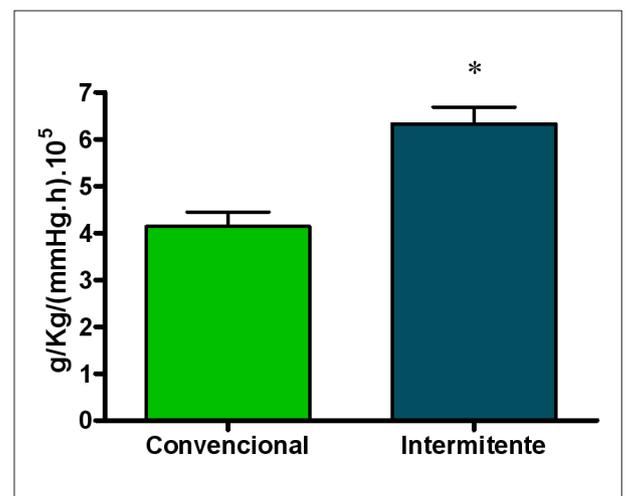


Fig. 6 - Masa del VD indexada por el área de sobrecarga sistólica de los grupos Convencional e Intermite.  $p = 0,0006$ : Intermite x Convencional.

### Contenido de agua

La tabla 2 muestra los datos del contenido de agua de los grupos. No fue observada diferencia significativa en el contenido de agua entre los grupos, en ninguno de los segmentos del miocardio estudiados.

### Discusión

En el presente estudio, quedó claramente demostrada la mayor facilidad en el manejo de los gradientes presóricos con el uso del vendaje ajustable, y, consecuentemente, mayores gradientes presóricos fueron alcanzados, lo que

**Tabla 2 - Contenido de agua de las masas musculares de los grupos Control, Convencional e Intermitente**

Contenido de Agua	Control	Convencional	Intermitente	Valor de p
VD	78,33 ± 1,50	79,67 ± 1,25	80,61 ± 1,87	<b>0,06</b>
VI	78,23 ± 0,95	79,25 ± 1,80	79,98 ± 2,30	<b>0,22</b>
SIV	78,46 ± 0,61	78,74 ± 1,95	79,47 ± 1,55	0,46

Control - Grupo Control (n=7); Convencional - sobrecarga sistólica fija y continua del VD (n=6); Intermitente - sobrecarga sistólica ajustable y intermitente del VD (n=6); Valores (%) - media ± desvío estándar.

podría minimizar muchos de los contratiempos referidos en la preparación del miocardio adulto, como la imprecisión del ajuste del vendaje y la necesidad de reintervenciones<sup>11,12</sup>. Aunque haya sido sometido a una menor área de sobrecarga sistólica, el grupo Intermitente presentó una tendencia a mayor aumento de masa ventricular, que fue de aproximadamente 75% del aumento observado en animales jóvenes, sometidos al mismo protocolo de sobrecarga sistólica, aunque con un tiempo de entrenamiento siete veces menor<sup>15</sup>. Eso corrobora las diferencias encontradas entre lactantes y adultos en estudios de preparación ventricular, con gran variabilidad en el tiempo necesario y riesgo aumentado de insuficiencia ventricular precoz y tardía en los adultos<sup>25-27</sup>. Además de eso, el vendaje tradicional confirmó las dificultades encontradas en la cirugía de adolescentes, cuando pequeños ajustes en el vendaje provocaron intensa inestabilidad hemodinámica en los animales, determinando repetidos reajustes y un acto quirúrgico más demorado y laborioso, en consonancia con los estudios clínicos. A pesar de las dificultades encontradas con el vendaje convencional, fue posible alcanzar la relación VD/AI deseada en todos los animales del grupo Convencional en el acto quirúrgico. Entre tanto, el ajuste obtenido en el intraoperatorio se volvía menos preciso después de la recuperación anestésica, con caída de la relación VD/AI, según relatado en varios estudios clínicos y experimentales, incurriendo en pérdida del gradiente pretendido a lo largo del protocolo, sea por dilatación o por disfunción de la cámara subpulmonar<sup>28,29</sup>.

### Parámetros ecocardiográficos

El aumento de 33% observado en el espesor de la pared libre del VD en el grupo Intermitente correspondió a cerca de 25% del aumento encontrado en el estudio de animales jóvenes, corroborando los hallazgos de un menor aumento de masa ventricular en animales adultos, durante un tiempo más prolongado de estímulo hipertrófico<sup>15</sup>. Las alteraciones más evidentes de espesor de la pared libre del VD aparecieron en la segunda semana y se mantuvieron constantes posteriormente. Es difícil afirmar que el proceso hipertrófico ventricular en humanos sería el mismo, dadas las diferencias entre las especies. Entre tanto, se nota significativa tendencia de disminución del tiempo de preparación con el vendaje intermitente. En relación a la evaluación funcional de la preparación del VD, la fracción de eyección no evidenció diferencias en reposo. Mientras tanto, el  $IPM_{VD}$  se ha mostrado una herramienta valiosa para la evaluación de la función ventricular derecha<sup>22,30</sup>. El análisis de ese parámetro permitió constatar la supremacía funcional de la preparación ventricular observada en los animales del grupo Intermitente, mediante sus menores índices de  $IPM_{VD}$ . Ese hallazgo puede

ser consecuencia del beneficio de los períodos de descanso intercalados con la sobrecarga sistólica intermitente. Como en los animales jóvenes, tal vez estos intervalos de descanso a lo largo del protocolo puedan optimizar el flujo coronario subendocárdico y, consecuentemente, mayor aporte de sustratos para el proceso hipertrófico del miocardio, limitando así la severidad del estrés sistólico continuo impuesto al VD del grupo continuo<sup>31,32</sup>. Como el entrenamiento atlético promueve una hipertrofia ventricular fisiológica, sin disfunción miocárdica<sup>33</sup>, se procuró trasponer para la preparación ventricular algunos principios ya adoptados para los atletas. Entre ellos, períodos de entrenamiento intenso intercalados con períodos de descanso, lo que permitiría al músculo reposición de sus stocks intracelulares, adaptándolo gradualmente a la nueva condición presórica.

### Parámetros morfológicos

Delante del hallazgo de aumento de masa del VD en los grupos estimulados, se procuró analizar los posibles sustratos morfológicos para justificar este incremento. Inicialmente, fue evaluado el contenido de agua en los tejidos miocárdicos, para identificar posible edema, que promovería aumento del peso y del espesor de las masas musculares, lo que no ocurrió de modo significativo. El presente estudio comprueba de forma consistente la posibilidad de hipertrofia en el miocardio maduro, mediante la obtención de aumento en el peso y espesor del VD, con tendencia a la superioridad para el grupo Intermitente. Investigadores franceses evaluaron el reentrenamiento del miocardio de ovejas adultas, identificando focos de fibrosis en los animales sometidos al vendaje convencional, diferentemente de los sometidos al vendaje intermitente<sup>16</sup>, lo que puede ser uno de los sustratos para un peor desempeño funcional. Vida et al<sup>34</sup> compararon el proceso adaptativo ventricular de ratones jóvenes y adultos sometidos al vendaje del tronco pulmonar. Los autores encontraron mayor acumulación de colágeno en los corazones adultos. El estímulo intermitente del presente estudio promovió hipertrofia con menor imposición de sobrecarga ventricular. Con eso, natural sería proponer tal régimen presórico como una alternativa más saludable al modelo tradicional de preparación. Perrino et al<sup>35</sup> estudiaron el VI de ratones sometidos a estímulos fisiológicos de hipertrofia, como correr y nadar, comparados con sobrecargas presóricas fijas e intermitentes, por medio de vendaje de la aorta. Los autores demostraron que la sobrecarga fija desencadenó disfunción ventricular, mientras que la sobrecarga intermitente mantuvo la función ventricular, a semejanza de los estímulos fisiológicos (correr y nadar). Entre tanto, cuando marcadores biomoleculares de hipertrofia fueron analizados, se percibió que había señalización patológica en ambos tipos

de sobrecarga artificial, fija y intermitente, diferentemente de los estímulos fisiológicos.

### Implicaciones clínicas

En el escenario clínico, la evaluación de la preparación del VI en pacientes adultos toma en consideración algunos factores: relación presórica del VI morfológico/presión sistémica adecuada con buena función ventricular, buena respuesta inotrópica y obtención de hipertrofia desencadenada por la sobrecarga sistólica del vendaje. Mientras tanto, no raro, pacientes presentan disfunción ventricular después de la corrección anatómica, algunos hasta aun necesitando trasplante cardíaco. Algunos estudios clínicos relatan la imposibilidad de realizar la preparación ventricular en pacientes que ya llegaron a la adolescencia, tamaño es la dificultad para obtener hipertrofia ventricular sin provocar disfunción en estos pacientes<sup>8,11</sup>. Otros autores concluyen que la edad es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cambios mal adaptativos<sup>34</sup>. Con eso, en el futuro, protocolos de sobrecarga intermitente, semejantes al probado en este estudio, podrían ser sugeridos en esos pacientes, procurando promover hipertrofia efectiva, sin daño al tejido miocárdico, evitando el desarrollo de disfunción ventricular.

### Limitaciones del estudio

El presente estudio posee las limitaciones inherentes a un estudio experimental, y el principal de ellos reside en el hecho de que el VP en animales de experimentación promueve readaptación del VD, mientras que en pacientes portadores de TGA y TCGA, el VP promueve la preparación del VI. La observación de la tendencia a la menor hipertrofia en el grupo Convencional puede reflejar la dificultad en la preparación de miocardios maduros en la práctica clínica, como también la necesidad de períodos más prolongados de estímulo para alcanzar tal efecto. Aunque la resonancia nuclear magnética sea actualmente el estándar de referencia para evaluación morfológica y funcional del VD<sup>36,37</sup>, en el presente estudio no fue posible contar con el auxilio de ese examen, que seguramente enriquecería los hallazgos. A pesar de eso, la función del VD fue estimada por el mismo observador (MCDA), usando el mismo método para todos los animales, lo que minimiza la variabilidad entre los dos abordajes diagnósticos. Estudios

histológicos y del metabolismo energético en esos animales están en andamiento en nuestro laboratorio para corroborar las evidencias funcionales encontradas en el presente estudio.

### Conclusiones

El vendaje del tronco pulmonar promovió hipertrofia del VD en ambos grupos de estudio de cabras adultas, ya sea de forma convencional, o sea de forma intermitente, a lo largo de las cuatro semanas, sin que eso fuese acompañado por acumulación significativa de agua. A pesar de la menor sobrecarga sistólica impuesta al VD del grupo Intermitente, fueron observados, en este grupo, mayores picos de gradientes sistólicos, mayor variación del espesor de la pared libre del VD y mayor aumento de masa muscular por unidad de sobrecarga. La hipertrofia promovida por la sobrecarga intermitente proporcionó un mejor desempeño del ventrículo derecho, a lo largo del estudio. Probablemente, la preparación ventricular más fisiológica de adolescentes portadores de TGA o TCGA, con ventrículo sistémico insuficiente sería beneficiada con la sobrecarga sistólica intermitente, buscando promover una hipertrofia efectiva, con preservación de la función ventricular izquierda.

### Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo prestado por los directores de la SILIMED, Rio de Janeiro, RJ, y por su división de Desarrollo de Productos, en las personas de Ana Soares y André Esteves, por la valiosa ayuda en el mejoramiento del prototipo utilizado en animales adultos.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Leonardo Augusto Miana por el *Instituto do Coração de São Paulo* y *Universidade de São Paulo*.

### Referencias

1. Wilson NJ, Clarkson PM, Barratt-Boyes BG, Calder AL, Whitlock RM, Easthope RN, et al. Long-term outcome after the mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (3): 758-65.
2. Sarkar D, Bull C, Yates R, Wright D, Cullen S, Gewillig M, et al. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation*. 1999; 100 (19 Suppl): II176-81.
3. Puley C, Siu S, Connelly M, Harrison D, Webb C, Williams WC, et al. Arrhythmia and survival in patients > 18 years of age after the mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (7): 1080-4.
4. Oechslin E, Jenni R. 40 years after the first atrial switch procedure in patients with transposition of the great arteries: long-term results in Toronto and Zurich. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 48 (4): 233-7.
5. 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 (4): 461-64.
6. Mee RB. Severe right ventricular failure after Mustard or Senning operation. Two-stage repair: pulmonary artery banding and switch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986; 92 (3 Pt 1): 385-90.
7. Reddy VM, McElhinney DB, Silverman NH, Hanley FL. The double switch procedure for anatomical repair of congenitally corrected transposition of the great arteries in infants and children. *Eur Heart J*. 1997; 18 (9): 1470-7.

8. Devaney EJ, Charpie JR, Ohye RC, Bove EL. Combined arterial switch and Senning operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: patient selection and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125 (3): 500-7.
9. Imamura M, Drummond-Webb JJ, Murphy DJ Jr, Prieto LR, Latson LA, Flamm SD, et al. Results of the double switch operation in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70 (1): 100-5.
10. Padalino MA, Stellin G, Brawn WJ, Fasoli G, Daliento L, Milanese O, et al. Arterial switch operation after left ventricular retraining in the adult. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70 (5): 1753-7.
11. Winlaw DS, McQuirk SP, Balmer C, Langley SM, Griselli M, Stumper O, et al. Intention-to-treat analysis of pulmonary artery banding in conditions with a morphological right ventricle in the systemic circulation with a view to anatomic biventricular repair. *Circulation.* 2005; 111 (4): 405-11.
12. Mavroudis C, Backer CL. Arterial switch after failed atrial baffle procedures for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69 (3): 851-7.
13. Poirier NC, Mee RB. Left ventricular reconditioning and anatomical correction for systemic right ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Pediatr Card Surg Annu.* 2000; 3: 198-215.
14. Poirier NC, Yu JH, Brizard CP, Mee RB. Long-term results of left ventricular reconditioning and anatomic correction for systemic right ventricular dysfunction after atrial switch procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127 (4): 975-81.
15. Assad RS, Abduch MC, Valente AS, Andrade JL, Krieger JE, et al. Adjustable pulmonary trunk banding: comparison of two methods of acute subpulmonary ventricle hypertrophy. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2006; 21 (4): 418-28.
16. Le Bret E, Lupoglazoff JM, Borenstein N, Fromont G, Laborde F, Bachel J, et al. Cardiac "fitness" training: an experimental comparative study of three methods of pulmonary artery banding for ventricular training. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (1): 198-203.
17. Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR, et al. Reversible pulmonary trunk banding. II. An experimental model for rapid pulmonary ventricular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124 (5): 999-1006.
18. 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 (4): 582-6.
19. 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 (12): 1440-63.
20. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB, editors. *Echocardiography in pediatric heart disease.* 2nd ed. Missouri: Mosby; 1997. p. 133-234.
21. Morhy SS, Andrade JL, Soares AM, Ribeiro ZV, Wilberg TM, Mathias W Jr, et al. Non-invasive assessment of right ventricular function in the late follow-up of the Senning procedure. *Cardiol Young.* 2005; 15 (2): 154-9.
22. 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 (2): 169-78.
23. Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM. Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J.* 1952; 14 (3): 413-20.
24. Bishop SP, Cole CR. Production of externally controlled progressive pulmonic stenosis in the dog. *J Appl Physiol.* 1969; 26 (5): 659-63.
25. 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; 84 (5 Suppl): III180-6.
26. Benzaquen BS, Webb GD, Colman JM, Therrien J. Arterial switch operation after Mustard procedures in adult patients with transposition of the great arteries: is it time to revise our strategy? *Am Heart J.* 2004; 147 (3): E8.
27. Quinn DW, McQuirk SP, Metha C, Nightingale P, de Giovanni JV, Dhillon R, et al. The morphologic left ventricle that requires training by means of pulmonary artery banding before the double-switch procedure for congenitally corrected transposition of the great arteries is at risk of late dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135 (5): 1137-44, 1144 e1-2.
28. Corno AF, Bonnet D, Sekarski N, Sidi D, Vouhe P, von Segesser LK. Remote control of pulmonary blood flow: initial clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126 (6): 1775-80.
29. Bonnet D, Corno AF, Sidi D, Sekarski N, Beghetti M, Schulze-Neick I, et al. Early clinical results of the telemetric adjustable pulmonary artery banding FloWatch-PAB. *Circulation.* 2004; 110 (11 Suppl 1): III158-63.
30. Takeuchi D, Nakanishi T, Tomimatsu H, Nakazawa M. Evaluation of right ventricular performance long after the atrial switch operation for transposition of the great arteries using the Doppler Tei index. *Pediatr Cardiol.* 2006; 27 (1): 78-83.
31. White FC, Sanders M, Peterson T, Bloor CM. Ischemic myocardial injury after exercise stress in the pressure-overloaded heart. *Am J Pathol.* 1979; 97 (3): 473-88.
32. Carroll SM, Nimmo LE, Knoepfler PS, White FC, Bloor CM. Gene expression in a swine model of right ventricular hypertrophy: intercellular adhesion molecule, vascular endothelial growth factor and plasminogen activators are upregulated during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27 (7): 1427-41.
33. Oliveira EM, Krieger JE. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico: aspectos moleculares. *Hipertensão.* 2002; 5: 73-8.
34. Vida VL, Angelini A, Ausoni S, Bilardi A, Ori C, Vlassich F, et al. Age is a risk factor for maladaptive changes in rats exposed to increased pressure loading of the right ventricular myocardium. *Cardiol Young.* 2007; 17 (2): 202-11.
35. Perrino C, Prasad SV, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim HS, et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest.* 2006; 116 (6): 1547-60.
36. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22 (7): 776-92; quiz 861-2.
37. Sade LE, Gulmez O, Ozyer U, Ozgul E, Agildere M, Muderrisoglu H. Tissue Doppler study of the right ventricle with a multisegmental approach: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22 (4): 361-8.