AÍDA LUIZA RIBEIRO TURQUETTO

Avaliação cardiovascular, pulmonar e musculoesquelética em pacientes com fisiologia univentricular no período pós-operatório tardio da cirurgia de Fontan

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

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Turquetto, Aída Luiza Ribeiro
Avaliação cardiovascular, pulmonar e musculoesquelética em pacientes com fisiologia univentricular no período pós-operatório tardio da cirurgia de Fontan / Aída Luiza Ribeiro Turquetto. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Marcelo Biscegli Jatene.

Descritores: 1.Procedimento de Fontan 2.Cirurgia cardíaca 3.Cardiopatias congênitas 4.Avaliação 5.Teste de esforço 6.Fisiologia 7.Sistema cardiovascular 8.Sistema respiratório 9.Sistema musculoesquelético

USP/FM/DBD-017/17

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese às minhas duas maravilhosas famílias!!

A primeira, a base de tudo, meus pais.

À fortaleza da minha querida mãe ***Darcy***, pelo exemplo de mulher de garra, que sempre me ensinou a ter determinação para finalizar tudo aquilo que decidimos fazer, independente das dificuldades encontradas pelo caminho.

Ao meu "bravo" e "doce" pai, ***Nelson*** (*in memmorian*), pelos maiores e melhores exemplos da minha vida: honestidade, amizade e solidariedade!

E para completar esta família perfeita, meu amado irmão ***Nelsinho*** (*in memmorian*), pelo exemplo de tanta bondade, que mal coube em seu coração. Saudades eterna!

Esta tese tem um pedacinho de cada um de vocês! Obrigada!!!

A segunda, minha razão de viver!

Ao meu maravilhoso esposo, ***Luiz Fernando,*** pelo seu amor e apoio incondicional em todos os momentos. Sua força, companheirismo e ensinamentos foram essenciais para que eu chegasse até aqui!! Esta tese é sua também!

E aos mais novos integrantes desta "grande família", meus filhos, ***Pietro e Luiza.*** O amor de vocês e por vocês é a principal razão da minha vida!

Obrigada pela chance de ser a mãe de vocês!

Vocês são muito especiais!!!!

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de começar meus agradecimentos pelas principais pessoas e essência deste trabalho: ***"Meus queridos pacientes",*** que não mediram esforços para completarem um protocolo enorme, com tantos exames! A confiança de vocês, foi minha principal responsabilidade e gratidão eterna! Sem vocês esta tese não existiria!!!

Em seguida, ***"as incríveis pessoas que compuseram o grupo controle saudável"***. Não tenho palavras para agradecer o gesto de cada um de vocês, quando aceitaram passar por tantos exames e ainda sentiram-se orgulhosos por estarem ajudando. Vocês foram incríveis!

A meu orientador, ***Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene***, pela confiança em todos os momentos desses quatro anos de pesquisa e principalmente, por acreditar que eu seria capaz de concretizar este sonho!

Aos meus "inúmeros braços direitos e esquerdos": ***Daniela Agostinho, Luciana Patrick Amato, Ana Luiza Sayegh e Francis Ribeiro.*** O apoio e amizade de vocês foram fundamentais. Jamais seria possível chegar até aqui sem vocês!!!!

Eu tive a chance nesses quatro anos de aprender com profissionais fantásticos, como uma "fisiologia anormal" suporta a vida de pessoas com doenças tão complexas. Foram eles: ***Drª Glaucia Maria da Penha Tavares, Drª Patrícia de Oliveira, Drª Gabriela Liberato, Drª Maria Angélica Binotto, Dr Frederico L. Arrabal Fernandes e***

D^r^. João Marcos Salge. Muito obrigada por dispensarem muitas horas, de muitos dos seus preciosos dias, fazendo, analisando e discutindo os nossos protocolos e resultados. Aprendi muito com todos vocês!

À todos os professores e responsáveis, que abriram suas unidades para que nós pudéssemos realizar os protocolos e contribuíram cientificamente no desenho do estudo. São eles: ***Prof. Dr Carlos Eduardo Negrão***, que acreditou na minha idéia, desde a primeira reunião; ***Prof. D^r^. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho,*** que contribuiu com sua vasta experiência científica, dando conselhos importantes sobre a metodologia; ***D^r^. Cesar Higa Nomura***, que não mediu esforços para acertar o protocolo de ressonância magnética cardiovascular e ainda abriu as portas do InRad-HCFMUSP, em conjunto com a ***Profª D^ra^ Maria Concepción Garcia Otaduy*** para a realização da ressonância magnética muscular. O apoio e confiança de vocês foram fundamentais. Muito obrigada!

Em nome do ***Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene***, agradeço ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular, pela oportunidade de realizar esta pesquisa dentro deste programa

Aos cirurgiões assistentes da equipe de Cirurgia Cardíaca Pediátrica do InCor-HC-FMUSP, ***Profª D^ra^ Carla Tanamati, Dr. Luiz Fernando Canêo, Dr Leonardo Augusto Miana e Dr Juliano Gomes Penha,*** pelo apoio e torcida, além do carinho, que sempre tiveram com os pacientes, quando os mesmos iam até a nossa sala. Eles sentiam-se muito orgulhosos da maneira como vocês, os cirurgiões os tratavam. Sintam-se abraçados por eles e por mim!

À você, ***D^ra^ Raquel Massotti***, médica preceptora da cirurgia cardíaca, que sempre esteve por perto, compartilhando as alegrias e as dificuldades do dia-a-dia. Eu sei que você torceu muito por esta conquista. Obrigada Raquel! Quero muito que continue por perto!

Às secretárias da Cirurgia Cardíaca Pediátrica, ***Marisa Siqueira e Pâmela Garcia:*** vocês representam apoio, amizade, companheirismo. Vocês vivenciaram e estiveram ao meu lado nos melhores e nos piores momentos desta jornada. Torceram, preocuparam-se comigo e também acalmaram-me nos momentos de aflição. Meu muito obrigada à vocês, de coração!

Aos mais novos integrantes da nossa equipe de Cirurgia Cardíaca Pediátrica, os alunos de Iniciação Científica, ***Rafael Ceconi*** e ***Yarla Alves dos Santos.*** Vocês chegaram só no último ano, mas fizeram a diferença por demonstrarem competência, dedicação e responsabilidade. ***Rafael Ceconi***, você não tem idéia, do quanto você me ajudou! Não mediu esforços, ajudando-me por horas a fio nas correções finais deste manuscrito, além das palavras confortantes nesse momento final, que é tão estressante. Serei eternamente grata por isto!

À todos os médicos assistentes da Unidade Clínica de Cardiopatias Congênitas, pelo empenho em recrutar os pacientes do ambulatório para participarem do estudo. Um agradecimento especial para ***D^ra^ Wilma Tomiko Maeda,*** que inúmeras vezes, veio até minha sala com os telefones de contato dos pacientes. Sua contribuição fez a diferença! Obrigada!

Tenho muito a agradecer ***à todos os profissionais*** dos respectivos setores e laboratórios, que executaram os exames de ressonâncias magnéticas de coração e músculo, prova de função pulmonar e exames laboratoriais. Todos sempre muito gentis, com extremo profissionalismo e competência. Este agradecimento estende-se às ***equipes de enfermagem de apoio nos laboratórios e à todos os funcionários das secretarias.***

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício do InCor, ***Monica Marques, Sandra Sino, Fabiana Guimarães e Rosângela Aureliano***, meu muito obrigada pelo apoio e carinho recebido durante todo esse período.

Um agradecimento especial, ao ***Prof. Dr. Antonio Augusto Lopes:*** "Seu curso de estatística é fantástico!" Sou sua fã! Obrigada por todos os ensinamentos.

À todos os ***doutorandos, mestrandos, aprimorandos e mais recentes doutores, mestres e especialistas*** da Unidade de Reabilitação Cardíaca do InCor. Sou muito agradecida por compartilharem comigo seus conhecimentos, dividirem os horários nos laboratórios e muitas vezes, ensinaram-me o "caminho das pedras". ***Doutoranda Patrícia Fernandes Trevizan e Dr. Marcelo Rodrigues Santos*** vocês foram muito importantes pra mim!

Maria Isabel da Costa Lopes, você outra amante da Fisiologia de Fontan, obrigada pela ajuda nas provas de função pulmonar. Logo chegará a sua vez!

João Bruno Dias Silveira, agradeço sua ajuda no levantamento dos prontuários para elaboração do artigo científico sobre os resultados dos 30 anos da cirurgia de Fontan no InCor. Você foi muito eficiente!

À ***D^{ra} Evelinda Trindade***, que sempre valorizou cada pequeno progresso desta pesquisa ao longo desses anos. Muito obrigada pelas orientações e ajuda na elaboração das planilhas.

Prof. D^{r}. Rodolfo A. Neirotti, ao senhor, minha eterna admiração pela sua competência e envolvimento com à Cirurgia Cardíaca Pediátrica. E toda minha gratidão, pelas tantas horas dedicadas à discussão científica sobre a "Fisiologia de Fontan". Sua participação foi fundamental na elaboração dos artigos científicos, na correção dos materiais na língua inglesa, enfim, o senhor esteve muito presente em nosso estudo durante esses longos quatro anos, mesmo estando tão longe fisicamente. Muito, muito obrigada!

À minha irmã de coração ***Laís da Silva Crochik,*** que está sempre por perto e vibrando com todas as minhas conquistas.

Ao ***Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,*** pela infraestrutura de ponta, suporte acadêmico e científico, que proporcionaram o desenvolvimento desta pesquisa e meu crescimento profissional.

À ***Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP),*** pelo suporte financeiro ao projeto, bem como auxílio em viagens internacionais, onde tive oportunidade de apresentar em importantes congressos, parte desta pesquisa e, receber comentários de profissionais de centros renomados e especializados em cirurgia cardíaca pediátrica e cardiopatias congênitas.

EPIGRÁFE

“A única forma de chegar ao impossível, é acreditar que é possível”

Lewis Carrol

"Tudo é possível, o impossível apenas demora mais"

Dan Brown

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE ANEXOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO 1

2. OBJETIVOS 12

2.1 *Primário* 12

2.2 *Secundário* 12

3. HIPÓTESES......13

4. MÉTODOS 14

4.1. *Amostra*.....14

4.2. *Critérios de inclusão* 16

4.3. *Critérios de exclusão* 16

4.4. *Descrição da metodologia dos testes realizados e variáveis estudadas* 17

4.4.1. Ressonância magnética cardiovascular 17

4.4.2. Ecodopplercardiografia transtorácica.....20

4.4.3. Teste de esforço cardiopulmonar.....24

4.4.4. Prova de função pulmonar.....26

4.4.4.1. Espirometria 27

4.4.4.2. Pletismografia.....28

4.4.4.3. Capacidade de difusão do monóxido de carbono.....29

4.4.4.4. Força muscular respiratória.....30

4.4.5. Controle neuro-humoral..... 32

4.4.5.1. Atividade nervosa simpática muscular.....32

4.4.5.2. Fluxo sanguíneo muscular.....34

4.4.5.3. Níveis plasmáticos de catecolaminas e peptídeo natriurético cerebral.....36

4.4.6. Teste de caminhada de seis minutos (TC6min).....37

4.4.7. Avaliação musculoesquelética.....38

4.4.7.1. Espectroscopia de fósforo por ressonância magnética de quadríceps femoral.....38

4.4.7.2. Imagem musculoesquelética por ressonância magnética (musculatura da coxa).....40

4.4.7.3. Dinamometria de membro superior e inferior.....42

4.4.8. Avaliação da qualidade de vida (SF-36) 44

4.4.9. Avaliação do nível de atividade física (IPAQ-versão curta) 45

4.5. Análise estatística.....46

5. RESULTADOS 48

5.1. *Comparação das variáveis estudadas entre o GF e GC*…….....51

5.1.1. Ressonância magnética cardiovascular 51

5.1.2. Ecodopplercardiografia transtorácica.....52

5.1.3. Teste de esforço cardiopulmonar.....56

5.1.4. Prova de função pulmonar.....59

5.1.5. Atividade nervosa simpática muscular 61

5.1.6. Fluxo sanguíneo muscular 62

5.1.7. Dosagem sanguínea de catecolaminas.....63

5.1.8. Teste de caminhada de 6 minutos (TC6min).....64

5.1.9. Avaliação musculoesquelética.....65

5.1.10. Questionário de qualidade de vida (SF-36) 68

5.2. Avaliação dos preditores de baixa capacidade funcional de acordo com os sistemas estudados……...……....…….....….69

5.2.1. Sistema cardiovascular.....70

5.2.2. Sistema pulmonar.....72

5.2.3. Sistema periférico: neurovascular e musculoesquelético.....74

6. DISCUSSÃO.....76

6.1. *Sob o ponto de vista do sistema cardiovascular*.....76

6.1.1. Função ventricular.....76

6.1.2. Peptídeo natriurético cerebral.....78

6.1.3. Idade na cirurgia.....79

6.1.4. Artérias pulmonares.....80

6.1.5. Dominância ventricular.....82

6.1.6. Técnica cirúrgica.....83

6.1.7. Capacidade funcional (teste de esforço cardiopulmonar).....84

6.1.8. Capacidade de deambulação (teste de caminhada de seis minutos).....86

6.2. *Sob o ponto de vista do sistema pulmonar*.....88

6.2.1. Volumes e capacidade pulmonares.....88

6.2.2. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO).....89

6.2.3. Força muscular respiratória.....90

6.3. *Sob o ponto de vista periférico*.....91

6.3.1. Atividade nervosa simpática.....91

6.3.2. Catecolaminas.....92

6.3.2. Fluxo sanguíneo muscular.....93

6.3.4. Musculatura esquelética: volume força e metabolismo.....94

6.4. *Sob o ponto de vista da qualidade de vida*.....97

6.5. *Comentários finais*.....100

7. CONCLUSÕES.....102

8. ANEXOS.....103

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 108

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
APD	Artéria pulmonar direita
APE	Artéria pulmonar esquerda
AST	Área seccional transversa
ATP	Trifosfato de adenosina
BIV	Biventricular
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
bpm	batimento por minuto
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CI	Capacidade inspiratória
cm^2	centímetro quadrado
cmH_2O	centímetro de água
CPT	Capacidade pulmonar total
CVA	Condutância vascular no antebraço
CVF	Capacidade vital forçada
CVL	Capacidade vital lenta
CVM	Contração voluntária máxima
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
E/A	Razão entre a onda E e a onda A da valva atrioventricular
e/a	Razão entre a velocidade Doppler miocárdica diastólica precoce e após a contração atrial

E/e	Razão entre a onda E da valva atrioventricular ao Doppler convencional e a onda e da parede lateral do ventrículo dominante ao Doppler tecidual
^{31}P-ERM	Espectroscopia de fósforo por ressonância magnética
F	Feminino
Fapesp	Fundação de amparo à pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência cardíaca
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
GC	Grupo controle
GF	Grupo Fontan
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hz	hertz
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
InRad	Instituto de Radiologia
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
IPM	Índice de *performance* miocárdica
kg	quilograma
Kg/m^2	quilograma por metro quadrado
Kgf	kilograma força
L	litro
L/min	litro por minuto

LA	Limiar anaeróbio
M	Masculino
m	metro
m/s	metro por segundo
METS	Equivalente metabólico
min	minuto
mL	mililitro
mL/kg/min	mililitro por quilogramas por minuto
mL/m^2	mililitro por metro quadrado
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
n	amostra
Onda a	Velocidade Doppler miocárdica diastólica após a contração atrial
Onda A	Velocidade máxima da onda A do fluxo da valva atrioventricular (velocidade de enchimento após a contração atrial)
Onda e	Velocidade Doppler miocárdica diastólica precoce
Onda E	Velocidade máxima da onda E do fluxo da valva atrioventricular (velocidade de enchimento precoce)
Onda s	Velocidade Doppler miocárdica sistólica
p	nível descritivo de probabilidade do teste
PAM	Pressão arterial média
PCR	Ponto de compensação respiratória
PCr	Fosfocreatina
$PetCO_2$	Pressão parcial do dióxido de carbono no final da expiração
$PetO_2$	Pressão parcial de oxigênio no final da expiração

pg/mL	picograma por mililitro
pH	Potencial hidrogeniônico
Pi	Fosfato inorgânico
Pimáx	Pressão inspiratória maxima
Pulso de O_2	Pulso de oxigênio
r	coeficiente de correlação de Pearson
R^2	coeficiente de determinação
ROI	Região de interesse
RQ	Razão de troca respiratória
r_s	coeficiente de correlação de Spearman
s	segundo
SF-36	Short-Form Health Survey
PIN	Pressão inspiratória nasal
SCEH	Síndrome do coração esquerdo hipoplásico
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSFP	Steady State Free Precession
TCIV	Tempo de contração isovolumétrica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC6min	Teste de caminhada de seis minutos
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VCI	Veia cava inferior
VCO_2	Produção de dióxido de carbono
VCS	Veia cava superior

VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final
VDFi	Volume diastólico final indexado pela superfície corpórea
VE	Ventrículo esquerdo
VE	Ventilação máxima alcançada no pico do esforço
VE/VCO_2	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO_2	Equivalente ventilatório de oxigênio
VE/VO_2 slope	Razão entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono
VEF_1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF_1/CVF	Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
VGT	Volume de gás torácico
VO_2	Produção de dióxido de oxigênio
VO_2	Consumo máximo de oxigênio
VR	Volume residual
VR/CPT	Relação entre o volume residual e capacidade pulmonar total
VRE	Volume de reserva expiratório
VS	Volume sistólico
VSF	Volume sistólico final
VSFi	Volume sistólico final indexado pela superfície corpórea
VVM	Ventilação voluntária máxima
X^2	Teste de Chi-quadrado
α	Alfa
α-ATP	Alfa trifosfato de adenosina
β	Beta

β-ATP	Beta trifosfato de adenosina
γ	Gama
γ-ATP	Gama trifosfato de adenosine
-	sem, menos
%	porcento
+	com, mais
±	mais ou menos
<	Inferior
=	igual a
>	Superior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - Questionário de qualidade de vida (SF-36) 103

ANEXO 2 - Questionário internacional de atividade física (IPAQ).....106

ANEXO 3 - Formulário para Teste de caminhada de seis minutos 107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da técnica tipo conexão atriopulmonar (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68: 181-89, 2016…….03

Figura 2 - Ilustração da técnica tipo túnel lateral (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68: 181-89, 2016).....03

Figura 3 - Ilustração da técnica tipo túnel lateral (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68: 181-89, 2016)…….....04

Figura 4 - Organograma para seleção da amostra de pacientes submetidos à cirurgia de Fontan com viabilidade para participar do estudo.....15

Figura 5 - Sequência angiográfica de estudo de ressonância magnética cardiovascular com contraste paramagnético (gadolíneo), mostrando o local da medição da artéria pulmonar direita em paciente de Fontan.....18

Figura 6 - Sequência angiográfica de estudo de ressonância magnética cardiovascular com contraste paramagnético (gadolíneo), mostrando o local da medição da artéria pulmonar esquerda em paciente de Fontan…….....…19

Figura 7 - Imagem angiográfica de estudo de ressonância magnética cardiovascular com contraste paramagnético (gadolíneo), mostrando os locais das medições das artérias pulmonares direita e esquerda, em indivíduo saudável.....19

Figura 8 - Curvas de Doppler dos fluxos: a) VCI (veia cava inferior) adquirida no plano subcostal; b) VCS (veia cava superior); c) APD (artéria pulmonar direita) e d) APE (artéria pulmonar esquerda) adquiridas no plano supraesternal.....21

Figura 9 - Cálculo do Índice de Performance Miocárdica (IPM) pelo Doppler tecidual pulsátil. A onda "a" representa a movimentação do anel mitral durante a contração atrial; a onda "s", a movimentação do anel em direção ao ápice durante a sístole e, a onda "e", a movimentação diastólica precoce. O tempo de abertura e fechamento da valva mitral (A) engloba o tempo de contração isovolumétrica (TCIV), o tempo de ejeção (TE) = B e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). O IPM é a soma do TCIV com o TRIV dividido pelo TE.. ou seja, (A-B)/B.....23

Figura 10 - Teste de esforço cardiopulmonar em esteira ergométrica com protocolo de rampa 26

Figura 11 - Avaliação dos volumes dinâmicos pela espirometria.....27

Figura 12 - Avaliação dos volumes estáticos pela pletismografia 28

Figura 13 - Avaliação da capacidade de difusão do monóxido de carbono 29

Figura 14 - a) Equipamento MicroRPM (Carefusion, UK) e b) Avaliação da pressão inspiratória nasal.....31

Figura 15 - Avaliação da atividade nervosa simpática muscular por microneurografia: 1- microeletrodo inserido diretamente no nervo fibular e 2- microeletrodo de referência inserido no subcutâneo.....33

Figura 16 - Exemplo da contagem manual dos estímulos, representados pelos pontos vermelhos, em parte de um registro do neurograma e do eletrocardiograma.....33

Figura 17 - Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa.....35

Figura 18 - Exemplo da análise do fluxo realizada diretamente no pletismógrafo (Hokanson AI6).....35

Figura 19 - Exemplo de espectro da musculatura da coxa utilizando a frequência do ^{31}P, obtido de um paciente do grupo Fontan, em repouso. a) Está indicada a localização da região de interesse, posicionado no quadríceps femoral, priorizando o músculo vasto lateral (ROI); b) O pico mais alto é o da fosfocreatina (PCr). Os três picos à direita da PCr são do trifosfato de adenosina (ATP): Gama-ATP; Alfa-ATP e Beta-ATP. O segundo pico à esquerda da PCr é do fosfato inorgânico (Pi).....39

Figura 20 - Representação da imagem por ressonância magnética da musculatura da coxa, incluindo quadríceps femoral e demais músculos. Avaliação digital da área secional transversa pelo software OsiriX (Atlanta, EUA).....41

Figura 21 - a) Dinamômetro analógico (Kratos®) e b) Avaliação da contração voluntária máxima de membro inferior utilizando dinamômetro.....43

Figura 22 - a) Handgrip analógico (Stoelting®) e b) Avaliação da contração voluntária máxima de membro superior utilizando Handgrip.....44

Figura 23 - Representação gráfica das diferenças do VO_2 pico relativo ao peso corpóreo e a porcentagem em relação ao predito entre o GF e GC.....56

Figura 24 - Representação gráfica da diferença da atividade nervosa simpática muscular entre o GF e GC 61

Figura 25 - Representação gráfica da diferença do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular no antebraço entre o GF e GC 62

Figura 26 - Representação gráfica da diferença do nível plasmático de norepinefrina entre o GF e GC 63

Figura 27 - Representação gráfica da diferença da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos entre o GF e GC 64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas e clínicas dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....49

Tabela 2 - Características clínicas e cirúrgicas dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan.....50

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros analisados pela ressonância magnética cardiovascular nos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis..51

Tabela 4 - Comparação dos parâmetros analisados pela ecodopplercardiografia entre os pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....53

Tabela 5 - Comparação do Doppler tecidual e índice de performance miocárdica entre pacientes do grupo Fontan e indivíduos saudáveis.....55

Tabela 6 - Comparação dos parâmetros analisados pelo teste cardiopulmonar entre pacientes do grupo Fontan e indivíduos saudáveis.....58

Tabela 7 – Comparação dos parâmetros analisados pela função pulmonar entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....60

Tabela 8 – Comparação dos parâmetros analisados pela ^{31}P-ERM entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....66

Tabela 9 – Comparação dos parâmetros analisados pela ressonância magnética musculoesquelética entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....67

Tabela 10 – Comparação da dinamometria de membro superior e inferior entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....68

Tabela 11 - Comparação dos domínios do Questionário de qualidade de vida – SF-36 entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.....69

Tabela 12 – Análise de correlação entre VO_2 Pico (L/min) e parâmetros do sistema cardiovascular mensurados pela ressonância magnética.....70

Tabela 13 - Análise de regressão univariada com VO_2 pico absoluto (L/min) e parâmetros do sistema cardiovascular.....71

Tabela 14 - Análise de correlação entre VO_2 Pico (L/min) e parâmetros do sistema pulmonar mensurados pela espirometria, pletismografia e difusão do monóxido de carbono.....72

Tabela 15 - Análise de regressão univariada com VO_2 pico absoluto (L/min) e parâmetros do sistema pulmonar 73

Tabela 16 - Análise de correlação entre VO_2 Pico (L/min) e parâmetros de volume e força da musculatura da coxa do membro inferior não dominante.....74

Tabela 17 - Análise de regressão univariada com VO_2 pico absoluto (L/min) e parâmetros de volume e força da musculatura da coxa do membro inferior não dominante.....75

RESUMO

Turquetto ALR. *Avaliação cardiovascular, pulmonar e musculoesquelética em pacientes com fisiologia univentricular no período pós-operatório tardio da cirurgia de Fontan* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUCÃO: A cirurgia de Fontan ou conexão cavo-pulmonar total é o último procedimento de uma estratégia estadiada, empregada no tratamento de cardiopatias congênitas complexas com ventrículo único anatômico ou funcional (também chamada de cardiopatia congênita com coração univentricular). Pacientes com um único ventrículo, situação incompatível com a vida, passaram a sobreviver até a idade adulta após a realização dessa cirurgia. A conexão direta da cavas com as artérias pulmonares, exclui do sistema circulatório o ventrículo subpulmonar, criando nesses indivíduos uma circulação do tipo univentricular. A falta do ventrículo subpulmonar e a subsequente ausência de fluxo sanguíneo pulsátil no pulmão, reduz o volume de enchimento do ventrículo único e consequentemente, o débito cardíaco. Mecanismos adaptativos do sistema periférico são desencadeados para garantir uma adequada redistribuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais, porém não são suficientes para garantir uma capacidade funcional adequada nesses indivíduos. Acreditamos que, uma análise detalhada dessas alterações e seus respectivos mecanismos adaptativos, possam contribuir na avaliação e entendimento dessa complexa fisiologia. A interferência nos componentes relacionados a baixa capacidade física, poderiam em teoria, modificar a história natural da doença nesses indivíduos, submetidos a cirurgia de Fontan. **OBJETIVOS:** 1. Comparar variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e músculo esquelético de pacientes com idade entre 12 e 30 anos, submetidos a cirurgia de Fontan com 5 anos ou mais de evolução pós-operatória com indivíduos saudáveis. 2. Correlacionar variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e músculo esquelético com a capacidade funcional no grupo de pacientes com cirurgia de Fontan. 3. Identificar as variáveis preditoras de baixa capacidade funcional nesta população. **MÉTODOS:** Estudo transversal, tipo caso-controle. Foram incluídos 30 pacientes no Grupo Fontan (GF) e 27 indivíduos saudáveis, que compuseram o grupo controle (GC). Os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética cardiovascular, ecodopplercardiografia, teste de esforço cardiopulmonar, prova de função pulmonar completa, microneurografia direta no nervo fibular, pletismografia de oclusão venosa, dosagem plasmática de catecolaminas e peptídeo natriurético cerebral, teste de caminhada de seis minutos, espectroscopia de fósforo por ressonância magnética do quadríceps femoral, imagem musculoesquelética por ressonância magnética da musculatura da coxa e avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 (Short-Form Health Survey). Foram realizadas análises comparativas entre os grupos nos diferentes sistemas e posteriormente, testes para identificar os preditores de baixa capacidade funcional no GF. **RESULTADOS:** O consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico) no GF foi menor comparada ao GC, em valores absolutos, relativo ao peso corpóreo e em porcentagem do predito para sexo e idade. [1,65 (±0,54) vs 2,81 (±0,77) L/min p<0,001]; [29,3 (±6,0) vs 41,5 (±9,2) mL/kg/min p< 0,001] e [70 (±14) vs 100% do predito (±20) p<0,001] respectivamente. Os volumes e capacidades pulmonares foram significativamente menores no GF comparados ao GC, e demonstraram correlação positiva com o VO_2 absoluto [capacidade vital forçada (CVF) r=0,836 p<0,001; capacidade pulmonar total

(CPT) r=0,730 p<0,001 e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) r=0,539 p=0,002], mas foram preditores de baixa capacidade funcional, a CVF (Constante= -0,306; B=0,393; IC=0,272-0,513 e p<0,001) e a DLCO (Constante= -0,306; B=0,042; IC= 0,018-0,067; e p=0,002). O diâmetro da artéria pulmonar esquerda, também foi identificado como preditor de baixo VO_2 (Constante=0,274; B=0,111; IC=0,061-0,161 e p<0,001). E pela análise de periférica, a área seccional transversa da musculatura da coxa foi significativamente menor no GF, demonstrando ser mais um preditor de baixa capacidade funcional nesta população (Constante: 0,380; B=0,024; IC=0,018-0,030; p<0,001). A atividade nervosa simpática muscular foi maior no GF [30 (±4) vs 22 (±3) disparos/min p<0,001] e o fluxo sanguíneo muscular menor [1,59 (±0,3) vs 2,17 (±0,5) mL/min/100mL p<0,001] comparados ao GC, porém estas variáveis não foram preditoras de baixa capacidade funcional. Em relação ao metabolismo oxidativo muscular, o GF apresentou menor amplitude de pico da fosfocreatina comparado ao GC [0,43 (0,41-0,45) vs 0,45 (0,42-0,50) p=0,023]. Porém essas alterações não se correlacionaram com o VO_2 pico. **CONCLUSÕES:** Concluímos que a função pulmonar, o controle neurovascular e a capacidade funcional de pacientes com ventrículo único funcional, clinicamente estáveis, encontram-se comprometidas quando comparadas com indivíduos saudáveis. O menor diâmetro da artéria pulmonar esquerda, a capacidade vital forçada diminuída, a capacidade de difusão do monóxido de carbono comprometida e a área seccional transversa da musculatura da coxa reduzida foram os preditores de baixa capacidade funcional na população estudada.

Descritores: 1. Procedimento de Fontan 2. Cirurgia cardíaca 3. Cardiopatias congênitas 4. Avaliação 5. Teste de esforço 6. Fisiologia 7. Sistema cardiovascular 8. Sistema respiratório 9. Sistema musculoesquelético

ABSTRACT

Turquetto ALR. *Cardiovascular, pulmonary and skeletal muscle evaluation in patients with univentricular physiology in the late postoperative period of the Fontan surgery* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

BACKGROUND: The Fontan operation or total cavo-pulmonary connection is the last procedure of a staged strategy, performed to treat complex congenital heart diseases in patients with a functional or anatomic single ventricle, also known as a univentricular heart. After the inception of the Fontan procedure, patients are surviving to adulthood due this remarkable technique. This operation, creates a direct connection of the superior and inferior vena cava with the pulmonary arteries, excluding the subpulmonary ventricle of the circulatory system an univentricular circulation. The lack of a subpulmonary ventricle and subsequent absence of pulsatile blood flow in the lungs, reduce the filling volume of the single ventricle and consequently the cardiac output. Although some adaptive mechanisms at the peripheral system are triggered to ensure an adequade blood flow to vital organs, they are not enough for an adequate functional capacity in these patients. A detailed analysis and evaluation of these changes and their respective mechanisms may contribute to understand this complex physiology. Hopefully, it might be possible to modify and improve the long term outcomes of these individuals. The aims of the study were: 1. To compare the variables of the cardiovascular, pulmonary and musculoskeletal systems in clinically stable Fontan patients with a control group. 2. To correlate the variables of the cardiovascular, pulmonary and skeletal muscle with the functional capacity in Fontan patients. 3. To identify predictors of low functional capacity in this population. **METHODS:** A prospective cross-sectional study of 30 FP of (20 +/- 6 years) and 10 (8-15) years of follow-up and 27 healthy controls (HC) (22 +/- 5years) was performed. They underwent cardiovascular magnetic resonance, echocardiography, cardiopulmonary exercise test, complete lung function, catecholamine and B-type natriuretic peptide (BNP) plasmatic levels, microneurography, venous occlusion plethismography, six-minute walk test, phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P MRS) and magnetic resonance imaging (MRI) of skeletal muscle and quality of life (QoL) using the Short Form Health Survey (SF36). Comparative analyzes of the different systems of two groups were done as well as tests to identify the predictors of low functional capacity in Fontan groups (FG). **RESULTS:** The maximal oxygen consumption (VO_2) in the FG was lower compared to control group (CG), in absolute values, relative to body weight and percentage predicted for gender and age [1,65 (±0,54) vs 2,81 (±0,77) L/min p<0,001]; [29,3 (±6,0) vs 41,5 (±9,2) mL/kg/min p< 0,001] e [70 (±14) vs 100% of the predicted value (±20) p<0,001] respectively. Pulmonary volumes and capacities were also significantly lower in FG compared to CG, and demonstrated a positive correlation with absolute peak VO_2 [Forced vital capacity (FVC) r=0,836 p<0,001; total lung capacity (TLC) r=0,730 p<0,001 and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) r=0,539 p=0,002]. But, the FVC and DLCO were predictors of reduced VO_2 (Constant= -0,306; B=0,393; CI=0,272-0,513 e p<0,001) and (Constant= -0,306; B=0,042; CI=0,018-0,067; e p=0,002) respectively. The diameter of the left pulmonary artery was also other of the predictors of low functional capacity (Constant=0,274; B=0,111; CI=0,061-0,161 e p<0,001). Analyzing the volume of the thigh muscles, a significant difference between

the groups was found, and the transversal sectional area of this muscle was a predictor of low functional capacity (Constant: 0,380; B=0,024; CI=0,018-0,030; p<0,001). Muscle sympathetic nerve activity was higher in FG [30 (±4) vs 22 (±3) burst/min p<0,001] and forearm blood flow was lower [1,59 (±0,3) vs 2,17 (±0,5) mL/min/100mL p<0,001] compared with CG, however, these variables were not predictive of low functional capacity. Muscle oxidative metabolism showed difference in the intracellular pH value and the peak amplitude of phosphocreatine between the groups. The peak amplitude of phosphocreatine was lower in FG compared CG [0,43 (0,41-0,45) vs 0,45 (0,42-0,50) p=0,023] however, there were no correlation with the functional capacity. **CONCLUSIONS:** Pulmonary function, neurovascular control and functional capacity of clinically stable Fontan patients were impaired when compared to healthy subjects. Lower diameter of the left pulmonary artery, decreased forced vital capacity, impaired carbon monoxide diffusion capacity, and reduced transverse sectional area of the thigh musculature were the predictors of low functional capacity in the study population.

Descriptors: 1. Fontan procedure 2. Cardiac surgery 3. Heart defects, congenital 4. Evaluation 5. Exercise test 6. Physiology 7. Cardiovascular system 8. Respiratory system 9. Musculoskeletal system

1. INTRODUÇÃO

Defeitos cardíacos congênitos são problemas estruturais que surgem a partir da formação anormal do coração e ou dos grandes vasos sanguíneos. A prevalência é 9 crianças para cada 1000 nascidos vivos. A gravidade dos defeitos varia desde minúsculas comunicações entre as câmaras, que podem resolver espontaneamente, como malformações complexas que podem exigir vários procedimentos cirúrgicos ao longo da vida (1).

O tratamento precoce das cardiopatias congênitas modifica a sua história natural, evitando a morte precoce, diminuindo substancialmente as internações sequenciadas por complicações da doença, além de proporcionar melhor qualidade de vida. No Brasil, considerando os dados do DATASUS, observa-se que 70% das crianças com cardiopatia congênita sobrevivem até os 18 anos de idade (2, 3).

Existe um subgrupo dentro das cardiopatias congênitas representado por malformações bastante complexas, associadas a um ventrículo único anatômico ou funcional. Esse grupo é caracterizado por corações, onde um dos dois ventrículos não se encontra bem desenvolvido. Mais especificamente, o ventrículo bem desenvolvido pode ser designado como esquerdo, direito ou indeterminado. Nesse grupo de corações univentriculares ou “ventrículo único funcional” estão incluídos aqueles com dupla via do ventrículo único (direito ou esquerdo); ausência de conexão atrioventricular (atresia mitral ou tricúspide); valva atrioventricular comum com apenas um dos ventrículos bem desenvolvido (defeito do septo atrioventricular desbalanceado com predomínio do ventrículo direito ou esquerdo) e aqueles com apenas um ventrículo bem desenvolvido associado à síndrome de heterotaxia.

O tratamento cirúrgico proposto para esta população ocorreu em 1971, onde Fontan e Baudet idealizaram uma opção terapêutica para pacientes com atresia da valva tricúspide, uma das formas de ventrículo único, como visto anteriormente (4).

Na atresia tricúspide, todo o sangue proveniente do retorno venoso, que chega no átrio direito é dirigido para o átrio esquerdo pela comunicação existente entre essas duas câmaras. Ao chegar no átrio esquerdo, esse sangue mistura-se com o sangue oxigenado proveniente dos pulmões, dirigindo-se para o ventrículo único funcional, que no caso é o esquerdo. Desta maneira, as saturações de oxigênio no sangue da artéria pulmonar e do ventrículo esquerdo são praticamente idênticas. Em relação ao volume sanguíneo, o ventrículo único recebe todo o sangue proveniente do retorno venoso sistêmico e pulmonar, através do átrio esquerdo, sendo este único ventrículo, responsável por ambas as circulações, sistêmica e pulmonar. Desta maneira, a justificativa para a operação proposta por Fontan e Baudet (4) foi reduzir a sobrecarga volumétrica para esse único ventrículo funcional e normalizar a oxigenação, o que foi alcançado separando-se completamente a circulação pulmonar da circulação sistêmica.

Originalmente a cirurgia de Fontan, como ficou conhecida, posteriormente modificada por Kreutzer (Fontan-Kreutzer) (5), consistia, em última análise, na anastomose direta do átrio direito à artéria pulmonar. Com isso, provou-se que a circulação podia ser mantida, mesmo na ausência do ventrículo sub-pulmonar. O procedimento foi baseado na suposição que o átrio direito poderia agir como bomba e impulsionar o sangue para os pulmões (Figura 1). Porém, ao longo do tempo, ocorreria uma dilatação importante do átrio e redução do fluxo sanguíneo pulmonar, elevando o risco de arritmias, principalmente a fibrilação atrial, como também predispondo à formação de trombos no interior da cavidade atrial (4, 6).

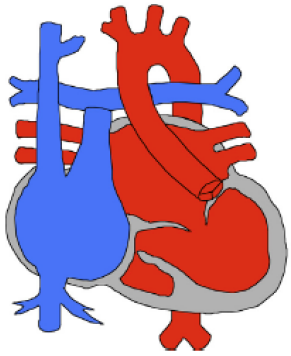

Figura 1 - Ilustração da técnica tipo conexão atriopulmonar (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68: 181-89, 2016.

Para atenuar a dilatação atrial e suas consequências hemodinâmicas negativas, de Leval e col.(7) propuseram uma variação na técnica original. Esta variação consistiu na anastomose da veia cava superior à artéria pulmonar direita, e a criação de um túnel no interior do átrio. O túnel criado cirurgicamente com a própria parede do átrio direito, associado à utilização de um retalho protético, direcionava o fluxo de sangue proveniente da veia cava inferior para a artéria pulmonar. Uma pequena quantidade de tecido atrial permanecia no circuito para fornecer um potencial de crescimento, reduzindo o risco de dilatação e arritmia (Figura 2). Outra vantagem dessa técnica foi a redução do risco de trombose, por diminuir a estase sanguínea (7).

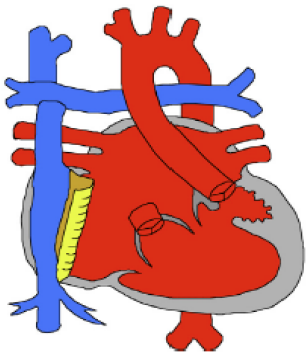

Figura 2 - Ilustração da técnica tipo túnel lateral (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68: 181-89, 2016).

A última modificação técnica foi realizada por Marceletti e col. (8) em 1990, a qual consistiu na criação de um tubo extra cardíaco conectando a veia cava inferior à artéria pulmonar. Nesta técnica, o fluxo de sangue da veia cava inferior é desviado para a artéria pulmonar através de um conduto externo tubular sintético (Figura 3). Desde então, essa tem sido a técnica mais comumente empregada na maioria dos centros (8) e muitas vezes denominada Conexão Cavo-pulmonar Total (*Total Cavo-pulmonary Connection –TCPC*) (9).

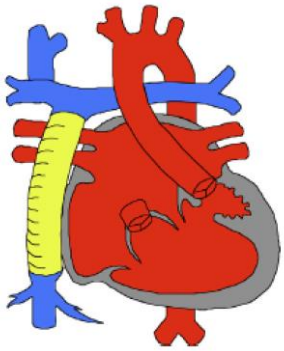

Figura 3- Ilustração da técnica tipo tubo extracardíaco (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68: 181-89, 2016).

Todas essas técnicas estabelecem a conexão das veias cavas com as artérias pulmonares através de túneis confeccionados cirurgicamente, isolando a circulação pulmonar da circulação sistêmica. Durante o procedimento, pode ser ainda criado uma pequena comunicação entre o túnel ou tubo extra-cardíaco e o átrio direito. Este orifício, medindo cerca de 4 a 5 mm servirá como uma válvula de escape para o fluxo proveniente da veia cava inferior em direção à artéria pulmonar. Quando isto é realizado, dizemos que o Fontan é “fenestrado”, ou seja, que a circulação pulmonar se comunica com a sistêmica em nível atrial através de uma fenestração entre ambas, o que pode ser benéfico para a circulação univentricular, em especial logo após o

procedimento. A passagem do sangue da direita para a esquerda a nível atrial (*shunt*), pode melhorar o débito cardíaco em condições onde o fluxo sanguíneo pulmonar encontra-se dificultado, nos casos de pressão pulmonar mais elevada. Dependendo do fluxo de sangue proveniente da fenestra para o átrio esquerdo e circulação sistêmica, haverá comprometimento da oxigenação, devido a mistura de sangue não oxigenado, proveniente do retorno venoso, diretamente à circulação sistêmica. Na maioria das vezes, isto está mais presente durante a realização de esforço físico. Em condições de repouso, a saturação periférica de oxigênio encontra-se dentro dos parâmetros de normalidade. Em estágios tardios do procedimento, após período de adaptação dessa nova condição fisiológica, essa fenestra pode ser fechada via cateterismo (10).

O tratamento cirúrgico do coração univentricular ou ventrículo único funcional é realizado, na maioria das vezes, em estágios até completar a derivação do fluxo das cavas para as artérias pulmonares de forma total, ou seja, estabelecer a conexão cavo-pulmonar total. Quando realizada em estágios, geralmente são necessários três. O primeiro estágio tem como objetivo fornecer um fluxo pulmonar adequado. Os procedimentos normalmente são realizados nos primeiros dias de vida, em casos de hipofluxo pulmonar severo ou nos primeiros meses em casos de hiperfluxo. Os casos com reduzido fluxo sanguíneo pulmonar, por exemplo, decorrentes da atresia pulmonar, requerem uma derivação do fluxo sanguíneo arterial sistêmico para artéria pulmonar (cirurgia de Blalock Taussing modificado). Em pacientes com anomalias que resultam em hiperfluxo pulmonar, como por exemplo, uma dupla via de saída de ventrículo único tipo esquerdo com comunicação interventricular não relacionada, beneficiam-se da realização de uma bandagem da artéria pulmonar. Esse procedimento reduzirá a sobrecarga pressórica na vasculatura pulmonar. Ambas as circunstâncias, seja a hipóxia severa ou o hiperfluxo prolongado, quando não tratadas adequadamente, podem

acarretar aumento da resistência vascular pulmonar a médio e longo prazo, contra indicando a cirurgia de Fontan.

O segundo estágio tem como objetivo promover uma redução da sobrecarga volumétrica no ventrículo único funcional. Este procedimento é denominado de cirurgia de Glenn bidirecional, normalmente realizado próximo aos seis meses de vida e consiste na anastomose da veia cava superior à artéria pulmonar. O terceiro estágio consiste na conexão da cava inferior com a artéria pulmonar, completando a separação total das circulações pulmonar e sistêmica, na presença de um único ventrículo, ou seja numa circulação univentricular.

O tempo ideal para a realização da cirurgia de Fontan foi discutido em diversos estudos, com uma tendência mais atual de ser realizada mais precocemente (entre 1 ano e 8 meses a 4 anos de idade) (11-16).

Além da idade, há critérios de indicação e/ou condições ideais para a realização da cirurgia de Fontan, dentre eles (15):

- Resistência vascular pulmonar baixa (inferior de 4 unidades Woods/m^2 de superfície corpórea)
- Ritmo cardíaco sinusal
- Função sistólica preservada do ventrículo único
- Ausência de importante insuficiência da valva atrioventricular
- Retorno venoso sistêmico normal
- Volume do átrio direito normal
- Ausência de distorção da artéria pulmonar

Antes da implementação desta opção cirúrgica, praticamente 90% da crianças com ventrículo único funcional morriam no primeiro ano de vida (17). Considerando os avanços, tanto em decorrência de melhorias na técnica cirúrgica, como no manejo peri-

operatório, a sobrevida desta população é bastante satisfatória, ao redor de 85% de sobrevida em vinte anos, nos melhores centros do mundiais (9, 18-20).

A cirurgia de Fontan e suas variáveis estão entre os mais notáveis e importantes desenvolvimentos da cirurgia cardíaca nas últimas décadas e, mesmo sendo um procedimento com características de uma correção cirúrgica paliativa, para alguns pacientes é considerado tratamento definitivo.

Com a evolução do tratamento cirúrgico e a crescente busca pelo melhor entendimento desta nova fisiologia, a atenção prestada à estes pacientes vem melhorando a cada dia. Com isso, tem sido crescente o número de pacientes adentrando à adolescência e atingindo a idade adulta com boa qualidade de vida (21, 22). Os pacientes assintomáticos e livres de sérias complicações levam uma vida normal ou pelo menos, muito próxima do normal, com os mesmos anseios de um indivíduo saudável. No entanto, apesar das melhorias notáveis na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes tratados pela cirurgia de Fontan, as alterações impostas pela fisiologia univentricular causarão alterações orgânicas importantes nesses indivíduos a longo prazo (23).

Na circulação biventricular, a energia pulsátil proveniente da contração ventricular transmitida para a vasculatura pulmonar, contribui para manutenção da complacência arterial pulmonar, resultando numa maior capacitância vascular e adequado fluxo sanguíneo pulmonar. Entretanto, na circulação univentricular, o leito vascular sistêmico e o leito vascular pulmonar são ligados em série, sem a presença da bomba subpulmonar. O retorno venoso sistêmico é passivo para os pulmões, privando o leito vascular pulmonar dos benefícios provenientes da energia propulsora da contração ventricular. Mesmo em condições de resistência vascular pulmonar e pressão diastólica final relativamente normais, a incapacidade de aumentar o fluxo sanguíneo, através do

leito vascular pulmonar, resulta em diminuição da pré-carga para o ventrículo único funcional, diminuindo o volume sistólico. O débito cardíaco, numa circulação de Fontan em repouso, é reduzido para 70% (intervalo de 50-80%) do normal para a área de superfície corpórea. As limitações da fisiologia de Fontan, presente em repouso, são mais pronunciadas durante o exercício. Na circulação normal, biventricular, o exercício resulta em aumento da pressão sistólica do ventrículo direito de até 50mmHg com uma diminuição correspondente na resistência vascular pulmonar através da liberação de óxido nítrico em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo pulsátil. Na circulação de Fontan, não é possível aumentar o gradiente de pressão através do leito vascular pulmonar até o grau de uma circulação com dois ventrículos, enquanto que a ausência de fluxo pulsátil, provavelmente elimina a resposta normal mediada pelo óxido nítrico. Nesta condição, o aumento do débito cardíaco com o exercício é muitas vezes limitado a 200% da linha de base (15, 24, 25).

Em resposta ao reduzido fluxo sanguíneo pulmonar e à baixa pressão de enchimento ventricular, o organismo lança mão de mecanismos adaptativos, impondo diferentes respostas à diversos órgãos e sistemas.

Driscoll e col. (26), foram uns dos primeiros pesquisadores que compararam a tolerância ao exercício e respostas cardiorrespiratórias em pacientes com atresia tricúspide ou ventrículo único funcional, no período pré e pós operatório da cirurgia de Fontan e observaram que apesar de uma resposta ao exercício subnormal após a cirurgia, os pacientes apresentavam aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico), melhores respostas ventilatórias e maior saturação de oxigênio em relação ao período pré-operatório.

A baixa capacidade física está entre a principais consequências negativas resultante desta mudança na fisiologia circulatória. Numerosos estudos tem documentado de

maneira objetiva o comprometimento na capacidade física pelo decréscimo do VO_2 pico, porém alguns desses estudos apresentam certa variabilidade populacional (25-31). Mesmo em pacientes assintomáticos, a capacidade funcional comprometida pode estar presente e ocorrer em um nível semelhante ao observado em pacientes portadores de insuficiência cardíaca não associada à doença cardíaca congênita (32-34).

A capacidade funcional declina lentamente com a idade, como demonstrado por Fernandes e col. (31) em uma série de testes cardiopulmonares de 78 pacientes após cirurgia de Fontan, sendo encontrado uma média de declínio de 1,25% no VO_2 predito para cada ano de seguimento.

A morfologia do ventrículo dominante e a técnica cirúrgica empregada são consideradas preditoras de baixa capacidade funcional, como demonstrado por Giardini e col. (11) em um estudo longitudinal com 58 pacientes. Ou seja, pacientes com ventrículo direito dominante apresentaram declínio de 3,7% no VO_2 predito a cada ano de seguimento, comparado com um declínio de 1,7% dos pacientes com ventrículo esquerdo dominante. Em relação à técnica cirúrgica, encontrou-se um declínio de 1,9% do VO_2 predito a cada ano de seguimento para os pacientes com tubo extra-cardíaco, comparado com declínio de 3,3% nas demais técnicas.

A idade do paciente, no momento da cirurgia, pode exercer impacto negativo na capacidade funcional e nos resultados a médio e longo prazo, porém ainda existem controvérsias sobre essa questão (13, 35-37).

Em relação a mortalidade, Fernandes e col. (38) demonstraram numa coorte retrospectiva de 146 pacientes com idade mediana de 21,5 anos (16-51) e 15,8 anos (1,2-29,9) de seguimento pós-operatório, que VO_2 pico abaixo de 16,6 mL/kg/min e frequência cardíaca no pico do esforço < 112 bpm foram preditores de mortalidade.

Além do VO_2, outras variáveis obtidas pelo teste cardiopulmonar (TCP) podem contribuir para a caracterização de uma baixa capacidade física, porém, precisam ser avaliadas com muito critério nos univentriculares. O pulso máximo de oxigênio (pulso de O_2) reduzido e a incompetência cronotrópica são componentes de baixa performance física. Paridon e col. (30) demonstraram em sua coorte com univentriculares, que o pulso de O_2 teve maior contribuição no desempenho físico do que o cronotropismo. O pulso de O_2 representa o volume sistólico e foi responsável por 73% da variação na porcentagem do VO_2 pico predito, enquanto que o comprometimento do cronotropismo, representou menos que 5% nesta variação.

A eficiência do circuito do Fontan, bem como alterações anatômicas nas artérias pulmonares, também afetam o desempenho físico, embora, o papel do crescimento e diâmetro das artérias pulmonares ainda é controverso (39-42).

Com isso, a intolerância ao exercício está relacionada à diversos fatores, além daqueles derivados do sistema cardiovascular, da condição clínica e /ou procedimento cirúrgico. Embora os fatores centrais, responsáveis pela oferta de oxigênio tenham sido os mais elucidados como responsáveis pela baixa capacidade física; fatores periféricos, relacionados à extração de oxigênio pelos músculos, reconhecidos como fatores “não-cardíacos”, também podem desempenhar um importante papel na intolerância ao exercício desta população (25).

Dentre as alterações periféricas decorrentes da redução do débito cardíaco, encontra-se o aumento da atividade neuro-humoral. A hiperativação do sistema nervoso simpático funciona em um primeiro momento como um mecanismo adaptativo, que auxilia na redistribuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais. Pórem, a longo prazo, este mecanismo pode tornar-se patológico. Ou seja, aumento da pós-carga para o ventrículo principal, redução do fluxo sanguíneo periférico e disfunção endotelial. Esses

mecanismos, em conjunto contribuem para a miopatia esquelética, diminuição da capacidade funcional e aumento da intolerância ao exercício. Situação esta, a qual assemelha-se à síndrome da insuficiência cardíaca (34, 43-46).

A circulação periférica e a massa muscular reduzidas podem impactar na extração de oxigênio aos tecidos, mesmo quando a oferta seja adequada. Porém, são poucos os estudos que avaliaram as alterações da massa e do metabolismo muscular nessa população (47-49).

Função pulmonar comprometida também está entre os fatores relacionados à intolerância ao exercício nesses pacientes, conforme demonstrado em estudos pregressos (50-53). Porém, foram poucos os estudos que realizaram testes completos de função pulmonar envolvendo mensuração dinâmica e estática dos volumes e capacidades pulmonares, bem como, avaliação da força muscular respiratória e da capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Diante do crescente número de crianças, adolescentes e adultos que vivem sob tais condições e ainda, com diversas questões relacionadas a este contexto não totalmente elucidadas, partimos do principio, que as causas para essa baixa capacidade física são multifatoriais. E para melhor entendimento desta complexa fisiologia, idealizamos um estudo que contemplasse variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético. Baseado nisto, buscamos esclarecer quais são as variáveis desses sistemas, que poderiam correlacionar-se com a baixa capacidade física no paciente em pós-operatório tardio da cirurgia de Fontan, clinicamente estável e livre de complicações.

2. OBJETIVOS

2.1. Primário

- Comparar variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e músculo esquelético de pacientes com idade entre 12 e 30 anos, submetidos à cirurgia de Fontan, com 5 anos ou mais de evolução pós-operatória, com indivíduos saudáveis.

2.2. Secundários

- Correlacionar variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e músculo esquelético com a capacidade funcional dos pacientes do grupo Fontan
- Identificar as variáveis preditoras da baixa capacidade funcional nessa população

3. HIPÓTESES

3.1. As causas da baixa capacidade física em pacientes com fisiologia univentricular submetidos à cirurgia de Fontan são multifatoriais

3.2. Componentes pulmonares e musculoesqueléticos estariam envolvidos neste comprometimento, além dos cardiovasculares

3.3. Uma avaliação global envolvendo diferentes sistemas em um mesmo paciente poderia contribuir para um melhor entendimento dessa complexa fisiologia

4. MÉTODOS

Estudo prospectivo, transversal, controlado, com pacientes portadores de cardiopatia congênita com ventrículo único anatômico ou funcional, submetidos à cirurgia de Fontan.

4.1. Amostra

Entre o período de 1984 e 2012, 377 pacientes foram submetidos a cirurgia de Fontan no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP). Dentre esta população, 39 pacientes evoluíram à óbito, 5 submetidos ao transplante cardíaco e 01 paciente, o procedimento de Fontan foi desfeito. Dentre os 332 pacientes restantes na casuística, considerando os critérios de inclusão e exclusão definidos pelo estudo, apenas 67 pacientes preencheram os critérios para participarem do estudo (Figura 4).

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HC-FMUSP sob o número SDC 3765/12/021 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) sob o número 01998712.7.0000.0068. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Nos casos em que os voluntários tinham idade inferior a 18 anos, o TCLE foi assinado pelo seu responsável, enquanto que o menor, voluntariamente, assinou o Termo de Assentimento, concordando em participar do estudo.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) suportou financeiramente o estudo (Processo Nº 2012/05252-5).

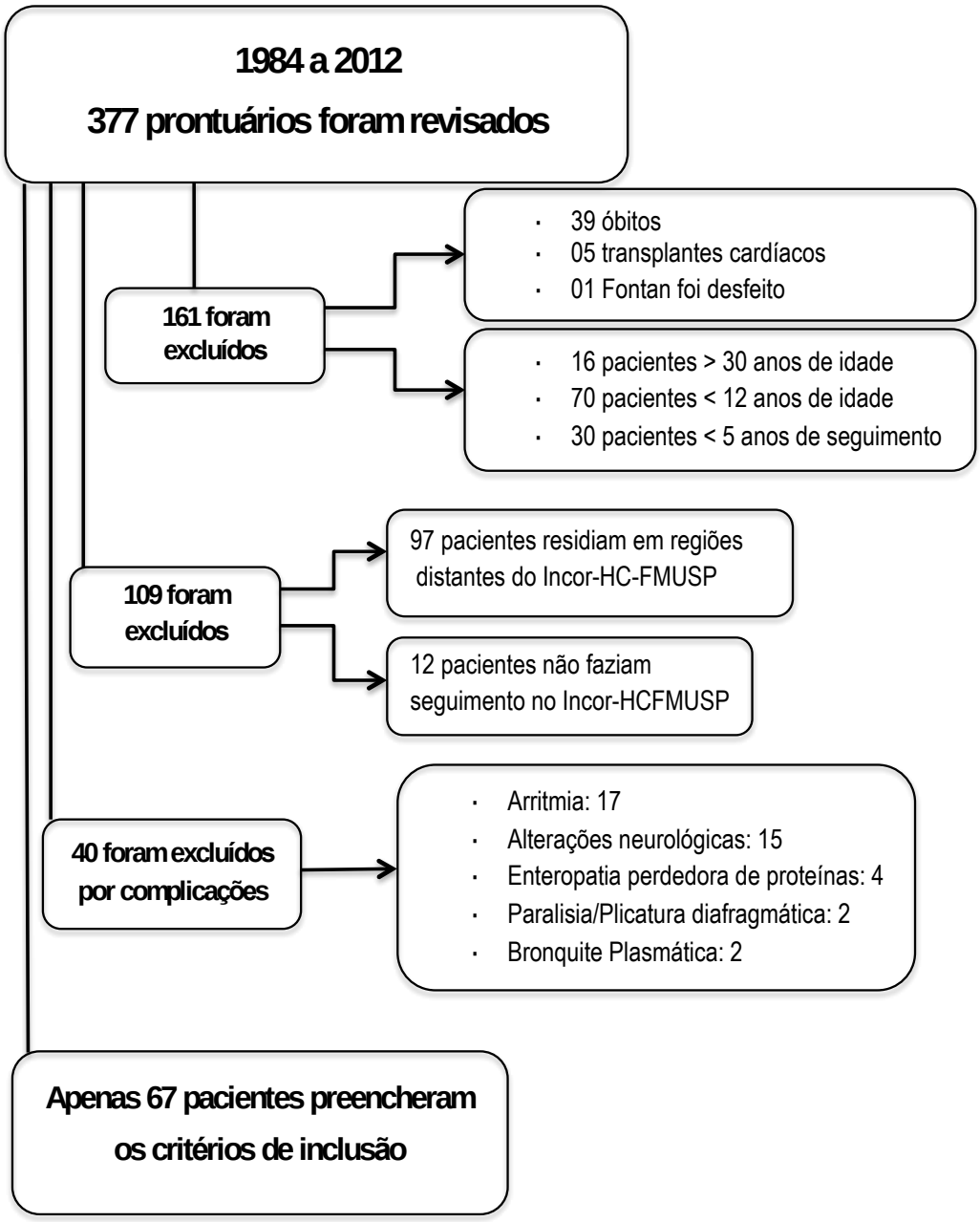

Figura 4 - Organograma para seleção da amostra de pacientes submetidos à cirurgia de Fontan com viabilidade para participar do estudo

Foram incluídos no estudo, 30 pacientes no Grupo Fontan (GF) e 27 indivíduos saudáveis para compor o Grupo Controle (GC). Fizeram parte do GC, sujeitos de ambos os gêneros, idade entre 12 e 30 anos, sem história de qualquer doença pregressa e não fazendo uso de qualquer tipo de medicamento. Caso o indivíduo apresentasse alguma anomalia cardíaca, diagnosticada através do ecodopplercardiograma ou ressonância magnética cardiovascular, este indivíduo era excluído. Isto ocorreu apenas com um voluntário saudável, no qual fora diagnosticado uma comunicação interatrial pelo ecocardiograma transtorácico.

Os pacientes do GF foram convidados a participar do estudo para realização do protocolo, somente após a liberação médica.

4.2. Critérios de inclusão

- Ambos os gêneros e idade entre 12 e 30 anos
- Tempo de seguimento após a cirurgia de Fontan $\geq$ 5 anos
- Estabilidade clínica e liberação para realização do protocolo pelo cardiologista responsável
- Ausência de arritmia(s) no último eletrocardiograma e/ou avaliação clínica
- Concordância em participar do estudo e assinatura do TCLE e Termo de Assentimento

4.3. Critérios de exclusão

- Pacientes com síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SCEH)
- Alterações musculoesqueléticas, que reduzem a capacidade de deambulação
- Sequelas neurológicas

- Portadores de síndromes genéticas, associadas à distúrbios cognitivos ou psiquiátricos
- Pacientes com histórico de arritmias ventriculares com risco de vida ou parada cardíaca fora do período perioperatório imediato
- Usuários de drogas antiarrítmicas e /ou submetidos a implante de marca passo
- Arritmia atrial que necessitou de tratamento nos últimos 6 meses que antecedem a avaliação
- Insuficiência cardíaca
- Hipertensão pulmonar em uso de terapia medicamentosa
- Enteropatia perdedora de proteínas
- Hipoxemia severa (Saturação de oxigênio < 80% em repouso)
- Diagnóstico de paresia ou paralisia diafragmática no pós-operatório, com ou sem plicatura diafragmática
- Portadores de asma brônquica moderada a severa
- Pacientes residentes em regiões distantes de São Paulo, que impossibilite as visitas frequentes à instituição e/ou não foi possível realizar contato, devido a desatualização cadastral

4.4. Descrição da metodologia dos testes realizados e variáveis estudadas

4.4.1. Ressonância magnética cardiovascular

Para avaliação funcional e anatômica do ventrículo dominante, dos condutos do Glenn e do Fontan e das artérias pulmonares, foi realizada ressonância magnética cardiovascular em equipamento de 1,5 tesla, Philips Achieva, Netherlands. A função ventricular foi avaliada pela cine-ressonância, usando a sequência SSFP (Steady State

Free Precession). A função e volumes ventriculares foram obtidos pelo método Simpson com imagens no eixo curto. O volume sistólico foi calculado, deduzindo o volume sistólico final (VSF) do volume diastólico final (VDF) do ventrículo dominante. Todos os volumes foram indexados pela superfície corpórea.

Para visualizar a árvore vascular pulmonar e conexões foi realizada angiorressonância com contraste (Gadolíneo). Estão demonstradas nas figuras 5 e 6, as sequências angiográficas, que mostram os locais da medições das artérias pulmonares direita e esquerda em paciente com circulação de Fontan. Na sequência, a figura 7 exemplifica os locais de medição das artérias pulmonares, direita e esquerda, em indivíduo saudável. A partir dos diâmetros e áreas seccionais transversas das artérias pulmonares, foi calculado o índice de Nakata (54).

Todas as análises foram realizadas utilizando software CVi42 (Circle CVi, Calgary, CA).

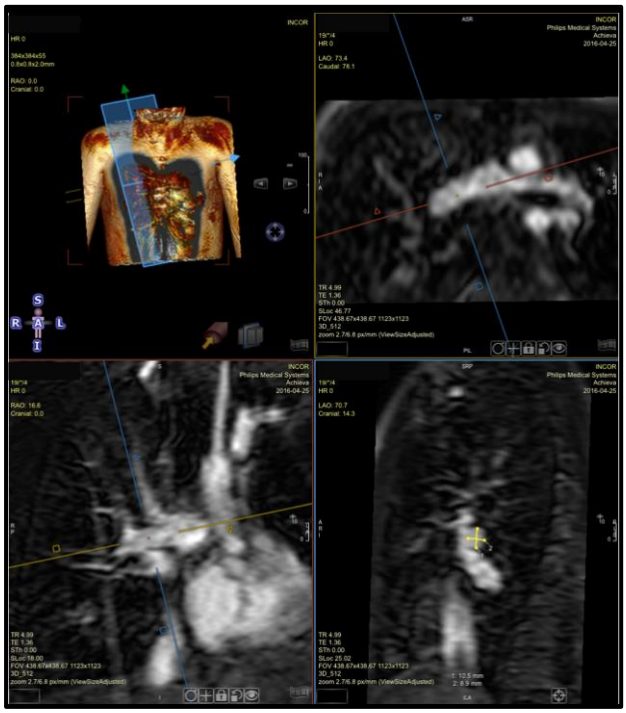

Figura 5 - Sequência angiográfica de estudo de ressonância magnética cardiovascular com contraste paramagnético (gadolíneo), mostrando o local da medição da artéria pulmonar direita em paciente de Fontan

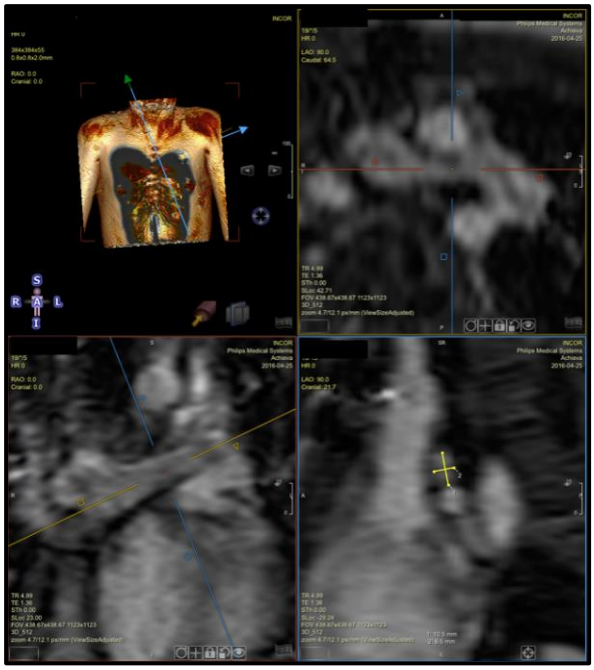

Figura 6 - Sequência angiográfica de estudo de ressonância magnética cardiovascular com contraste paramagnético (gadolíneo), mostrando o local da medição da artéria pulmonar esquerda em paciente de Fontan.

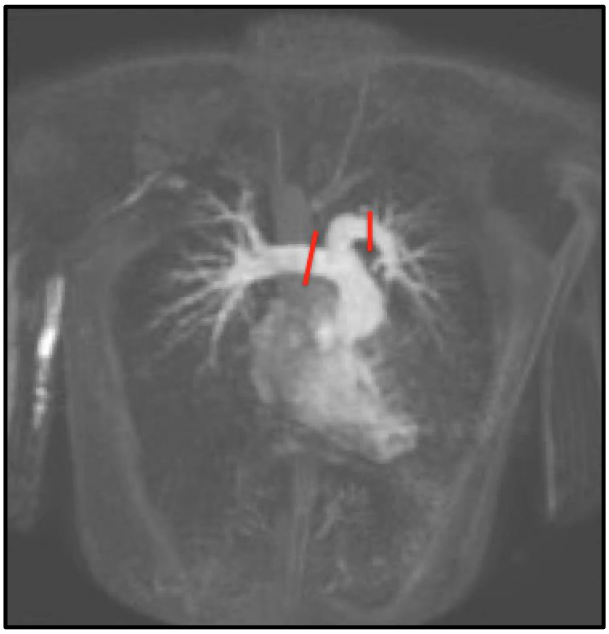

Figura 7 – Imagem angiográfica de estudo de ressonância magnética cardiovascular com contraste paramagnético (gadolíneo), mostrando os locais das medições das artérias pulmonares direita e esquerda, em indivíduo saudável.

Variáveis estudadas:

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ou direito (FEVD), de acordo com o ventrículo dominante
- Volume sistólico (VS)
- Volume sistólico final indexado pela superfície corpórea (VSFi)
- Volume diastólico final indexado pela superfície corpórea (VDFi)
- Diâmetro das artérias pulmonares direita e esquerda
- Índice de Nakata

4.4.2. Ecodopplercardiografia transtorácica

A avaliação ecocardiográfica transtorácica foi realizada através da técnica bidimensional, sempre pelo mesmo ecocardiografista. Todas as imagens foram obtidas pelo equipamento da marca General Eletric, modelo Vivid 9 (EUA), utilizando transdutor apropriado, de acordo com um protocolo padronizado, conforme descrito a seguir. As medidas ecocardiográficas foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Consenso de Cardiopatias Congênitas (55).

Através da ecodopplercardiografia foram estimados os fluxos na veia cava inferior (VCI) em corte subcostal, na veia cava superior (VCS), artéria pulmonar direita (APD) e artéria pulmonar esquerda (APE) no corte supraesternal. Os valores foram mensurados em metros/segundo (Figura 8).

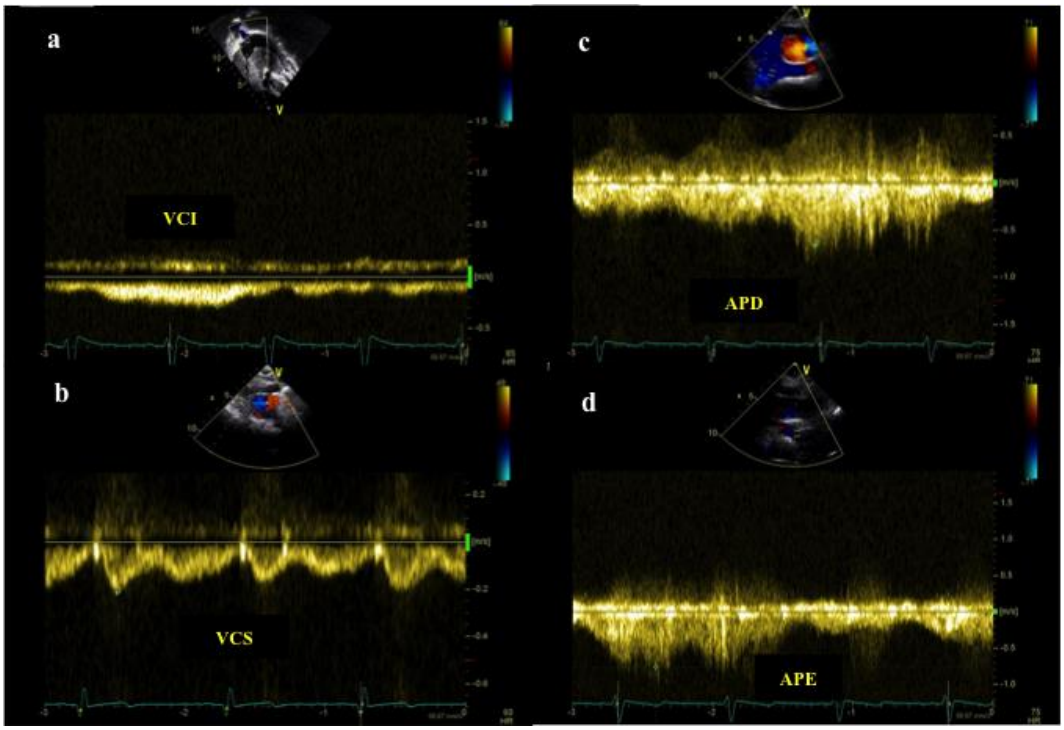

Figura 8 - Curvas de Doppler dos fluxos: a) VCI (veia cava inferior) adquirida no plano subcostal; b) VCS (veia cava superior); c) APD (artéria pulmonar direita) e d) APE (artéria pulmonar esquerda) adquiridas no plano supraesternal.

A avaliação da função diastólica dos ventrículos esquerdo e direito, foram realizadas através da análise do Doppler pulsado das velocidades dos fluxos mitral e tricúspide, respectivamente. Estas medidas estão representadas pela onda "**E**", a qual representa o pico precoce de velocidade diastólica (momento da abertura da valva atrioventricular) e pela onda "**A**", a qual representa o pico de velocidade da contração atrial. A relação entre as velocidades das ondas "**E**" e "**A**", caracteriza o enchimento diastólico ventricular.

Utilizando o Doppler tecidual, realizou-se a avaliação da velocidade de movimentação da parede lateral do ventrículo dominante, através da análise da velocidade miocárdica junto aos anéis mitral ou tricúspide, durante a sístole e diástole. Dois picos diastólicos negativos ocorrem quando o anel se move em direção oposta ao

ápice, podendo ser identificados separadamente: movimentação diastólica precoce, representado pela onda **e'** e movimentação do anel durante a contração atrial, representado pela onda **a'**. O pico sistólico positivo, representado pela onda **s'**, identifica a movimentação do anel em direção ao ápice durante a sístole. Assim, a avaliação do desempenho ventricular, foi realizada medindo-se os tempos de relaxamento isovolumétrico (TRIV: do final da onda "**s**" até o início da onda "**e**") e de contração isovolumétrica (TCIV: do final da onda "**a**" até o início da onda "**s**"). Durante a contração isovolumétrica detecta-se uma velocidade de pico e a aceleração isovolumétrica pode ser calculada, dividindo-se esta velocidade pelo tempo até o pico, gerando um índice de função sistólica. O índice de performance miocárdica (IPM), mede a relação dos intervalos isovolumétricos (contração e relaxamento) para o tempo de ejeção e, portanto, depende da sístole. É calculado através da soma do TRIV com o TCIV, dividido pelo tempo de ejeção (Figura 9). A razão da velocidade do Doppler do fluxo sanguíneo de entrada da valva mitral ou tricúspide, onda "**E**" sobre a onda "**e**" do Doppler tecidual é utilizada para avaliação da função diastólica.

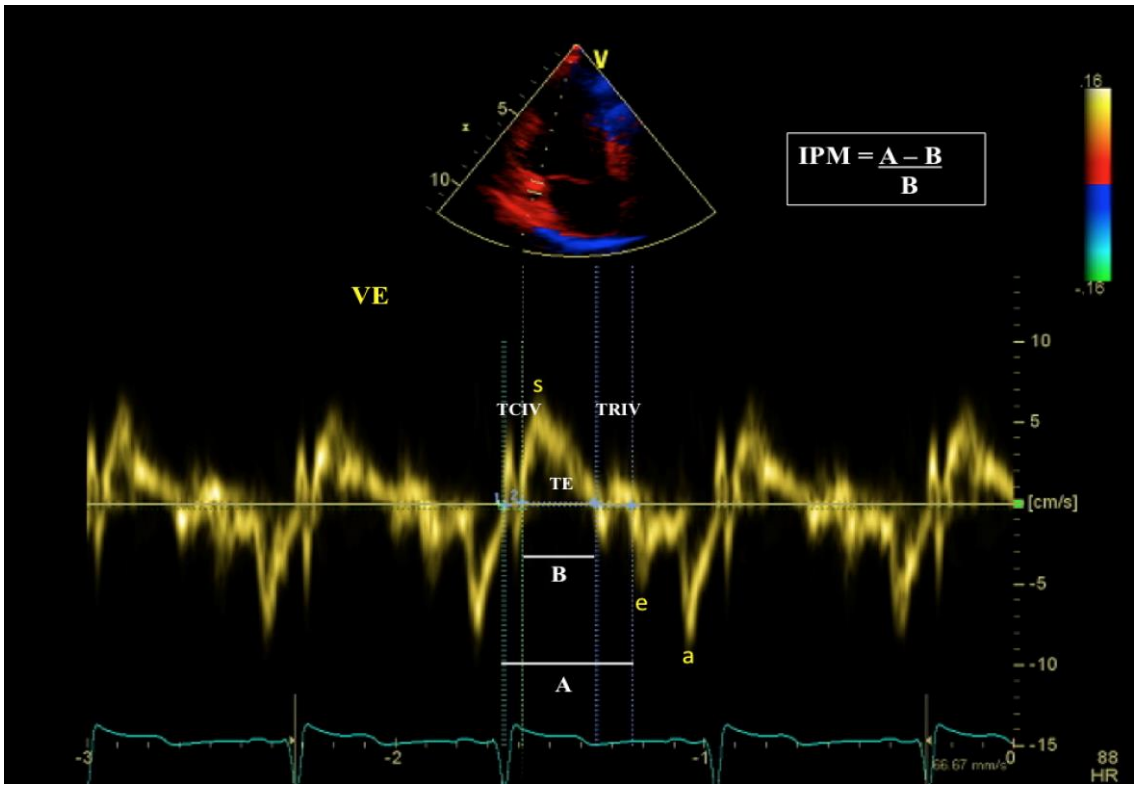

Figura 9 - Cálculo do Índice de Performance Miocárdica (IPM) pelo Doppler tecidual pulsátil. A onda "a" representa a movimentação do anel mitral durante a contração atrial; a onda "s", a movimentação do anel em direção ao ápice durante a sístole e a onda "e", a movimentação diastólica precoce. O tempo de abertura e fechamento da valva mitral (A) engloba o tempo de contração isovolumétrica (TCIV), o tempo de ejeção (TE) = B e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). O IPM é a soma do TCIV com o TRIV dividido pelo TE, ou seja, (A-B)/B.

Variáveis estudadas:

- Velocidade de pico dos fluxos na VCI e VCS
- Velocidade de pico dos fluxos na APD e APE
- Fluxos das valvas atrioventriculares (Mitral e Tricúspide): onda "E", onda "A"
- Doppler tecidual da parede do ventrículo dominante: onda "**e**", onda "**a**", onda "**s**", TCIV, TRIV, IPM
- As relações: E/A; E/e; e/a no ventrículo dominante
- IPM

4.4.3. Teste de esforço cardiopulmonar

A avaliação da capacidade funcional foi realizada por meio teste cardiopulmonar de esforço em esteira ergométrica, com equipamento SensorMedics – VmaxAnalyzer Assembly, Encore 29S utilizando-se protocolo de rampa, individualizado (Figura 10). Durante o teste de esforço, foi realizada análise eletrocardiográfica contínua, através de eletrocardiógrafo com doze derivações simultâneas (Micromed – Cardio PC 13).

A pressão arterial sistêmica foi mensurada sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, nos 30 segundos finais a cada dois minutos do exercício e a cada minuto no período de recuperação.

A capacidade funcional máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico).

O limiar anaeróbio foi considerado no minuto em que o paciente apresentava menores valores de equivalente ventilatório de O_2 (VE/VO_2) e de pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$), antes que estes parâmetros aumentassem progressivamente, concomitante ao incremento não linear do valor da razão de troca respiratória (RQ) (56).

O ponto de compensação respiratória foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2), antes que este parâmetro iniciasse um aumento progressivo e o valor máximo de pressão parcial CO_2 ($PetCO_2$) no final da expiração, antes do início de uma queda progressiva desta resposta (57).

Os principais parâmetros para determinar teste máximo do ponto de vista metabólico, são:

- Obtenção de um platô de VO_2 (incremento de < 0,150 ml de O_2 durante 2 minutos de teste)

- Razão de troca respiratória (RQ) > 1,1.

Nas situações, onde o paciente não conseguiu atingir os parâmetros acima, entretanto o mesmo realizou esforço máximo, baseamo-nos no estudo de Takken e col. (58), para indicação e interpretação de teste cardiopulmonar em doença cardíaca congênita, considerando os seguintes parâmetros:

- Cansaço físico progressivo e subjetivo, atingindo a exaustão (Escala de Borg);
- RQ > 1,0; **3)** Alcance da frequência cardíaca máxima (> 85% FC máxima predita para idade).

Variáveis estudadas:

- Consumo máximo de oxigênio: VO_2 pico absoluto expresso em L/min e relativo ao peso corpóreo expresso em mL/kg/min
- Porcentagem atingida em relação ao VO_2 pico predito para gênero e idade
- VO_2 pico no limiar anaeróbio (LA) expresso em mL/kg/min e a porcentagem atingida em relação ao predito
- VO_2 pico no ponto de compensação respiratória (PCR) expresso em mL/kg/min e a porcentagem atingida em relação ao predito
- Pulso máximo de oxigênio expresso em mL/bpm e a porcentagem atingida em relação ao predito
- Frequência cardíaca no pico do esforço expressa em bpm e a porcentagem atingida em relação ao predito
- Ventilação máxima alcançada no pico do esforço (VE), expressa em L/min
- Relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono (VE/VO_2 slope)
- R/Q

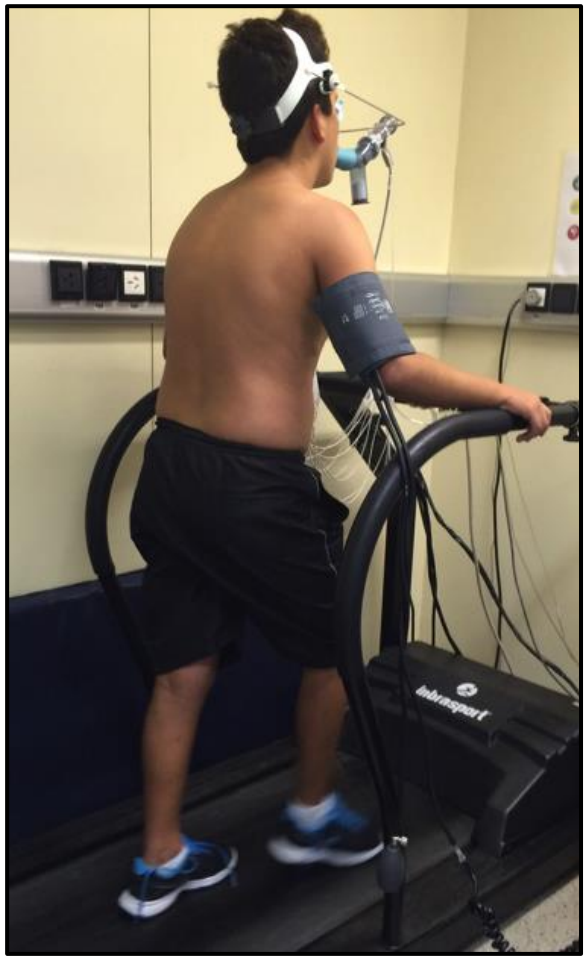

Figura 10 - Teste de esforço cardiopulmonar em esteira ergométrica com protocolo de rampa

4.4.4. Prova de função pulmonar

A avaliação da função pulmonar incluiu espirometria, pletismografia e capacidade de difusão do monóxido de carbono.

O paciente foi posicionado sentado com clips nasal. Todas as medidas foram obtidas através do equipamento Elite DL Medgraphics, Minneapolis, MN, conforme recomendação feita pela American Thoracic Society guidelines. Os valores foram expressos em valores absolutos e porcentagem de acordo com sexo e idade (59-64) .

4.4.4.1. Espirometria

A espirometria foi realizada para medir os volumes, capacidades e fluxos pulmonares, a partir de manobras respiratórias padronizadas. Foram realizadas no mínimo três manobras aceitáveis e reprodutíveis em cada fase, utilizando incentivo e reforço positivo para obter valores máximos (Figura 11).

Foram feitas medidas de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação entre o VEF_1 e a CVF (VEF_1/CVF), fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75}), capacidade vital lenta (CVL) e ventilação voluntária máxima (VVM) (59-61).

Figura 11 - Avaliação dos volumes dinâmicos pela espirometria

4.4.4.2. Pletismografia

A pletismografia foi realizada para determinar a resistência das vias aéreas, volumes e capacidades pulmonares através de um pneumotacógrafo acoplado a um pletismógrafo de corpo inteiro (Elite DL Medgraphics body box Minneapolis, MN). O exame foi realizado dentro da cabine calibrada e fechada (Figura 12).

Foram realizadas medidas de capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI), volume de gás torácico (VGT), capacidade pulmonar total (CPT), volume de reserva expiratório (VRE), volume residual (VR) e a relação entre VR e CPT (VR/CPT) (62).

Figura 12 - Avaliação dos volumes estáticos pela pletismografia.

4.4.4.3. Capacidade de difusão do monóxido de carbono

A capacidade de difusão do monóxido de carbono [DLCO (*diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*)] foi avaliada pela metodologia de respiração única, usando dispositivo com coluna cromatográfica de néon (Elite DL Medgraphics body box Minneapolis, MN). Foram realizadas até 5 manobras com intervalo de 5 minutos entre cada uma, até a obtenção de duas medidas com valores aceitáveis e reprodutíveis (64) (Figura 13).

Figura 13 - Avaliação da capacidade de difusão do monóxido de carbono

4.4.4.4. Força muscular respiratória

A força dos músculos respiratórios foi mensurada através da pressão inspiratória máxima (Pimáx) e pressão inspiratória nasal máxima (PIN), conforme descrito abaixo. Os resultados foram apresentados em valores absolutos e em porcentagens alcançadas de acordo com sexo, idade (63, 65).

- **Pimáx:** a força dos músculos respiratórios foi mensurada através da pressão inspiratória estática máxima com o mesmo equipamento, o qual foi utilizado para o teste de função pulmonar (Elite DL Medgraphics, Minneapolis, MN). As medidas durante esta manobra refletem a pressão desenvolvida pelos músculos respiratórios, somado a pressão de recolhimento elástico passivo do sistema respiratório, incluindo os pulmões e a parede torácica. Os sujeitos foram encorajados a realizar esforço inspiratório máximo, a partir do volume residual e manter a pressão inspiratória por pelo menos 1,5 segundos. Foi considerado o maior valor obtido em 3 manobras e com variação menor que 20% entre elas.
- **Pressão inspiratória nasal (PIN):** os sujeitos foram orientados a sentar-se confortavelmente e fazer um esforço inspiratório nasal máximo, como um esforço máximo de cheirar ou “fungar”, estando com uma das narinas ocluída por um plugue específico e ligado ao equipamento MicroRPM, da marca Carefusion, UK), conforme demonstrado na Figura 14. Eles foram encorajados a realizar uma inspiração máxima através da narina contralateral, o que gerava um pico de pressão nasal pela narina ocluída. A pressão na narina ocluída, reflete a pressão na nasofaringe, a qual se correlaciona com a pressão alveolar.

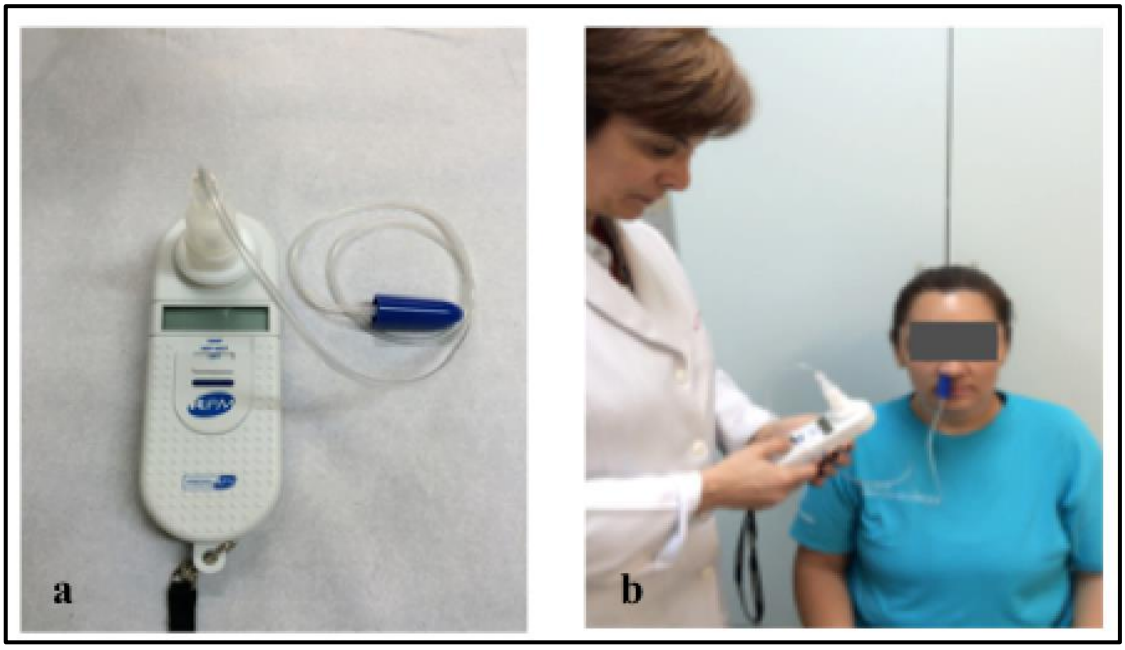

Figura 14 - a) Equipamento MicroRPM (Carefusion, UK) e b) Avaliação da pressão inspiratória nasal

Variáveis estudadas

- Capacidade vital forçada (CVF)
- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)
- Ventilação voluntária máxima (VVM)
- Capacidade inspiratória (CI)
- Capacidade pulmonar total (CPT)
- Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO)
- Pressão inspiratória máxima (Pimáx)
- Pressão inspiratória nasal (PIN)

4.4.5. Controle neuro-humoral

4.4.5.1. Atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada pela técnica direta de registro da multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, no nervo fibular, localizado imediatamente abaixo à cabeça fibular na perna direita.

Esta técnica foi validada e empregada em estudos com humanos (43, 66, 67). Os registros foram obtidos através da implantação direta de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, implantado no tecido subcutâneo à uma distância de aproximadamente um centímetro do primeiro (Figura 15). Os eletrodos foram conectados à um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda. Em seguida, dirigido para um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som.

Para obtenção do registro e posteriormente análise da atividade nervosa simpática, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para obtenção da voltagem média da atividade neural.

A atividade nervosa simpática foi analisada através do registro contínuo da atividade simpática muscular durante condição de repouso por 10 minutos, utilizando o programa Windaq. O sinal do nervo foi analisado manualmente, pela contagem do número de disparos ocorridos durante cada minuto e corrigido pela frequência cardíaca (Figura 16).

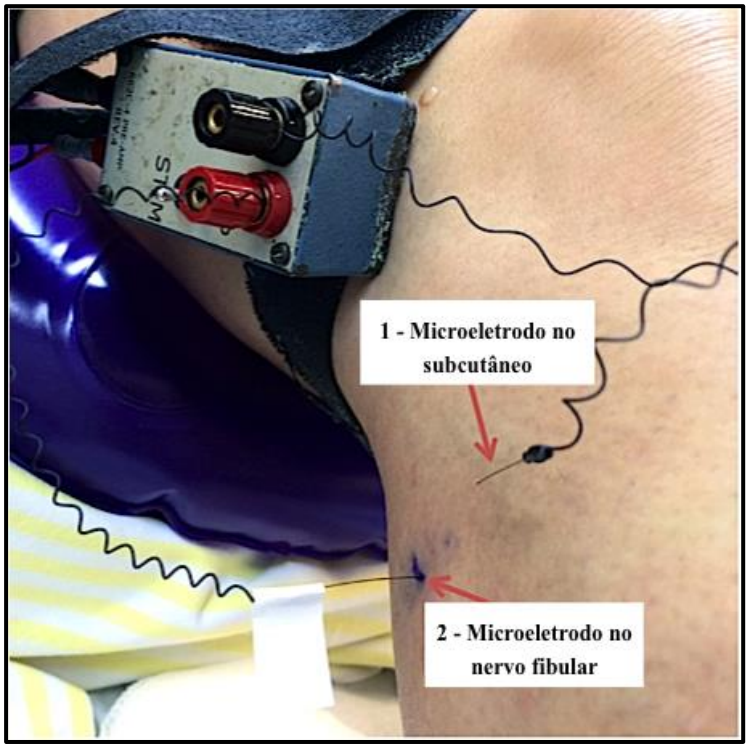

Figura 15 - Avaliação da atividade nervosa simpática muscular por microneurografia: 1- microeletrodo inserido diretamente no nervo fibular e 2- microeletrodo de referência inserido no subcutâneo

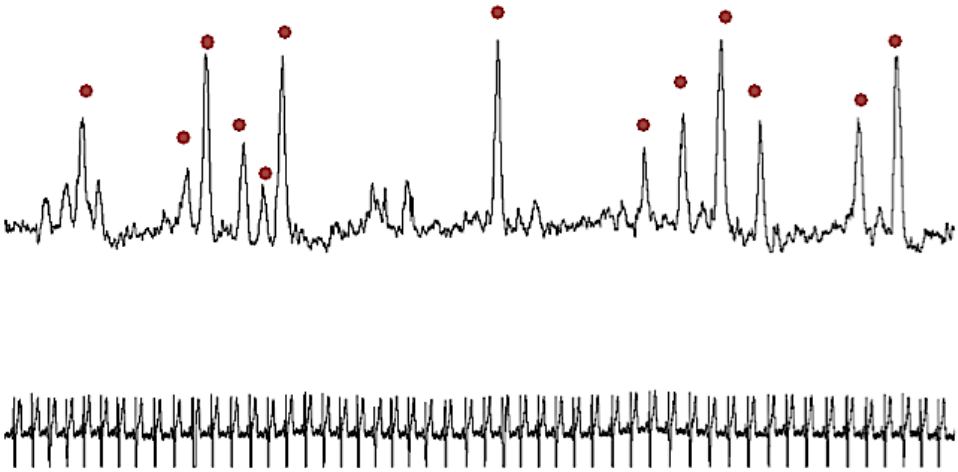

Figura 16 - Exemplo da contagem manual dos estímulos, representados pelos pontos vermelhos, em parte de um registro do neurograma e do eletrocardiograma

4.4.5.2. Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. O antebraço direito foi elevado acima do nível do coração para garantir uma drenagem venosa adequada. Um silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial e conectado a um pletismógrafo (Hokanson AI6). Um dos manguitos foi colocado ao redor do punho e o outro na parte superior do braço. O manguito do punho foi inflado à uma pressão supra-arterial (200 mmHg) um minuto antes de iniciar as medidas (Figura 17). Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão supra-venosa (60 mmHg) por um período de 10 segundos. O aumento no volume do antebraço reflete no silástico de mercúrio, que capta esta diferença e registra o sinal da onda de fluxo muscular em tempo real para um sistema computadorizado (pletismógrafo).

O fluxo sanguíneo foi mensurado durante 10 minutos, e posteriormente analisado e expresso em mL/min/100mL de tecido (Figura 18).

A condutância vascular no antebraço (CVA) foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (mL/min/100mL) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, sendo expressa em “unidades”(68, 69).

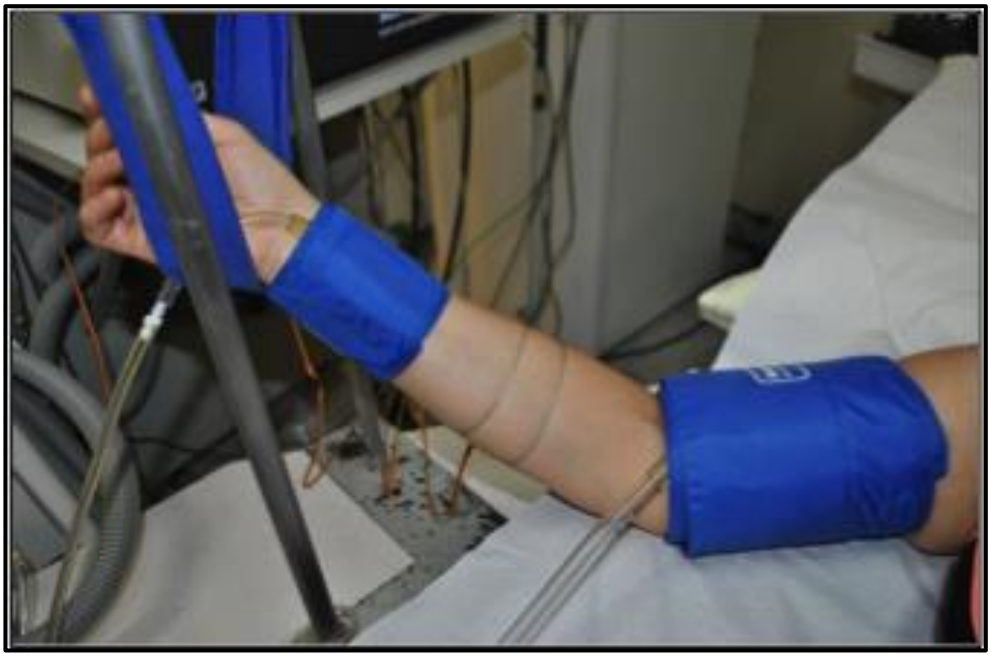

Figura 17 - Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa.

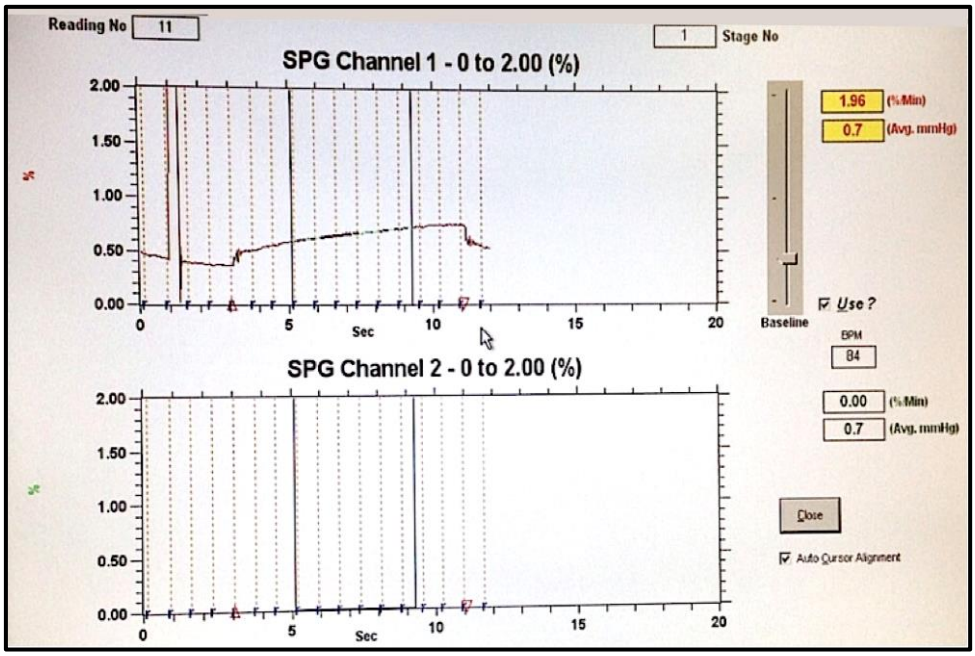

Figura 17- Exemplo da análise do fluxo realizada diretamente no pletismógrafo (Hokanson AI6)

4.4.5.3. Níveis plasmáticos de catecolaminas e peptídeo natriurético cerebral

O sistema neuro-humoral foi avaliado através de amostras simples de sangue, as quais foram coletadas no período da manhã, após 30 minutos de repouso.

Os marcadores avaliados: catecolaminas plasmáticas e peptídeo natriurético cerebral (BNP) (70-75).

As catecolaminas foram analisadas pelo método de cromatografia líquida de alta pressão com detecção eletroquímica. O limite de detecção no laboratório do InCor-HC-FMUSP, tanto para norepinefrina quanto para epinefrina é de 12,5 pg/mL e para dopamina de 25,0 pg/mL.

Os valores de referência para as catecolaminas do respectivo laboratório são:

- Norepinefrina (40 a 268 pg/ml)
- Epinefrina (0 a 75 pg/ml)
- Dopamina (0 a 83 pg/ml).

O BNP foi analisado pelo método de imunoensaio por quimiluminescência e o valor de referência é inferior a 100 pg/mL

Variáveis estudadas:

- Atividade nervosa simpática muscular (ANSM)
- Fluxo sanguíneo muscular (FSM)
- Condutância vascular no antebraço (CVA)
- Nível plasmático de catecolaminas
- Peptídeo natriurético cerebral (BNP)

4.4.6. Teste de caminhada de seis minutos (TC6min)

Para caracterizar a capacidade de deambulação, os sujeitos foram submetidos a um teste de caminhada com duração de seis minutos, realizado em corredor de 30 metros, com marcações no chão a cada metro. O paciente foi encorajado a caminhar o mais rápido possível durante o período de seis minutos no percurso demarcado, podendo realizar pausas durante o teste, caso necessitasse. Foram considerados os critérios de interrupção da American Thoracic Society (Guidelines for the six-minute walk test) (76, 77).

A distância predita foi calculada com base numa equação proposta em um estudo realizado com a população brasileira, a qual considerou gênero, idade (anos) e estatura (centímetros) (78).

Foram mensuradas as seguintes variáveis antes e depois do teste: pressão arterial sistêmica, frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação arterial de oxigênio. Avaliação da fadiga ou dispnéia, foi realizada utilizando a Escala modificada de percepção subjetiva de Borg.

As medidas foram coletadas em quatro momentos: **1º**: em repouso, antes de iniciar o teste; **2º:** imediatamente ao final dos seis minutos ou interrupção do teste; **3º**: 02 (dois) minutos após o término do teste; **4º**: 05 (cinco) minutos após o término do teste.

No final do teste, a distância percorrida pelo paciente, em metros, durante o período de seis minutos, foi contabilizada.

Variáveis estudadas

- Distância percorrida em metros durante seis minutos
- Porcentagem da distância atingida em relação ao predito considerando gênero, idade e estatura

4.4.7. Avaliação musculoesquelética

4.4.7.1. Espectroscopia de fósforo por ressonância magnética (^{31}P-ERM) do quadríceps femoral

Avaliação do metabolismo oxidativo do músculo quadríceps femoral foi realizada através da ^{31}P-ERM, utilizando um scanner de corpo inteiro de 3.0 Tesla (Achieva Intera, Philips, Netherlands) e uma bobina de superfície de ^{31}P com diâmetro de 14 cm. A bobina de superfície foi posicionada sobre a parte central do músculo quadríceps femoral do membro inferior do lado não dominante (região de maior diâmetro da coxa). O centro da bobina foi posicionado aproximadamente à 15 cm da borda superior da patela. Foi utilizada uma sequência de pulsos de Spin-Echo com um tempo de repetição (TR) de 4500, um tempo de eco (TE) de 0,1 ms, um campo de visão de 240 mm e uma espessura de 20 mm. Foi adquirida uma matriz de 256 x 128 com um tempo total de aquisição das imagens de 9 min e 45 s (tempo aproximado de 10 min). Previamente à aquisição dos espectros de fósforo, foi otimizada a homogeneidade do campo magnético sobre o músculo, observando o sinal da água no espectro de protón do músculo, mediante o uso da bobina de corpo. O espectro de ^{31}P foi adquirido utilizando um pulso de 90° no centro da bobina. Foram selecionados um total de 2048 pontos sobre uma amplitude espectral de 3000 Hz seguido de outros 128, que foram utilizados para cada espectro, com um tempo de reciclagem de 2s. (Figura 19).

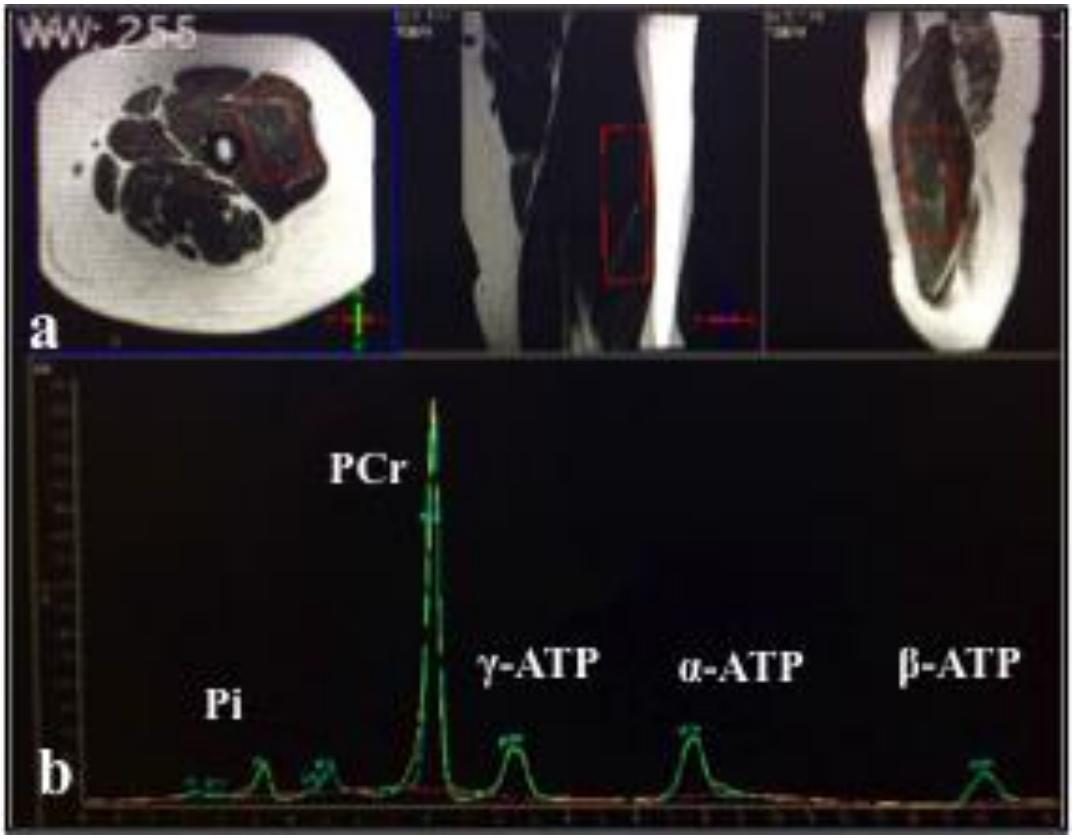

Figura 19 - Exemplo de espectro da musculatura da coxa utilizando a frequência do ^{31}P, obtido de um paciente do grupo Fontan, em repouso. a) Está indicada a localização da região de interesse, posicionado no quadríceps femoral, priorizando o músculo vasto lateral (ROI); b) O pico mais alto é o da fosfocreatina (PCr). Os três picos à direita da PCr são do trifosfato de adenosina (ATP): Gama-ATP; Alfa-ATP e Beta-ATP. O segundo pico à esquerda da PCr é do fosfato inorgânico (Pi).

Para o processamento dos dados dos espectros utilizamos o software livre Java Magnetic Resonance User Interface (jMRUI v3.0), e os mesmos foram quantificados através do método AMARES (advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting) (79). Os dados brutos da espectroscopia foram processados incluindo os seguintes passos: apodização, correção de fase e transformação de Fourier. O sinal da fosfocreatina (PCr) foi quantificado em relação ao sinal total do trifosfato de adenosina (ATP) (soma dos picos α-, β-, γ-ATP). A partir desta quantificação, foram

determinadas as amplitudes da PCr, fosfato inorgânico (Pi), α-ATP, β-ATP e γ-ATP. O pH intracelular também foi calculado.

Variáveis estudadas:

- PH intracelular
- Fosfocreatina (PCr)
- Fosfato inorgânico (Pi)
- Gama-Trifosfato de adenosina (γ-ATP)
- PCr/Pi
- PCr/ γ-ATP

4.4.7.2. Imagem musculoesquelética por ressonância magnética (musculatura da coxa)

Avaliação do volume muscular da coxa foi realizada por imagem de ressonância magnética, obtida com o mesmo scanner de corpo inteiro de 3.0 Tesla (Achieva Intera, Philips, Netherlands) e bobina de corpo. Os indivíduos foram posicionados em decúbito supino no scanner.

Utilizou-se uma sequência de pulso Dixon (GRE) com 3D Tr-FFE multi-echo (#2): FOV de 16 cm, matriz de 108 x 108, TR 15 ms, TE first 2,3 ms (in phase) e TE second 3,4 ms (out of phase) e 29 secções axiais seriadas de 4 mm de espessura a cada 25 mm da cabeça distal à proximal do fêmur do membro inferior do hemicorpo não dominante.

A área seccional transversa (AST) de cada grupo muscular, ao longo do comprimento do fêmur, foi calculada utilizando um visualizador de arquivos Dicom e um software de imagem médica (OsiriX medical imaging Software, Altlanta, EUA). A delimitação da AST de cada músculo foi realizada pelo mesmo investigador e medido

digitalmente. Gorduras visíveis e tecido conjuntivo não foram incluídos na região de medição (figura 20).

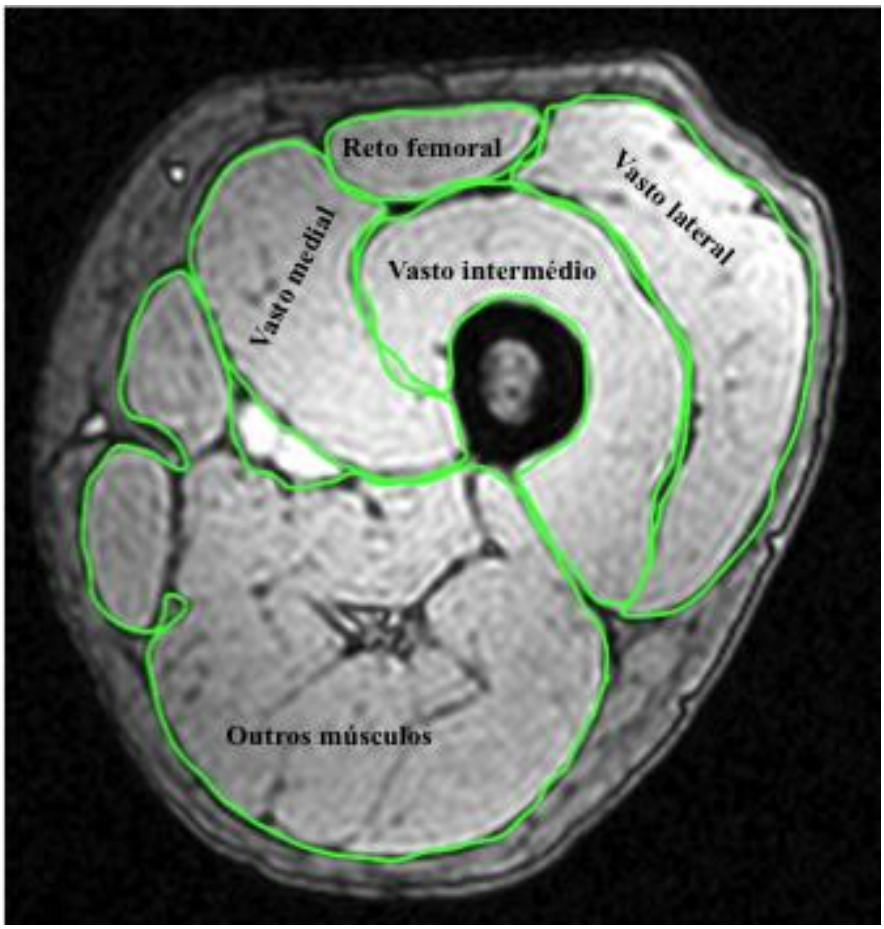

Figura 20 - Representação da imagem por ressonância magnética da musculatura da coxa, incluindo quadríceps femoral e demais músculos. Avaliação digital da área secional transversa pelo software OsiriX (Atlanta, EUA).

Variáveis estudadas:

- AST do quadríceps femoral
- AST do vasto lateral
- AST da coxa (flexores e extensores do joelho e adutores e abdutores do quadril)

4.4.7.3. Dinamometria de membro superior e inferior

Para avaliar a força muscular dos membros superiores e inferiores, foi utilizada a medida de contração voluntária máxima da musculatura extensora do joelho (quadríceps femoral) e da musculatura envolvida na preensão palmar (flexores da mão e do antebraço, bem como os extensores de punho) com auxílio de dinamômetros do lado do hemicorpo não dominante.

Para avaliação do quadriceps femoral foi utilizado um dinamômetro manual da marca Kratos®, modelo DLC, fabricado no Brasil e devidamente calibrado. Antes de iniciar o uso, os indivíduos foram familiarizados com o aparelho. A variação de capacidade do equipamento é de 0 a 100 kgf, graduado a cada 0,5 Kgf. O indivíduo foi posicionado na posição deitado em decúbito supino, membro inferior do lado não dominante apoiado em suporte de madeira, de forma que o joelho permaneceu fletido a 45 graus e o equipamento foi fixado através de uma faixa própria no tornozelo do paciente. O movimento de extensão do joelho foi realizado após comando verbal do examinador, que consistiu na pronúncia da seguinte frase: “um, dois, três e já”. Foram realizadas três repetições (a contração máxima foi mantida por um período de 5 segundos para cada tentativa) (Figura 21). O intervalo de tempo entre uma tentativa e outra foi de 1 minuto a fim de evitar fadiga muscular durante o teste. A manobra foi repetida três vezes, considerando o maior valor atingido. O equipamento possui ponteiro testemunha.

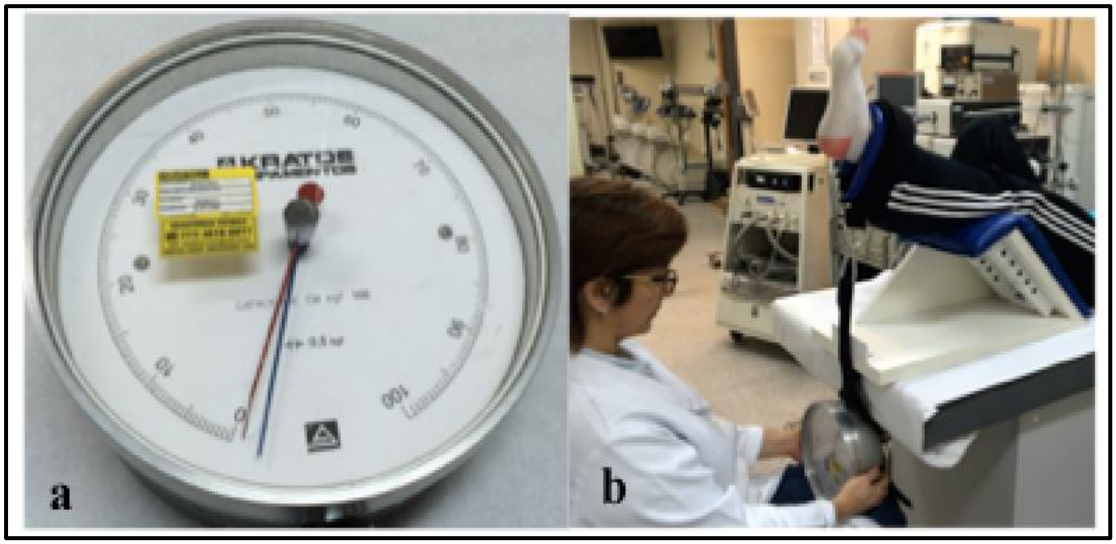

Figura 21 - a) Dinamômetro analógico (Kratos®) e b) Avaliação da contração voluntária máxima de membro inferior utilizando dinamômetro.

Para avaliação da força muscular em membro superior foi utilizado um *Handgrip*, da marca Stoelting®, fabricado nos Estados Unidos. Antes de iniciar o uso, os indivíduos foram familiarizados com o aparelho. A variação de capacidade do equipamento é de 0 a 100 kgf, graduado a cada 1 Kgf. O indivíduo foi posicionado sentado em uma cadeira, com o membro superior do lado do hemicorpo não dominante, em posição neutra, cotovelo fletido a 90^0. Antebraço mantido em posição neutra e sem apoio, punho entre 0^0 a 15^0 de desvio ulnar e 0^0 a 30^0 de extensão. O movimento de flexão dos dedos foi realizado após comando verbal do examinador, que consistiu na pronúncia da seguinte frase: “um, dois, três e já”. Foram realizadas três repetições (a contração máxima foi mantida por um período de 5 segundos para cada tentativa) (Figura 22). O intervalo de tempo entre uma tentativa e outra foi de 1 minuto a fim de evitar fadiga muscular durante o teste. A manobra foi repetida três vezes, considerando o maior valor atingido. O equipamento possui ponteiro testemunha.

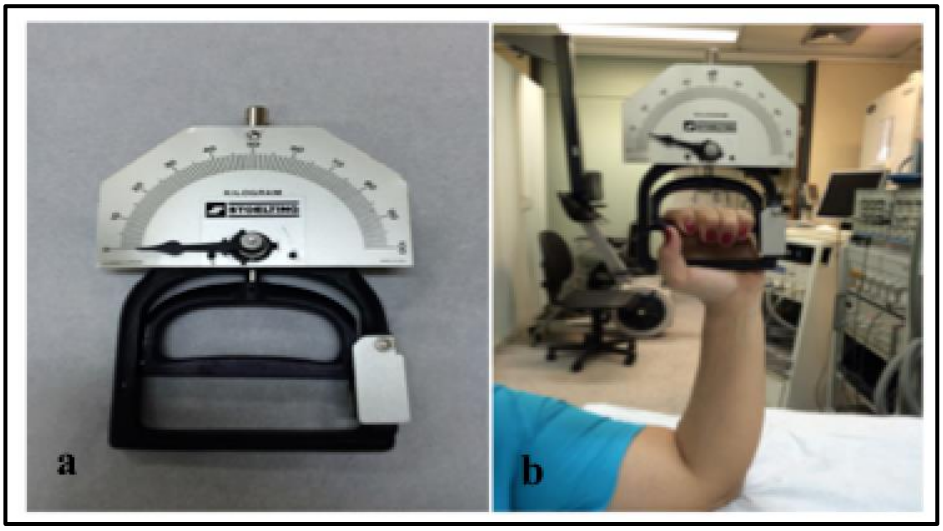

Figura 22 - a) Handgrip analógico (Stoelting®) e b) Avaliação da contração voluntária máxima de membro superior utilizando Handgrip.

Variáveis estudadas

- Contração voluntária máxima de membro inferior
- Contração voluntária máxima de membro superior

4.4.8. Avaliação da qualidade de vida (SF-36)

A qualidade de vida foi avaliada através do questionário SF-36 (Medical Outcomes Study – Item Short-Form Health Survey). É um questionário multidimensional constituído por 36 itens, englobados em oito escalas ou componentes: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e de um ano atrás. São avaliados tanto os aspectos negativos de saúde (doença ou enfermidade), como os aspectos positivos (bem-estar). Os dados foram

avaliados a partir da transformação das respostas em escores (escala de 0 a 100) de cada componente, não havendo um único valor que resuma toda a avaliação, resultando em um estado geral de saúde melhor ou pior. O questionário foi validado para a língua portuguesa e pode ser aplicado em pessoas a partir dos 12 anos de idade. A finalidade das questões foi transformar medidas subjetivas em dados objetivos. Após a aplicação do questionário foram realizados os cálculos específicos em cada domínio, os quais possibilitaram a transformação dos dados subjetivos em respostas objetivas (80).

Variáveis estudadas

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral da saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Limitação por aspectos emocionais
- Saúde mental

4.4.9. Avaliação do nível de atividade física (IPAQ versão curta)

Para avaliar o nível de atividade física, foi utilizado o questionário internacional de atividade física (IPAQ), versão curta. Este questionário é composto por sete questões abertas. Os sujeitos foram interrogados quanto ao tempo e a frequência com que realizaram atividades físicas durante a última semana. Esta versão analisa o nível de atividade física com base em 3 tipos de atividades, leve, moderada e vigorosa. Os itens são estruturados para fornecer informações separadas quanto as atividades de caminhar,

atividades moderadas e vigorosas. A partir da soma dessas atividades, os sujeitos foram classificados em 4 categorias: “Sedentário”, “Insuficiente-ativo”, “Ativo” e “Muito ativo”. A medida do volume de atividade física realizado semanalmente foi computado pelo peso de cada tipo de atividade pela energia requerida em METS (equivalente metabólico) de acordo com as diretrizes para processamento e análise do IPAQ (81).

Classificação:

- Sedentário
- Insuficiente ativo
- Ativo
- Muito ativo

4.5. Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado pelo programa estatístico SPSS, versão 23.0 (Chicago, IL, EUA), módulo Sample Size, utilizando a diferença entre duas médias independentes. Neste cálculo foi considerado como desfecho primário a diferença na capacidade funcional (VO_2 pico em mL/Kg/min) entre o GF e o GC. Para uma média de 30 mL/kg/min para o GF e 40 mL/kg/min para o GC, desvio padrão de 10 e poder estatístico de 95%, foi determinada uma amostra de 27 sujeitos por grupo (25).

Teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi realizado para avaliar a distribuição das variáveis numéricas estudadas em cada grupo.

Para testar a diferença entre os grupos Fontan e Controle, foi utilizado o Teste t de Student para as variáveis numéricas com distribuição simétrica ou o Teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica. E para avaliar a

diferença entre variáveis categóricas foram utilizados os testes: Qui-quadrado (X^2), Exato de Fisher e Likelihood Ratio.

Foi utilizada a ANOVA de um fator para comparação entre os grupos com diferentes dominâncias ventriculares (esquerda, direita e biventricular), em caso de diferença significante entre os grupos, foi utilizado o test *post hoc* de Scheffé. Para testar a diferença entre os grupos de acordo com o gênero, em variáveis de distribuição assimétrica, foi utilizado o teste de Kruskal Wallis.

Correlações de Pearson ou Spearman foram realizadas para testar a associação entre as variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e periférico com a capacidade funcional, mensurada pelo teste cardiopulmonar.

Regressão linear univariada e multivariada foram realizadas para identificar os melhores preditores de baixa capacidade física, utilizando a medida do VO_2 pico em L/min como variável dependente e as demais variáveis do sistema cardiovascular, pulmonar e periférico como variáveis independentes.

Os valores foram expressos em média e desvio padrão para as variáveis de distribuição simétrica ou mediana e intervalo interquartílico para as variáveis com distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram expressas em número e porcentagem.

Foi aceito como diferença estatística significante quando $p \leq 0,05$.

A Análise estatística foi realizada no Programa SPSS, versão 23.0 (Chicago, IL, EUA) e para os gráficos foi utilizado o programa GraphPad Prism versao 6.0h (San Diego, CA, EUA).

5. RESULTADOS

As características basais dos pacientes e indivíduos saudáveis incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 1.

Não houve diferença entre os grupos em relação a gênero, idade, pressão arterial média (PAM) e volume de atividade física semanal. Embora os níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral (BNP), frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio de repouso e índice de massa corpórea (IMC) demonstraram diferença estatisticamente significante, os valores encontrados em ambos os grupos estão dentro dos limites de normalidade.

O nível de atividade física mensurado através do IPAQ, versão curta, classificou os sujeitos em 4 categorias. A maioria dos sujeitos, em ambos os grupos foram classificados nas categorias "Ativo": GF (33%) e GC (44%); seguida da categoria "Insuficiente Ativo" : GF (30%) e GC (33%) e "Sedentário": GF (37%) e GC (11%). Apenas 3 sujeitos do GC foram classificados na categoria "Muito Ativo" (11%). Quando comparamos o volume de atividade física realizado semanalmente, expressa em METS-min/semana, não encontramos diferença entre o GF e GC (p=0,080).

O grupo Fontan foi composto por pacientes clinicamente estáveis, todos em classe funcional I, segundo New York Heart Association (NYHA).

Tabela 1 - Características físicas e clínicas dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	GF (30)	GC(27)	p
Gênero (M:F)	12:18	16:11	0,146
Idade (anos)	20 (15-24)	22 (18-27)	0,062
IMC (Kg/m^2)	21,3 (18-24)	23,6 (21-26)	<0,001
PAM (mmHg)	93 (89-100)	94 (87-102)	0,908
FC (bpm)	80 (69-87)	69 (61-74)	0,001
Saturação de Oxigênio (%)	94 (93-96)	98 (97-100)	<0,001
BNP (pg/mL)	19 (9-40)	7 (4-15)	<0,001
Atividade física (METS-min/semana)	327 (73-1302)	810 (480-1650)	0,080

BNP: peptídeo natriurético cerebral; FC: frequência cardíaca; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan; IMC: índice de massa corpórea; METS: equivalente metabólico; PAM: pressão arterial média. Valores apresentados em mediana com o intervalo interquartílico e em proporções considerando nível de significância de 5%.

A média de cirurgias cardíacas, incluindo o procedimento de Fontan, nos quais os pacientes foram submetidos ao longo de suas vidas foi 2,4 (±1). Somente 4 dos pacientes (13,3%) foram submetidos a 01 (uma) cirurgia apenas, sendo esta, a cirurgia de Fontan. Dentre os 26 pacientes restantes, 11 (36,7%) foram submetidos a 2 cirurgias, 14 (46,7%) submetidos a 3 cirurgias e, um único paciente (3,3%) submetido a 4 cirurgias. Dentre os 30 pacientes estudados, 21 (70%) foram submetidos a cirurgia de Glenn previamente a cirurgia de Fontan (procedimento estadiado). A cirurgia de bandagem da artéria pulmonar foi realizada em apenas 5 pacientes (16,6%) e a cirurgia de Blalock Taussing modificado (*shunt* sistêmico pulmonar direito ou esquerdo) foi realizada em 15 pacientes (50%). Um único paciente recebeu 2 *shunts*, um à direita e outro à esquerda. As características clínicas e cirúrgicas dos pacientes do GF estão demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas e cirúrgicas dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan

Variáveis	**Grupo Fontan (n=30)**
Idade na cirurgia (anos)	8 (±3)
Tempo de seguimento pós-operatório (anos)	10 (8-15)
Diagnóstico, n (%)	
Atresia Tricúspide	13 (43%)
Atresia Pulmonar	3 (10%)
Atresia Mitral	2 (7%)
Síndrome de Heterotaxia	2 (7%)
Anomalia de Ebstein	1 (3%)
Outros	9 (30%)
Dominância ventricular, n (%)	
Esquerdo	22 (73%)
Direito	5 (17%)
Biventricular	3 (10%)
Tipo de Fontan, n (%)	
Tunel lateral	10 (33%)
Tubo extra-cardíaco	20 (67%)
Fenestração, n (%)	17 (57%)
Toracotomia / esternotomia antes do Fontan, n (%)	26 (87%)
Cirurgia de Glenn prévia, n (%)	21 (70%)
Shunt Sistêmico Pulmonar prévio, n (%)	15 (50%)
Bandagem da artéria pulmonar prévia, n (%)	5 (17%)
Medicações, n (%)	
Anti-coagulante	26 (87%)
Anti-agregante plaquetário	4 (13%)
Inibidor da ECA	12 (40%)

ECA: enzima conversora da angiotensina. Valores apresentados em média e desvio padrão, mediana com o intervalo interquartílico e valores absolutos, com as respectivas porcentagens.

5.1. Comparação das variáveis estudadas entre o GF e GC

5.1.1. Ressonância magnética cardiovascular

A avaliação por ressonância magnética cardiovascular demonstrou adequado funcionamento nos condutos do Glenn e/ou Fontan, não sendo diagnosticado qualquer sinal de estenose e /ou presença de trombos no interior dos segmentos estudados. A Tabela 3 demonstra as comparações das variáveis estudadas entre o GC e o GF, de acordo com o tipo de ventrículo dominante.

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros analisados pela ressonância magnética cardiovascular nos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis.

Variáveis	**GF-VE (20)**	**GF-VD (5)**	**GF-BIV (3)**	**GC (22)**	**p**
FEVE (%)	58 (±8)[a]	-	60 (±9)[ab]	63 (±5)[b]	0,033
FEVD (%)	-	55 (±17)	57 (±13)	55 (±6)	0,932
VS (Ml)	60 (±20)[a]	51 (±32)[a]	51 (±17)[a]	90 (±21)[b]	<0,001
VSFi (mL/m^2)	31 (±8)	28 (±11)	41 (±8)	30 (±8)	0,164
VDFi (mL/m^2)	71 (±15)[a]	65 (±26)[a]	98 (±22)[b]	75 (±8)[ab]	0,017
Diâmetro APD (mm)	14 (±3)	12 (±2)	13 (±2)	15 (±3)	0,241
Diâmetro APE (mm)	14 (±3)[ab]	10 (±2)[b]	12 (±2)[ab]	15 (±2)[a]	0,003
Nakata (mm^2/m^2)	387 (±140)	268 (±71)	335 (±124)	395 (±102)	0,168

APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; BV: biventricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan; i: valor ajustado (indexado) pela superfície corpórea; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior; VD: ventrículo direito; VDFi: volume diastólico final indexado; VE: ventrículo esquerdo; VS: volume sistólico; VSFi: volume sistólico final indexado. Valores apresentados em média e desvio padrão. Realizado ANOVA de um fator (as médias seguidas de letras iguais não diferem entre si pelo teste *post hoc* de Scheffé utilizado para o nível de significância de 5%).

Quando comparamos a função sistólica do ventrículo dominante entre os subgrupos de Fontan (esquerdo, direito e biventricular) com o GC, encontrarmos diferença significativa somente na fração de ejeção entre o GF com VE dominante e o GC. Porém, todos os valores encontravam-se dentro dos limites de normalidade.

Os volumes sistólico e diastólico finais, indexados pela superfície corpórea, estavam dentro dos limites de normalidade no GF, apesar da média do VDFi dos pacientes com dominância biventricular, ter sido maior do que a média dos pacientes com dominância do VE (p=0,041) e do VD (p=0,027).

O volume sistólico do GF, independente da dominância ventricular, foi aproximadamente metade do encontrado no GC.

Quando analisamos os diâmetros das artérias pulmonares, entre o GF e GC, encontramos diferença somente no diâmetro da APE (p=0,003), apresentando menores valores no grupo com VD dominante (p=0,006). Quando comparamos os diâmetros das artérias pulmonares direita e esquerda, entre os pacientes submetidos à cirurgia para ajuste de fluxo sanguíneo pulmonar, previamente à cirurgia de Fontan (bandagem pulmonar ou *shunt* sistêmico pulmonar), não encontramos diferença estatística significante destas variáveis neste subgrupo [diâmetro da APD (p=0,424) e diâmetro da APE (p=0,163)].

5.1.2. Ecodopplercardiografia transtorácica

Em concordância com a ressonância cardiovascular, também não foram visualizados no exame de ecodopplercardiografia, presença de trombos e/ou obstrução no circuito do Fontan.

A ecodopplercardiografia demonstrou, que os fluxos provenientes do retorno venoso sistêmico foram significativamente menores no GF comparados ao GC, mensurados na VCS (p<0,001) e VCI (p<0,001)], bem como, os fluxos na APD (p<0,001) e APE (p<0,001).

A Tabela 4, demonstra a diferença destes fluxos entre o GF, de acordo com a dominância ventricular e o GC.

Tabela 4 - Comparação dos parâmetros analisados pela ecodopplercardiografia entre os pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	**GF-VE (19)**	**GF-VD (3)**	**GF-BIV (3)**	**GC (22)**	**p**
Fluxo VCI (m/s)	0,23 (±0,10)[a]	0,25 (±0,20)[a]	0,30 (±0,02)[ab]	0,52 (±0,16)[b]	<0,001
Fluxo VCS (m/s)	0,30 (±0,07)[a]	0,28 (±11)[a]	0,30 (±0,12)[a]	0,48 (±0,09)[b]	<0,001
Fluxo APD	0,43 (±0,18)[a]	0,43 (±0,09)[a]	0,42 (±0,14)[a]	0,80 (±0,05)[b]	<0,001
Fluxo APE	0,45 (±0,16)[a]	0,39 (±0,11)[a]	0,43 (±0,12)[a]	0,90 (±0,00)[b]	<0,001

APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior. Realizado ANOVA de um fator (as médias seguidas de letras iguais não diferem entre si pelo teste *post hoc* de Scheffé utilizado para o nível de significância de 5%). Valores apresentados em média e desvio padrão.

Quando analisamos, as medidas desses fluxos, entre os grupos de pacientes submetidos à *shunt* sistêmico pulmonar ou bandagem da artéria pulmonar, previamente à cirurgia de Fontan, não encontramos diferenças estatísticas significantes em nenhum dos grupos [VCI (p=0,509); VCS (p=0,232); APD (p=0,949) e APE (p=0,843)].

Encontramos correlações negativas, entre os fluxos das artérias pulmonares direita e esquerda e na idade em que se realizou a cirurgia de Fontan, sendo mais fraca na APD (r = -0,436 p =0,029) e moderada na APE (r = -0,501 p=0,011).

Em relação ao tipo de técnica cirúrgica empregada, tubo extracardíaco ou túnel lateral, não observamos diferença estatística significante entre os grupos quanto ao fluxo da VCI.

Os valores mensurados pelo Doppler colorido das valvas atrioventriculares corroboraram sinais de início de comprometimento da função diastólica no GF. Isto foi observado pela redução da onda "E" e aumento da onda "A" da valva mitral, com consequente redução da relação "E/A" no grupo com VE dominante comparado com GC. Quando analisamos o grupo com VD dominante, embora a onda "E" da valva tricúspide não se mostrou diferente em relação ao grupo controle, a contribuição atrial no enchimento ventricular pôde ser visualizada pelo aumento da onda "A" e redução da relação "E/A' neste grupo.

Analisando as velocidades das ondas "e", "a" e "s" das paredes livres dos ventrículos dominantes, pelo Doppler tecidual, observamos tempos reduzidos nos pacientes do GF quando comparados com GC. É notório perceber, que o IPM do VE, no grupo com dominância biventricular, foi significativamente maior do que o GC e o grupo com dominância ventricular esquerda (Tabela 5), possivelmente devido a uma contração menos coordenada entre os dois ventrículos. Quando analisamos esses dados em conjunto, podemos inferir uma função diastólica pseudonormal no GF, mesmo os pacientes apresentando-se muito bem clinicamente.

Tabela 5 - Comparação do Doppler tecidual e índice de performance miocárdica entre pacientes do grupo Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	**GF-VE (19)**	**GF-VD (3)**	**GF-BV (3)**	**GC (22)**	**p**
Onda E VMi (m/s)	0,64 (±0,18)[a]	-	0,62 (±0,12)[a]	0,95 (±0,17)[b]	<0,001
Onda A VMi (m/s)	0,56 (±0,16)[a]	-	0,42 (±0,16)[a]	0,44 (±0,12)[b]	0,066
E/A VMi	1,21 (±0,36)[a]	-	2,90 (±0,44)[b]	2,08 (±0,60)[b]	<0,001
Onda E VTri (m/s)	-	0,71 (±0,16)[a]	0,74 (±0,16)[a]	0,65 (±0,09)[b]	0,844
Onda A VTri (m/s)	-	0,56 (±0,11)[a]	0,60 (±0,18)[a]	0,32 (±0,07)[b]	<0,001
E/A VTri	-	1,19 (±0,04)[a]	2,41 (0,30)[b]	1,94 (0,48)[b]	0,028
Onda e VE (m/s)	0,11 (±0,03)[a]	-	0,07 (±0,03)[a]	0,21 (±0,03)[b]	<0,001
Onda a VE (m/s)	0,06 (±0,02)	-	0,05 (±0,01)	0,07 (±0,01)	0,039
Onda s VE (m/s)	0,07 (±0,01)[a]	-	0,05 (±0,02)[a]	0,11 (±0,03)[b]	<0,001
E/e VE	6,41 (±2,45)[a]	-	10,07 (±2,53)[b]	4,69 (±1,11)[a]	<0,001
e/a VE	1,85 (±1,03)[a]	-	1,39 (±0,35)[a]	3,09 (±0,95)[b]	<0,001
IPM VE	0,51 (±0,11)[a]	-	0,63 (0,13)[b]	0,42 (±0,08)[a]	0,001
Onda e VD (m/s)	-	0,09 (±0,02)[a]	0,09 (±0,05)[a]	0,17 (±0,04)[b]	<0,001
Onda a VD (m/s)	-	0,07 (±0,02)	0,06 (±0,01)	0,09 (±0,03)	0,221
Onda s VD (m/s)	-	0,05 (±0,01)[a]	0,07 (±0,02)[a]	0,13 (±0,03)[b]	<0,001
E/e VD	-	7,6 (±0,89)[ab]	9,78 (±4,74)[a]	4,35 (±1,84)[b]	0,001
e/a VD	-	1,41 (±0,16)	1,48 (±0,79)	2,23 (±0,93)	0,173
IPM VD	-	0,52 (±0,13)	0,50 (±0,07)	0,49 (±0,15)	0,937

BV: biventricular; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan; IPM:índice de performance miocárdica; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VMi: valva mitral; VTri: valva tricúspide. Realizado ANOVA de um fator (as médias seguidas de letras iguais não diferem entre si pelo teste *post hoc* de Scheffé utilizado para o nível de significância de 5%). Valores apresentados em média e desvio padrão.

5.1.3. Teste de esforço cardiopulmonar

Pacientes assintomáticos, estáveis clinicamente, apresentaram menor capacidade funcional quando comparados ao GC. O VO_2 pico, em valores absolutos (L/min) e relativo ao peso corpóreo (mL/kg/min), foram significativamente menores no GF comparados ao GC: [1,65 (±0,54) vs 2,81 (±0,77) L/min p<0,001] e [29,3 (±6,0) vs 41,5 (±9,2) mL/kg/min p < 0,001].

O GF atingiu 70% (±14) do VO_2 pico predito, mínimo de 48% e máximo de 90% comparados com 100% do predito, alcançado pelo GC. Estas diferenças estão representada na Figura 23.

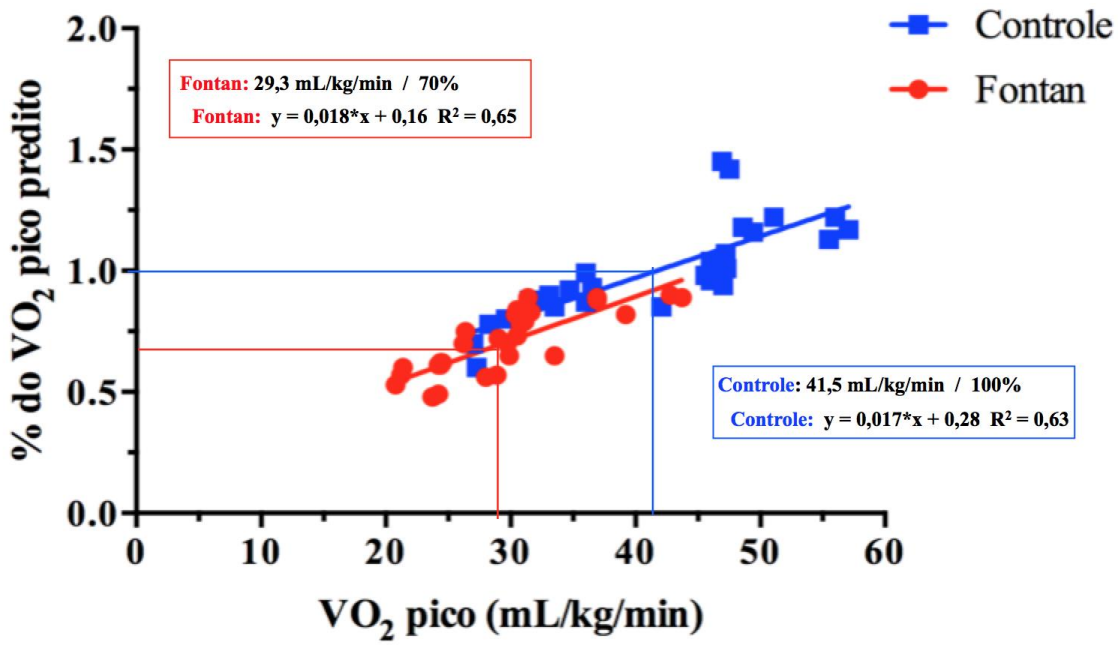

Figura 23 - Representação gráfica das diferenças do VO_2 pico relativo ao peso corpóreo e a porcentagem em relação ao predito entre o GF e GC

Incompetência cronotrópica foi identificada no GF, no qual demonstrou menor capacidade de aumento da FC no pico do esforço comparada ao GC [173 (±12) vs 191 (±8) bpm p <0,001].

O pulso de oxigênio, obtido pela divisão do VO_2 pico pela FC, foi menor no GF comparado ao GC [9,6 (±3,1) vs 14,7 (±4,1) mL/bpm p <0,001].

A análise das variáveis derivadas do TCP, considerando tipo de ventrículo dominante, está demostrada na Tabela 6. O desempenho cardiorrespiratório dos pacientes com dominância ventricular direita foi menor, quando comparados aos pacientes com dominância do ventrículo esquerdo ou biventricular. Isto pode ser observado pelos valores de VO_2 pico absoluto e pelo pulso máximo de oxigênio, contudo não foram identificadas diferenças estatísticas significantes entre esses subgrupos.

Toracotomia e/ou esternotomia mediana previamente à cirurgia de Fontan foram realizadas em 26 pacientes (87%). Quando analisamos o comportamento do VO_2 e da ventilação no pico do esforço neste grupo de pacientes, encontramos menor desempenho em relação aos que foram submetidos apenas a cirurgia de Fontan [VO_2 pico: 1,54 L/min (±0,44) vs 2,35 L/min (±0,68) p=0,004] e [VE: 59 L/min (±16) vs 78 L/min (±23) p=0,049]. Apesar destas anormalidades, não encontramos diferenças significativa nesse subgrupo em relação a eficiência ventilatória [VE/VCO2 *slope*: 32 (±5) vs 27 (±2) p=0,072] e reserva respiratória: 22% (±25) vs 29% (±29) p=0,628].

A fenestração foi realizada em 17 pacientes (57%), os quais apresentaram menores valores do pulso máximo de oxigênio comparados aos não fenestrados [8,4 mL/bpm (±1,6) vs 10,4 mL/bpm (±3,6) p=0,049].

Não houve diferença na capacidade funcional entre o grupo submetido a bandagem pulmonar ou *shunt* sistêmico pulmonar, previamente à cirurgia de Fontan [VO_2 pico: 1,59 L/min (±0,4) vs 1,52 L/min (± 0,3) p=0,716], respectivamente.

Tabela 6 - Comparação dos parâmetros analisados pelo teste de esforço cardiopulmonar entre pacientes do grupo Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	**GF-VE (22)**	**GF-VD (5)**	**GF-BV (3)**	**GC (27)**	**p**
VO_2 Pico (L)	1,72(±0,6)[a]	1,37 (±0,2)[a]	1,63 (±0,3)[a]	2,81 (±0,8)[b]	<0,001
VO_2 Pico (mL/Kg/min)	29,4 (±6,7)[a]	28,8 (±4,6)[a]	29,3 (±2,6)[a]	41,5 (±9,3)[b]	<0,001
% do VO_2 Pico	69 (±15)[a]	69 (±13)[a]	76 (±3)[a]	100 (±20)[b]	<0,001
VO_2 no LA (mL/Kg/min)	19,5 (±4,1)[a]	20,2 (±3,9)[a]	23 (±5,1)[a]	26,7 (±6,0)[b]	<0,001
% do VO_2 no LA	67 (±9)	70 (±7)	78 (±12)	65 (±9)	0,142
Pulso máximo de O_2 (mL/bpm)	10,0 (±3,4)[a]	8,1 (±1,1)[a]	9 (±1,7)[a]	14,7 (±4,1)[b]	<0,001
% do Pulso máximo de O_2	90 (±17)[a]	93 (±12)[ab]	107 (±41)[ab]	109 (±16)[b]	0,005
FC repouso (bpm)	94 (±12)[a]	96 (±14)[ab]	100 (±10)[ab]	82 (±13)[b]	<0,004
FC máxima (bpm)	172 (±13)[a]	170 (±8)[a]	182 (±4)[ab]	191 (±8)[b]	<0,001
% da FC máxima	86 (±8)[a]	85 (±7)[a]	93 (±2)[ab]	97 (±6)[b]	<0,001
VE máxima (L/min)	63 (±21)[a]	58 (±8)a	59 (±6)[ab]	97 (±27)[b]	<0,001
VE/VCO_2 (*Slope*)	31 (±5)[a]	34 (±3)[a]	31 (±5)[ab]	26 (±4)[b]	<0,001
R/Q	1,1 (±0,1)[a]	1,1 (±0,0)[ab]	1,1 (±0,0)[ab]	1,2 (±0,1)[b]	<0,001

FC: frequência cardíaca; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan; LA: Limiar anaeróbio; R/Q: coeficiente respiratório; VE: ventilação; VCO_2: produção de dióxido de carbono; VO_2: consumo máximo de oxigênio. Realizado ANOVA de um fator (as médias seguidas de letras iguais não diferem entre si pelo teste *post hoc* de Scheffé utilizado para o nível de significância de 5%). Valores apresentados em média e desvio padrão.

Completando as análises acima, comparamos as variáveis do TCP dentro do GF, considerando o nível de atividade física obtida pelo questionário IPAQ e não encontramos diferença em nenhuma das variáveis entre os grupos: sedentário, insuficiente ativo e ativo.

5.1.4. Prova de função pulmonar

Os parâmetros referentes à função pulmonar estão apresentados em valores absolutos e preditos em relação, ao sexo, idade, peso e estatura (Tabela 7).

Os volumes e capacidades pulmonares, dinâmicos e estáticos, foram significativamente menores no GF comparados ao GC. E, a capacidade de difusão do monóxido de carbono ≤ 70% do predito foi encontrada em 25 pacientes (83%) do GF.

O padrão respiratório restritivo foi definido como CVF e VEF_1 <80% do predito com VEF_1/CVF acima de 80% do predito. Dentre os 30 pacientes do GF, 16 (53%) tiveram diagnóstico de distúrbio ventilatório restritivo, 02 (7%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo, 04 (13%) apresentaram distúrbio ventilatório inespecífico e, 08 (27%) apresentaram padrão ventilatório dentro da normalidade.

A redução da força da musculatura inspiratória foi identificada no GF, mensurada e confirmada pelos dois métodos de avaliação, a Pimáx e a PIN (Tabela 7).

Valores reduzidos de VEF_1, VVM e CI foram encontrados no grupo de pacientes submetidos a toracotomia e/ou esternotomia prévias ao procedimento de Fontan [VEF_1: 2,48L (±0,7) vs 3,35L (±0,8) p=0,035]; [VVM: 83L/min (±32) vs 125L/min (±52) p=0,041] e [CI: 1,94L (±0,5) vs 2,78L (±0,9) p=0,014].

Não houve diferença na função pulmonar entre o grupo submetido à bandagem pulmonar ou ao shunt sistêmico pulmonar previamente à cirurgia de Fontan.

Tabela 7 – Comparação dos parâmetros analisados pela função pulmonar entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	GF (n=30)	GC (n=27)	p
CVF (litros)	2,92 (±0,9)	4,34 (±0,9)	<0,001
CVF predita (%)	79 (±15)	97 (±15)	<0,001
VEF_1 (litros)	2,59 (±0,8)	3,69 (±0,7)	<0,001
VEF_1 predito (%)	80 (±14)	98 (±12)	<0,001
VEF_1 / CVF (%)	89 (±5)	87 (±5)	0,071
VEF_1/CVF predita (%)	91 (±6)	88 (±8)	0,148
VVM (L/min)	89 (±37)	137 (±43)	<0,001
VVM predita (%)	56 (±17)	79 (±22)	<0,001
CPT (litros)	4,19 (±1,1)	5,83 (±1,1)	<0,001
CPT predita (%)	85 (±16)	109 (±20)	<0,001
CI (litros)	2,05 (±0,6)	3,00 (±0,6)	<0,001
CI predita (%)	75 (±16)	92 (±11)	<0,001
DLCO (mL/min/mmHg)	20,4 (±5,3)	33 (±8,8)	<0,001
DLCO predita (%)	63 (±17)	90 (±11)	<0,001
PImax (cmH_2O)	- 77 (±28)	- 104 (±36)	0,002
PImax predita (%)	66 (±25)	84 (±26)	0,011
PIN (cmH_2O)	-91 (±20)	-107 (±17)	0,002
PIN predita (%)	81 (±16)	93 (±13)	0,004

CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan; PImax: pressão inspiratória máxima; PIN: pressão inspiratória nasal VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VGT: volume de gás traqueal; VR: volume residual; VVM: ventilação voluntária máxima. Valores apresentados em média e desvio padrão, considerado nível de significância de 5%.

Quando comparamos as variáveis da função pulmonar dentro do GF, considerando o nível de atividade física obtida pelo questionário IPAQ, não encontramos diferenças em nenhuma das variáveis estudadas entre nos grupos: sedentário, insuficiente ativo e ativo.

5.1.5. Atividade nervosa simpática muscular

A ANSM expressa em disparos/minutos, foi maior no GF em relação ao GC (p<0,001), porém quando corrigida pela frequência cardíaca (100bpm), não demostrou diferença entre os grupos (p=0,106), conforme demonstrado na Figura 24.

Não encontramos diferença na ANSM entre os pacientes do GF classificados de acordo com o nível de atividade física (sedentário, insuficiente ativo e ativo).

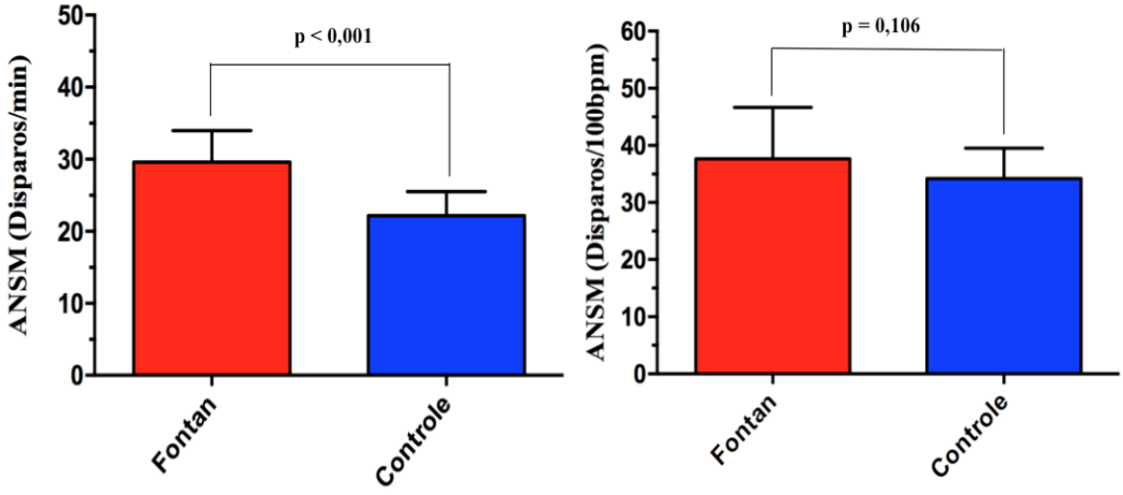

Figura 24 - Representação gráfica da diferença da atividade nervosa simpática muscular entre o GF e GC.

5.1.6. Fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular, expresso por mL/min/100mL e a condutância vascular no antebraço, expressa em unidades, estão representados na Figura 25.

Ambas as medidas encontraram-se reduzidas no GF em relação ao GC com significância estatística.

Não encontramos diferença no FSM e/ou CVA entre os pacientes do GF, classificados de acordo com o nível de atividade física (sedentário, insuficiente ativo e ativo).

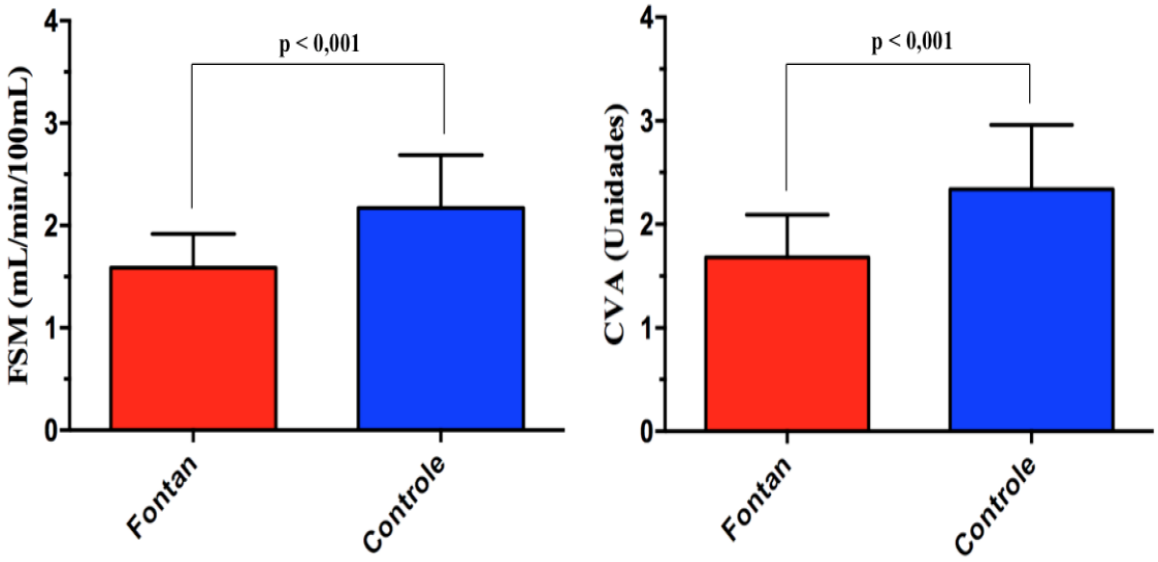

Figura 25 - Representação gráfica da diferença do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular no antebraço entre o GF e GC.

5.1.7. Dosagem sanguínea de catecolaminas

As catecolaminas foram analisadas em amostra de sangue coletada após 30 minutos de repouso no período da manhã, sendo possível análise apenas do nível plasmático da norepinefrina. A epinefrina e a dopamina não atingiram os níveis mínimos para detecção no laboratório da instituição, ou seja, 12,5 pg/mL e 25,0 pg/mL, respectivamente.

Observamos que o nível plasmático de norepinefrina no GF foi significativamente mais alto em relação ao GC (p=0,009) como ilustrado pela Figura 26.

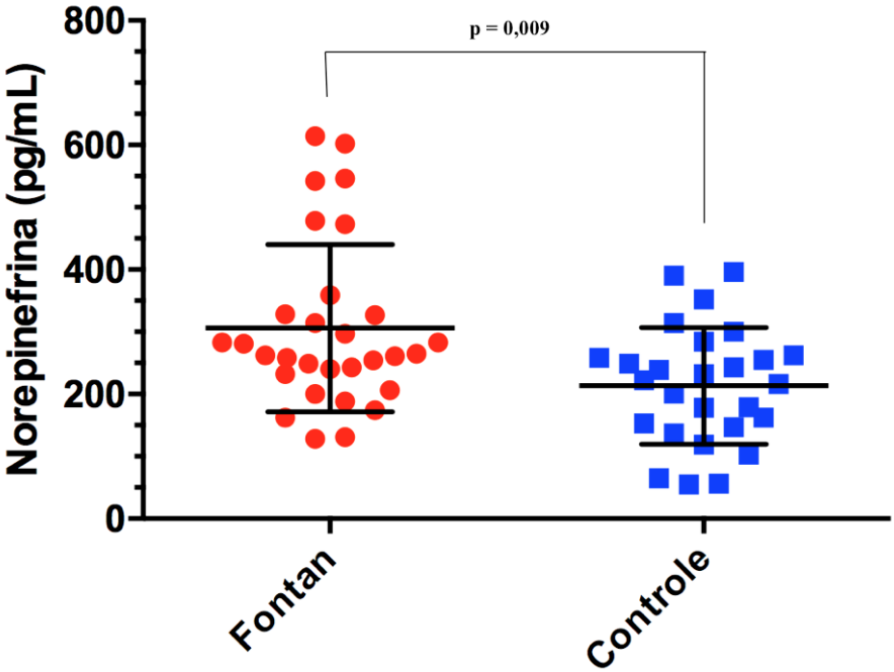

Figura 26 - Representação gráfica da diferença do nível plasmático de norepinefrina entre o GF e GC

5.1.8. Teste de caminhada de 6 minutos (TC6min)

Embora a distância percorrida no TC6min, em metros, e a porcentagem atingida em relação ao predito (com base no gênero, idade e estatura) tenham sido significativamente menores no GF em relação ao GC, os pacientes do GF demonstraram excelente tolerância frente ao esforço submáximo. Eles atingiram 93% (±7) em relação a distância predita. Ver figura 27.

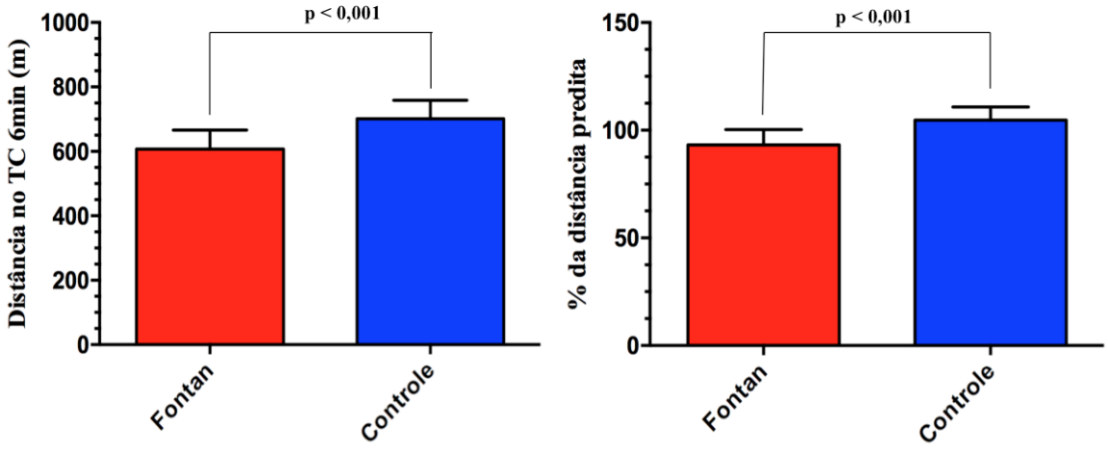

Figura 27 - Representação gráfica da diferença da distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos entre o GF e GC em valores absolutos e em porcentagem do predito

Quando comparamos a distância percorrida dentro do GF em relação ao nível de atividade física, não encontramos diferença entre as categorias sedentário, insuficiente ativo e ativo (p=0,347).

A função cardíaca, a idade na cirurgia e o tempo de seguimento pós-operatório não se correlacionaram com a distância percorrida no teste no GF.

Encontramos correlação entre a distância percorrida no TC6min com o VO_2 pico em L/min (r=0,658 e p<0,001) e em mL/kg/min (r=0,651 e p<0,001),com o Pulso de O2 (r=0,657 e p<0,001), com o $VE/VCO_{2\ slope}$ (r=-0,365 e p=0,047) e com a VE máxima (r=0,554 e p=0,002).

5.1.9. Avaliação musculoesquelética

A avaliação da musculatura esquelética periférica, foi realizada por métodos não invasivos, [espectroscopia de ressonância magnética do núcleo de fósforo (^{31}P-ERM) do quadríceps femoral e dinamometria de membro superior e inferior].

A ^{31}P-ERM do quadríceps femoral foi realizada para prover informações bioquímicas do tecido muscular isentas de amostras invasivas e com capacidade de medir o pH intracelular.

Do ponto de vista metabólico, não encontramos diferença entre as variáveis estudadas no GC, entre os indivíduos do gênero feminino e masculino. Desta maneira a comparação entre o GF e o GC foi realizada de maneira global, não sendo realizada análise por gênero, separadamente. Os indivíduos do GC apresentaram menores valores de pH muscular e maiores amplitudes nos picos da PCr, conforme demonstrado na Tabela 8. Não foi identificado diferença no metabolismo oxidativo muscular no GF considerando o nível de atividade física.

Tabela 8 – Comparação dos parâmetros analisados pela ^{31}P-ERM entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	**GF- (30)**	**GC (27)**	**p**
pH	6,99 (6,98-7,01)[a]	6,95 (6,93-6,98)[b]	<0,001
PCr	0,43 (0,41-0,45)	0,46 (0,42-0,50)	0,023
Pi	0,06 (0,05-0,07)	0,06 (0,04-0,07)	0,767
Gama-ATP	0,17 (0,16-0,19)	0,17 (0,15-0,19)	0,148
PCr/Pi	7,43 (6,45-8,74)	8,33 (7,02-9,37)	0,230
PCr/Gama-ATP	2,49 (2,05-2,85)	2,70 (2,30-3,36)	0,148

ATP: trifosfato de adenosina; PCr: fosfocreatina; Pi: fosfato inorgânico. Valores em mediana e intervalo interquartílico. Realizado teste de Mann-Whitney, considerado nível de significância de 5%.

Do ponto de vista anatômico, diferenças importantes foram identificadas entre o GF e GC em relação às áreas seccionais transversas (AST) do músculo quadríceps femoral (reto femoral, vasto lateral, vasto medial e vasto intermédio) e musculatura global da coxa (quadríceps femoral, isquiotibiais e adutores). Devido a diferença encontrada no IMC entre o GF e GC 21,3 (18-24) vs 23,6 (21-26) Kg/m^2 p<0,001, as AST do quadríceps femoral e musculatura da coxa foram analisadas em valores absolutos e ajustados pela superfície corpórea. Foram encontradas diferenças significativas nas AST entre o GC-masculino e o GC-feminino, logo, as análises foram realizadas comparando os grupos Fontan e Controle, de acordo com o gênero. Os valores das áreas seccionais transversas nos indivíduos do GF, foram significativamente menores comparados aos do GC. Notamos que o GF – masculino, apresentou volume muscular semelhante ao GC - feminino. A Tabela 9 demonstra os valores das AST e as respectivas diferenças encontradas entre os grupos. Não houve

diferença nas AST do quadríceps femoral no GF, considerando o nível de atividade física.

Tabela 9 – Comparação dos parâmetros analisados pela ressonância magnética musculoesquelética entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	**GF-M (12)**	**GC-M (16)**	**GF-F (18)**	**GC-F (11)**	**p**
AST vasto lateral (cm^2)	23 (19-26)[a]	28 (25-31)[b]	16 (16-18)[c]	24 (21-26)[a]	<0.001
AST vasto lateral(cm^2)/SC	14 (12-14)[a]	16 (14-16)[b]	11 (11-12)[c]	14 (13-15)[a]	<0.001
AST quadríceps (cm^2)	62 (54-68)[a]	73 (67-77)[b]	41 (39-45)[c]	55 (49-60)[a]	<0.001
AST quadríceps(cm^2)/SC	36 (33-37)[a]	39 (38-42)[b]	29 (27-30)[c]	32 (31-36)[a]	<0.001
AST coxa (cm^2)	125 (113-141)[a]	146 (139-152)[b]	86 (81-90)[c]	111 (104-121)[a]	<0.001
AST coxa(cm^2)/SC	71 (67-77)[a]	79 (77-85)[b]	59 (56-62)[c]	66 (61-72)[a]	<0.001

AST: área seccional transversa; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan; SC: superfície corpórea. Dados apresentados em mediana com intervalo interquartílico. Realizado teste de Kruskal Wallis (as medianas seguidas de letras iguais não diferem entre si, considerado nível de significância de 5%).

A contração voluntária máxima foi mensurada por dinamômetros de membro inferior e superior do lado não dominante. Através destas medidas, considerando o maior valor de três medidas consecutivas, foi estimado o grau de força muscular periférica em ambos os grupos. Houve diferença significativa entre os grupos Fontan e controle, de acordo com o gênero. Porém, semelhante ao ocorrido na análise de volumetria da musculatura da coxa, o GF masculino apresentou força muscular em membro inferior e superior semelhante ao GC-feminino. A Tabela 10 demonstra os valores e diferenças encontradas entre os grupos. Não houve diferença da força

muscular em membro inferior e/ou superior no GF, considerando o nível de atividade física.

Tabela 10 – Comparação da dinamometria de membro superior e inferior entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Variáveis	**GF-M (12)**	**GC-M (16)**	**GF-F (18)**	**GC-F (11)**	**p**
CVM membro inferior (Kgf)	21 (19-28)[a]	34 (29-42)[b]	18 (17-21)[c]	22 (20-30)[a]	<0,001
CVM membro superior (Kgf)	22 (21-29)[a]	34 (29-40)[b]	19 (15-20)[c]	23 (21-28)[a]	<0,001

CVM: contração voluntária máxima; GC: grupo controle; GF: grupo Fontan. Realizado teste de Kruskal Wallis (as medianas seguidas de letras diferentes diferem entre si, considerado nível de significância de 5%).

5.1.10. Questionário de qualidade de vida (SF-36)

Quando realizada a avaliação da qualidade de vida, através do questionário SF-36, detectamos que os grupos diferem-se apenas em relação aos domínios capacidade funcional e limitação por aspectos físicos, como demonstrado na Tabela 11. Entre os outros domínios, não encontramos diferença entre os grupos, demonstrando que, apesar do GF apresentar menor capacidade funcional, a qualidade de vida sob o aspecto emocional, social e mental dessa população, pode ser considerada muito semelhante a de indivíduos saudáveis.

Quando comparamos o GF entre adolescentes (12 a 18 anos) e adultos (19 a 30 anos), apenas encontramos diferença no domínio limitação por aspectos emocionais. Pacientes adultos relataram pior condição emocional comparados aos adolescentes [33 (0-100) vs 100 (67-100) p = 0,019].

Tabela 11 - Comparação dos domínios do Questionário de qualidade de vida – SF-36 entre pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e indivíduos saudáveis

Domínios do SF-36	**GF (30)**	**GC (27)**	**P**
Capacidade Funcional	80 (±14)	100 (±5)	< 0,001
Limitação por aspectos físicos	85 (±29)	100 (±1)	0,009
Dor	75 (±22)	74 (±26)	0,896
Estado geral da saúde	81 (±18)	84 (±15)	0,451
Vitalidade	68 (±21)	69 (±14)	0,854
Aspectos sociais	88 (±18)	81 (±24)	0,231
Limitação por aspectos emocionais	59 (±45)	69 (±39)	0,339
Saúde mental	74 (±18)	74 (±18)	0,965

GC: grupo controle; GF: grupo Fontan. Realizado teste t de Student, considerado nível de significância de 5%. Valores apresentados em média e desvio padrão.

5.2. Avaliação dos preditores de baixa capacidade funcional de acordo com os sistemas estudados

Com base na nossa hipótese, que existem múltiplos fatores que podem influenciar a capacidade funcional dessa população, buscamos um modelo estatístico que melhor explicasse esse fenômeno. Ou seja, realizamos análises de correlação e regressão uni e multivariada por sistemas, para avaliar a associação e o valor preditivo das variáveis independentes em relação ao VO_2 pico.

5.2.1. Sistema Cardiovascular

O volume sistólico, os diâmetros das artérias pulmonares direita e esquerda, bem como, o índice de Nakata, foram as variáveis independentes, mensuradas pela ressonância magnética cardiovascular, que contribuíram para explicar a baixa capacidade física no GF. A análise de correlação de Pearson demostrou uma correlação positiva destas variáveis com o VO_2 pico absoluto, como demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Análise de correlação entre VO_2 Pico (L/min) e parâmetros do sistema cardiovascular mensurados pela ressonância magnética

Variáveis	**r**	**p**
VS (mL)	0,432	0,022
Diâmetro APD (mm)	0,645	< 0,001
Diâmetro APE (mm)	0,632	< 0,001
Índice de Nakata	0,537	<0,001

APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; r: coeficiente de correlação de Pearson; VS: volume sistólico. Realizado análise de Correlação de Pearson, considerado nível de significância de 5%.

Para determinar a influência destas variáveis (VS, diâmetros das artérias pulmonares D e E e o índice de Nakata) sobre a capacidade funcional (VO_2 pico em L/min), foram realizadas análises de regressão linear uni e multivariada. Na Tabela 13, está demonstrado o resultado das análises univariadas com as respectivas equações da reta, intervalo de confiança (IC) e nível de significância de 5%.

Tabela 13 - Análise de regressão univariada com VO_2 pico absoluto (L/min) e parâmetros do sistema cardiovascular

Variáveis independentes	**Equação da reta**	**IC 95%**	**P**
VS (mL)	y = 1,048 + 0,011x	0,002 – 0,020	0,022
Diâmetro APD (mm)	y = - 0,031 + 0,125x	0,065 – 0,184	<0,001
Diâmetro APE (mm)	y = 0,318+ 0,105x	0,053 - 0,157	<0,001
Índice de Nakata	y = 0,886 + 0,002x	0,001 - 0,004	0,004

APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; IC: intervalo de confiança; VS: volume sistólico. Realizado análise de regressão univariada, considerado nível de significância de 5%.

Na análise multivariada, o **diâmetro da APE** foi a variável independente, capaz de explicar em **43%** a variação do VO_2 pico, com a seguinte equação da reta de regressão:

y = 0,274 + 0,111x (p < 0,001) e (IC entre **0,061** a **0,161)**

Os fluxos da VCI, VCS, APD e APE, mensurados pela ecodopplercardiografia, não influenciaram no VO_2 pico nesta população. Assim como, as medidas realizadas para análise da função diastólica do ventrículo dominante.

5.2.2. Sistema Pulmonar

Volumes e capacidades pulmonares, demonstraram fortes associações com o VO_2 pico. Isto pode ser visualizado através dos valores dos coeficientes de correlação de Pearson, na Tabela 14. A DLCO e a PIN também mostraram associações positivas com a capacidade funcional, porém de menor magnitude.

Tabela 14 - Análise de correlação entre VO_2 Pico (L/min) e parâmetros do sistema pulmonar mensurados pela espirometria, pletismografia e difusão do monóxido de carbono

Variáveis independentes	**r**	**p**
CVF (L)	0,836	<0,001
FEV_1 (L)	0,800	<0,001
VVM (L/min)	0,539	0,002
CPT (L)	0,730	<0,001
CI (L)	0,794	<0,001
DLCO (mL/min/mmHg)	0,539	0,002
PIN (cmH_2O)	0,475	0,012

CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; PIN: pressão inspiratória nasal; r: coeficiente de correlação de Pearson; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VVM: ventilação voluntária máxima. Realizado análise de Correlação de Pearson, considerado nível de significância de 5%.

Seguindo em busca de identificar, quais destas variáveis exerceram maior influência sobre a capacidade funcional, foram realizadas análises de regressões lineares uni e multivariadas. Na Tabela 15 estão demonstrados os resultados destas análises, com as respectivas equações da reta, IC e nível de significância de 5%.

Tabela 15 - Análise de regressão univariada com VO_2 pico absoluto (L/min) e parâmetros do sistema pulmonar

Variáveis independentes	**Equação da reta**	**IC 95%**	**P**
CVF (L)	y = 0,193 + 0,501x	0,373 – 0,628	<0,001
FEV_1 (L)	y = 0,170 + 0,573x	0,406 – 0,739	<0,001
VVM (L/min)	y = 0,950 + 0,008x	0,003 -0,013	0,013
CPT (L)	y = 0,183 + 0,352x	0,224 – 0,479	<0,001
CI (L)	y = 0,291 + 0,664	0,467 – 0,861	<0,001
DLCO (mL/min/mmHg)	y = 0,530 + 0,055x	0,022 – 0,089	0,002
PIN (cmH_2O)	y = 0,477 + 0,013x	0,003 – 0,024	0,012

IC: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; PIN: pressão inspiratória nasal; VEF_1: volume expiratório forçado no 1 segundo; VVM: ventilação voluntária máxima. Realizado análise de regressão linear univariada, considerado nível de significância de 5%.

Na análise multivariada, a **CVF e a DLCO** foram as variáveis independentes, capazes de explicarem em **82%** a variação do VO_2 pico, com as seguintes equações das retas de regressões:

CVF: y = - 0,306 + 0,393x (p < 0,001) e (**IC** entre **0,272** a **0,513)**

DLCO: y = - 0,306 + 0,042x (p = 0,002) e **(IC** entre **0,018** a **0,067)**

5.2.3. Sistema periférico: neurovascular e musculoesquelético

Apesar do aumento da ANSM, redução do FSM e da CVA no GF, nenhuma destas variáveis demonstraram associação significativa com o VO_2 pico [ANSM (p=0,789), FSM (p=0,878), CVA (p=0,993) e níveis plasmáticos de norepinefrina (p=0,607)].

Não encontramos correlações significativas entre a capacidade funcional e o metabolismo muscular analisado pela espectroscopia. A única correlação positiva e significativa, ocorreu entre a condutância vascular com a PCr (r = 0,406 p = 0,026).

Diferentemente, quando correlacionamos o volume muscular da coxa e a contração voluntária máxima do membro superior e inferior do hemicorpo não dominante, encontramos correlações que variam de moderada a forte com o VO_2 pico, conforme demonstrado na Tabela 16.

Tabela 16 - Análise de correlação entre VO_2 Pico (L/min) e parâmetros de volume e força da musculatura da coxa do membro inferior não dominante

Variáveis independentes	r_s	p
AST vasto lateral (cm^2)	0,768	<0,001
AST vasto lateral(cm^2)/SC	0,507	0,004
AST quadríceps (cm^2)	0,819	<0,001
AST quadríceps(cm^2)/SC	0,578	0,001
AST coxa (cm^2)	0,859	<0,001
AST coxa(cm^2)/SC	0,655	<0,001
CVM membro inferior (Kgf)	0,506	0,004
CVM membro superior (Kgf)	0,697	<0,001

AST: área seccional transversa; CVM: contração voluntária máxima; r_s: coeficiente de correlação de Spearman; SC: superfície corpórea. Realizado análise de Correlação de Spearman, considerado nível de significância de 5%.

Para finalizar, as variáveis incluídas nas análises de regressões lineares uni e multivariadas foram as relacionadas ao volume e força muscular, as quais demonstraram significativa associação com a capacidade funcional. Na Tabela 17, estão expostos os resultados dessas análises, com as respectivas equações da reta, IC e nível de significância de 5%.

Tabela 17 - Análise de regressão univariada com VO_2 pico absoluto (L/min) e parâmetros de volume e força da musculatura da coxa do membro inferior não dominante

Variáveis	**Equação da reta**	**IC**	**p**
AST vasto lateral (cm^2)	y = -0,244 + 0,102x	0,031 - 0,174	0,010
AST vasto lateral(cm^2)/SC	y = -0,192 + 0,153x	0,033 - 0,274	0,015
AST quadríceps (cm^2)	y = -0,103 + 0,037x	0,010 - 0,064	0,013
AST quadríceps(cm^2)/SC	y = -0,357 + 0,065x	0,023 - 0,106	0,004
AST coxa (cm^2)	y = -0,278 + 0,019x	0,014 - 0,024	<0,001
AST coxa(cm^2)/SC	y = -0,689 + 0,037x	0,017 - 0,056	0,001
CVM membro inferior (Kgf)	y = 0,913 + 0,0,038x	0,011 - 0,064	0,007
CVM membro superior (Kgf)	y = 0,685 + 0,046x	0,026 - 0,066	<0,001

AST: área seccional transversa; IC: intervalo de confiança; SC: superfície corpórea. Realizado análise de regressão linear univariada, considerado nível de significância de 5%.

E na análise multivariada, a **AST da musculatura da coxa** foi a variável independente, capaz de explicar em **77%** a variação do VO_2 pico, com a seguinte equação da reta de regressão:

y = 0,380 + 0,024x (p < 0,001) e (IC entre **0,018** a **0,030)**

6. DISCUSSÃO

Embora estudos prévios tenham demonstrado, de maneira isolada, que estas alterações são desencadeadas por mecanismo central e sequencialmente acarretam alterações nos diferentes órgãos e sistemas, nosso estudo foi o único a realizar uma avaliação completa no mesmo indivíduo, envolvendo fatores centrais e periféricos.

A cirurgia de Fontan vem permitindo a sobrevivência por décadas, contudo, a ausência de um problema clínico, pode não refletir um resultado hemodinâmico satisfatório. Por isso é importante identificar possíveis alterações, antes que se tornem clinicamente relevantes (25, 27, 30).

Quanto melhor for o entendimento desta complexa fisiopatologia, associada à circulação de Fontan, maiores serão as possibilidades de encontrarmos estratégias para cuidar desses indivíduos e, atingirmos melhores resultados, a longo prazo.

Para facilitar a discussão e tornar a leitura mais agradável, dividimos a discussão em tópicos: sob o ponto de vista cardiovascular, pulmonar e periférico, fechando com as informações sobre a qualidade de vida. Dentro de cada um destes sistemas, discutimos as principais variáveis estudadas.

6.1. Sob o ponto de vista do sistema cardiovascular

6.1.1.Função ventricular

Análises detalhadas através da ecodopplercardiografia e ressonância magnética cardiovascular foram fundamentais para excluir disfunção ventricular, falhas nos

condutos do Glenn e/ou do Fontan, bem como a presença de insuficiência valvar moderada ou severa.

Apesar da função ventricular sistólica encontrar-se preservada nesse grupo de pacientes, a condição crônica de baixo enchimento ventricular acarretou alterações no relaxamento ventricular, demonstrando alguns sinais de início de disfunção diastólica. Essas mudanças foram confirmadas ao Doppler tecidual pulsátil, que indicaram diminuição dos tempos de movimentação da parede lateral do ventrículo dominante. Encontramos no GF, uma redução significativa na movimentação diastólica precoce (onda **e'**), na movimentação do anel durante a contração atrial (onda **a'**) e, na movimentação do anel em direção ao ápice, durante a sístole (onda **s'**), comparadas ao GC. Quando relacionamos a onda "E" pelo Doppler pulsátil (pico precoce de velocidade diastólica no momento da abertura da valva atrioventricular) com a onda "e" pelo Doppler tecidual (movimentação diastólica precoce da parede livre do ventrículo dominante), encontramos maior valor nesta relação (E/e) no GF comparado ao GC. Esses dados confirmam aumento da rigidez ventricular, levando a um aumento progressivo da pressão venosa pulmonar, contribuindo para a redução do fluxo sanguíneo pulmonar e, do débito cardíaco. Este conjunto de alterações, após o procedimento de Fontan, pode ser considerado um dos mecanismos de deterioração tardia.

Nossos achados corroboram com os demonstrados em estudos prévios (82-84), principalmente no grupo de pacientes com ventrículo esquerdo dominante. A comparação da nossa amostra de pacientes portadores de ventrículo direito dominante com outros estudos, não é apropriada, uma vez que o número de pacientes com este tipo de dominância ventricular foi muito pequeno (apenas 5 pacientes). Bem como, não foram incluídos os pacientes portadores de síndrome do coração esquerdo hipoplásico

(SCEH), como ocorre na maioria dos estudos. Um exemplo foi o estudo de Hershenson e col.(83) que analisou 14 pacientes com ventrículo direito dominante, sendo que, 11eram portadores de SCEH.

6.1.2. Peptídeo Natriurético cerebral (BNP)

O BNP é um peptídeo composto por 32 aminoácidos, secretado pelos ventrículos, em resposta à sobrecarga volumétrica ou pressórica na parede ventricular. Foi descrito tanto em adultos quanto em crianças como sendo um teste altamente sensível e específico para a diferenciação da dispnéia de etiologia pulmonar ou cardíaca(85, 86).

A dosagem do nível plasmático de BNP está entre as ferramentas validadas e utilizadas para diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca(32, 87). Em cardiopatia congênita, pode ser relevante em algumas anomalias, sendo sugerido valores $\geq$ 40 pg/mL como um marcador de disfunção ventricular. Em pacientes com circulação de Fontan, estáveis clinicamente, deve ser analisado com cautela(74, 88-93). ATZ e col.(94) , em um estudo de coorte, multicêntrico, analisaram o nível plasmático do BNP de 510 pacientes com cirurgia de Fontan, acompanhados ambulatorialmente. As análises foram ajustadas para fatores de confusão, como idade e sexo, demonstrando uma grande variação entre os valores encontrados (4 a 652 pg/mL). Níveis mais elevados foram associados com idade mais avançada, sexo feminino e tipo de conexão atriopulmonar. Enquanto que, uma associação mais fraca, foi encontrada com um menor índice cronotrópico, sendo considerado um marcador de incompetência cronotrópica. Todavia, apesar destes achados, a maioria dos pacientes avaliados tinham valores baixos de BNP e, dentro da faixa de normalidade.

Em nosso estudo, apesar de abordarmos uma população assintomática, sem sinais de disfunção ventricular, optamos por analisar os níveis plasmáticos de BNP, a fim de

incluir a maior quantidade possível de informações objetivas. Assim como na coorte estudada por ATZ e col.(94) a maior parte de nossos pacientes apresentaram valores baixos de BNP e dentro da faixa de normalidade, porém com uma variação muito menor comparada à descrita por eles (7 a 105 pg/mL). Uma informação importante encontrada em nosso estudo, foi que 27% da nossa amostra tiveram valores de BNP superiores a 40 pg/mL e, identificamos uma associação entre níveis mais elevados de BNP com a idade (r=0,362 p=0,049). Não encontramos correlações com a capacidade funcional, função ventricular e /ou dominância ventricular. Trojnarska e col.(92) reforçam a importância de medidas objetivas para avaliar o diagnóstico e prognóstico de pacientes com doença cardíaca congênita. Eles concluíram que níveis séricos elevados de BNP apresentam forte relacão com a capacidade de exercício, principalmente nos pacientes com cianose e hipertensão pulmonar grave.

Concluímos que, a utilização do BNP como um marcador objetivo associado à baixa capacidade funcional, pode ser mais fidedigna em uma fase mais tardia do seguimento.

6.1.3. Idade na cirurgia

Klimes e col.(12), estudaram uma amostra de 29 pacientes após a cirurgia de Fontan, e dividiram em 2 grupos: um grupo composto por 19 pacientes submetidos a cirurgia com idade abaixo de 18 anos e, o outro grupo composto por 10 pacientes, submetidos à cirurgia com idade acima de 18 anos. A função cardíaca e a capacidade física foram melhores preservadas no grupo operado mais jovem. Shiraishi e col.(13), demonstraram melhor capacidade aeróbica nos pacientes com ventrículo esquerdo dominante, os quais foram submetidos à correção cirúrgica com idade inferior a 3 anos [VO_2 predito de 61,3% (±11,5%) versus 51,9% (±9,1%) do VO_2 predito p=0,0001].

Ovroutski e col.(14), demonstraram melhor capacidade funcional nos pacientes operados precocemente [4,9 (1,3-15) vs 22 (16-37) anos]. E Madan e col.(35), demonstraram em um estudo multicêntrico e transversal, com 405 adolescentes, entre 6 a 18 anos de idade, que quanto mais jovem for realizada a cirurgia de Fontan, melhor será a capacidade funcional. Que a cada ano de acréscimo na idade para completar o Fontan, diminuiu 1,5% do valor predito VO_2 pico e 4,1 bpm na frequência cardíaca de reserva. Por outro lado, Bolin e col.(36), demonstraram que pacientes submetidos a cirurgia com idade ≥ a 4 anos, tiveram melhor VO_2 predito comparado aos com idade inferior a 4 anos [84,4% (±21,5) versus 72,9% (±18,1) p =0,041]. E Lytrivi e col. (16), também demonstraram boa evolução a médio prazo, de 37 pacientes submetidos à cirurgia de Fontan com idade média de 7,4 anos, porém não realizaram teste cardiopulmonar. A avaliação foi realizada somente através de ecocardiograma, eletrocardiograma e questionário para classificação de *status* funcional. Em nosso estudo, apesar da média de idade na cirurgia ter sido mais alta [8 (±3) anos] comparada à idade que vem sendo preconizada mais recentemente para realizar o procedimento de Fontan, não houve correlação deste tempo com a capacidade funcional ou, com a funcionalidade do ventrículo dominante. Uma avaliação seriada desta população poderia trazer outras informações.

Os melhores resultados, a longo prazo, muito se atribuiu à um ventrículo funcional sistêmico preservado e, a baixa resistência vascular pulmonar, não obstante, novas pesquisas vem sendo realizadas ao redor do mundo buscando outro marcadores.

6.1.4. Artérias pulmonares

Sob o ponto de vista anatômico, o diâmetro da artéria pulmonar esquerda ou direita, é uma importante variável a ser discutida. Ainda existem controvérsias a seu

respeito na evolução pós-operatória. Nós identificamos que o diâmetro da artéria pulmonar esquerda foi um preditor de baixa capacidade funcional. Vários autores concordam, que o diâmetro das artérias pulmonares interfere no resultado após a cirurgia. Nakata e col. (54) em 1984 publicaram um índice para medir o tamanho da artéria pulmonar, demonstrando ser útil em predizer o prognóstico pós-operatório. Dois anos depois, Mayer e col. (95), mostraram que a presença de distorção da artéria pulmonar aumentou a mortalidade. Fontan e col. (96) em 1989, publicaram um estudo multicêntrico, numa série de 334 casos, que um dos mais importantes fatores de risco para morte ou para o procedimento de Fontan ser desfeito *(takedown),* foi a dimensão das artérias pulmonares direita e esquerda, mensuradas pelo índice de McGoon. Tatum e col. (97), mostraram que o crescimento das artérias pulmonares não coincidem com o aumento no tamanho do corpo, seja após a cirurgia de Glenn ou após a cirurgia de Fontan. Esta alteração no crescimento das artérias pode ser devido ao fluxo sanguíneo pulmonar inadequado e a falta de pulsatilidade em momento crítico do crescimento e desenvolvimento das artérias pulmonares. No entanto, especula-se que este pobre crescimento da artéria pulmonar, pode ser um fator que contribui para falha tardia do Fontan. Os autores afirmam, que esses resultados preliminares não justificam mudanças na prática corrente, mas reforçam a necessidade de um acompanhamento a longo prazo e, bem como a necessidade de estudos sobre o crescimento da artéria pulmonar após os vários procedimentos de Fontan modificados, especialmente quando realizados em pacientes muito jovens. Adachi e col. (98), avaliaram 2 grupos de pacientes previamente à cirurgia de Fontan, segundo o índice de Nakata (maior e menor de 250 mm^2/m^2). Os pacientes, de ambos os grupos, haviam sido submetidos à cirurgia de Glenn, não havendo diferença entre eles quanto à capacidade funcional, nível sérico de BNP, mortalidade ou *takedown* do Fontan. Porém, houve redução do índice de Nakata

após o procedimento de Fontan em ambos os grupos. Sendo assim, os autores reforçam, que artérias pulmonares pequenas devem ser analisadas com cautela, porém não seria uma contra-indicação absoluta para o procedimento de Fontan.

Esta tendência de redução do tamanho das artérias pulmonares após o Fontan, poderá refletir um baixo fluxo sanguíneo não pulsátil para os pulmões e um menor débito cardíaco. Com base em nossos resultados e demais estudos referents ao tamanho das artérias pulmonares, concluímos que é muito importante avaliar esta variável no pré-operatório, bem como, manter o seguimento longitudinal a médio e longo prazo. Encontramos uma a redução de aproximadamente 50% do fluxo sanguíneo nas artérias pulmonares direita e esquerda no GF, quando comparado ao GC. Havendo ainda, correlações negativas desses fluxos com a idade na qual foi realizada a cirurgia de Fontan [APD (r=-0,436 p =0,029) e APE (r=-0,501 p=0,011)]. Estes dados reforçam o benefício em realizar a cirurgia de Fontan mais precocemente, conforme já foi demonstrado estudos prévios, sendo esta, uma tendência mais atual nos grandes centros(12, 13, 35, 99).

6.1.5. Dominância ventricular

A morfologia do ventrículo dominante e o tipo de técnica cirúrgica empregada também podem influenciar os resultados após a cirurgia de Fontan. Embora identificamos uma menor capacidade funcional nos pacientes com ventrículo direito dominante, comparados aos pacientes com ventrículo esquerdo ou biventricular, tal diferença não foi significativa [D: 1,37 (±0,17) vs E: 1,72 (±0,61) vs BIV: 1,63 (±0,27) L/min) p=0,450]. Nós poderíamos especular, que uma análise longitudinal e com um número maior de pacientes com estas mesmas características, poderia trazer resultados semelhantes aos encontrados em alguns outros estudos. Como exemplo, no estudo de

Giardini e col. (11), que demonstraram maior redução no VO_2 pico nos pacientes com ventrículo direito dominante, comparados àqueles com dominância ventricular esquerda (-3,7 vs -1,7 %/ano p=0,005). Ohuchi e col.(100) dividiram 105 pacientes em 3 grupos de acordo com a dominância ventricular: direita, esquerda ou biventricular e demonstraram *performance* física significativamente melhor no grupo de dominância ventricular esquerda comparados os demais. Assim como em nosso estudo, não foram incluídos na amostra de Ohuchi e col. (100) pacientes com SCEH. Quando comparamos os nossos resultados com os obtidos por Ohuchi e col. (100) de maneira global, nossos pacientes tiveram tempo de exercício superior aos deles [10,1 (±1,7) vs 6,1 (±1,6) min], bem como o VO_2 pico [29,3 (±6) vs 25,6 (±5) mL/kg/min]. Provavelmente, nossa amostra se encontrava clinicamente melhor comparado à estudada por eles. Nenhum de nossos pacientes faziam uso de antiarrítmicos e/ou diuréticos.

6.1.6. Técnica cirúrgica

Em relação à técnica cirúrgica empregada, Giannico e col.(101) foram os primeiros pesquisadores a apresentar os resultados de uma série de 193 pacientes com Fontan extracardíaco após 15 anos de seguimento. A sobrevida global, o estado funcional e o desempenho cardiopulmonar desses pacientes foram melhores do que os reportados em pacientes submetidos à cirurgia com o túnel lateral. E a incidência de óbitos tardios, obstruções da via cavopulmonar, re-intervenções e arritmias foram menores do que as relatadas em outros tipos de Fontan. Giardini e col.(11), demonstraram queda no VO_2 pico nos pacientes com Fontan atriopulmonar comparados aos pacientes com tubo extracardíaco (-3,3 vs -1,9 %/ano p=0,042). Em uma era mais contemporânea, Bossers e col. (102) realizaram uma análise transversal e multicêntrica, com 101 pacientes submetidos à cirurgia de Fontan, sendo 42 com a técnica do túnel lateral e 59 com tubo

extracardíaco. Os pacientes com túnel lateral tiveram capacidade física menos favorável a médio prazo, atingindo menores porcentagens do VO_2 predito e maiores valores de VE/VCO_2 slope, comparados aos tratados com tubo extracardíaco. Embora, as diferenças encontradas terem sido mínimas. Em nossa casuística, não encontramos diferença em nenhuma das variáveis estudadas em relação à técnica cirúrgica empregada. Vale ressaltar, que nossa amostra não incluiu nenhum paciente com a técnica clássica (Fontan atriopulmonar).

6.1.7. Capacidade funcional (teste de esforço cardiopulmonar)

Em relação à capacidade física, vários estudos demonstraram de maneira objetiva e consistente, a baixa capacidade funcional mensurada pelo VO_2 máximo (25-31, 103). Embora a média do VO_2 máximo apresentada nesses estudos esteja entre 60-65% do predito para gênero e idade, uma margem considerável de variação (19 a 112% do valor predito) foi demonstrada em uma análise multicêntrica, que avaliou a capacidade funcional durante as duas primeiras décadas de vida de uma larga coorte de pacientes após a cirurgia de Fontan. Embora tenham encontrado pacientes com capacidade funcional dentro do esperado para sexo e idade, 72% da população apresentava VO_2 pico abaixo do predito (30).

A média do VO_2 pico do GF demonstrado em nosso estudo, foi significativamente menor comparado ao GC, tanto em valores absolutos (L/min), quanto valores relativos ao peso corpóreo (mL/kg/min). A média da porcentagem atingida do VO_2 predito foi levemente superior a maioria dos estudos (70%), com uma menor variação (48 a 90%). Somente 16,6% dos nossos pacientes atingiram VO_2 pico acima de 85% do predito, demonstrando melhor performance física. Estes dados reforçam, resultados mais

homogêneos quando comparados aos resultados demonstrados no estudo de Paridon e col. (30), conforme citado anteriormente.

Harrison e col. (27) avaliaram a função cardiopulmonar de 30 pacientes com tempo médio de pós-operatório de 6,7 (±3,9) anos. A capacidade funcional reportada por eles, foi praticamente a metade do valor atingido pelos nossos pacientes [14,8 (±4,5) vs 29,3 (±6) mL/kg/min]. Uma explicação para estes valores inferiores, pode ser, devido à idade média no momento da cirurgia, superior a nossa [20 (±8,7) vs 8 (±3) anos], igualmente pela técnica cirúrgica empregada por eles (Fontan atriopulmonar). Apesar do tempo de seguimento pós-operatório dos nossos pacientes ter sido superior ao deles 12 (±5,6) anos, nossos pacientes foram operados numa era mais contemporânea, usufruindo das melhorias na técnica cirúrgica.

Diller e col. (32) em um elegante estudo, demonstraram que pacientes com doença cardíaca congênita, mesmo quando estáveis clinicamente apresentam reduzida capacidade funcional, semelhante aos pacientes adultos, com insuficiência cardíaca por doença adquirida. Nossos achados vão de encontro a esta informação, muito embora, neste estudo, os pesquisadores tenham incluído diferentes cardiopatias congênitas. Eles afirmam que pacientes assintomáticos exibem uma redução de 42% na capacidade funcional quando comparados à indivíduos saudáveis. Encontramos uma diferença de 30% na capacidade funcional em relação ao grupo controle, em 100% dos pacientes da nossa amostra, mesmo que assintomáticos.

Uma vez identificados os sinais de comprometimento, mesmo que incipientes, os seguimentos com avaliações longitudinais passam a ser fundamentais. Fernandes e col. (31), Giardini e col. (104) Ovroutski e col.(14), demonstraram através de análises de testes cardiopulmonares seriados, um declínio na capacidade funcional com o passar dos anos após a cirurgia de Fontan. No estudo de Fernandes e col. (31), um declínio

mais acentuado foi visto em crianças mais velhas e adolescentes, enquanto que nos pacientes adultos, essa queda foi gradual. No entanto, Ovroutski e col. (14), demostraram uma queda progressiva do VO_2 máximo em todos os pacientes submetidos à cirurgia de Fontan, independente da idade. O tempo de intervalo entre o primeiro e o segundo teste nos estudos citados anteriormente foi entre 3 e 4 anos. Giardini e col.(11), realizaram testes sequenciais com intervalo mais prolongado entre os exames (9 anos)e, demonstraram um decréscimo do VO_2 pico de -2,6% a cada ano de seguimento.

Medidas objetivas da *performance* física auxiliam na identificação de sinais de alerta de uma condição subótima da circulação de Fontan, num seguimento de médio e a longo prazo e para tomada de decisões. A avaliação cardiorrespiratória, através do teste ergoespirométrico, é fundamental e muito recomendada pelas diretrizes mais atuais, para o tratamento de doenças cardíacas congênitas e adquiridas (58, 105). Segundo estudo prévio, o teste pode ser utilizado como um preditor de hospitalização e morte em adolescentes e adultos com cardiopatia congênita (106).

6.1.8. Capacidade de deambulação (teste de caminhada de seis minutos)

Em contraste a este método complexo, que é o TCP, o TC6min é um método simples, seguro, de fácil utilização e, custo efetivo, podendo ser utilizado como uma alternativa para avaliação da capacidade funcional, principalmente onde não se dispõe desse recurso mais sofisticado (76). Estudos demonstraram sua aplicabilidade em pacientes com doenças cardíacas adquiridas, pneumopatias, ou nas cardiopatias congênitas de um modo geral (107-114), contudo, o papel do TC6min em pacientes jovens e adultos com circulação de Fontan foi pouco explorado. Alguns estudos incluíram o TC6min na avaliação de intervenções terapêuticas, como nos casos dos vasodilatadores pulmonares (115).

O TC6min pode ser útil para avaliação e seguimento da capacidade funcional durante programas de reabilitação. Moalla e col.(112) utilizaram o TC6min como uma das ferramentas para avaliação da capacidade funcional antes e após um programa de treinamento físico em pacientes portadores de cardiopatias congênitas. Concluíram, que o TC6min pode ser utilizado para avaliar esta população, tendo demonstrado forte correlação da distância percorrida no teste, com o VO_2 pico alcançado no TCP.

É importante que os valores alcançados nos testes sejam comparados com valores de referência adequados. Há diferentes fórmulas para calcular o valor predito, baseadas tanto em características físicas e demográficas, quanto em gênero, idade, peso, altura e raça. É importante que a fórmula de referência escolhida, contemple o máximo de características da população em questão (116-122). Os valores de referência no presente estudo foram calculados segundo equação proposta por Labadessa (123) para população brasileira.

O desempenho funcional encontrado em nossos pacientes foi muito satisfatório, apesar de apresentarem diferenças na distância percorrida comparadas a do GC. Independente da classificação do nível de atividade física que estes pacientes se encontravam (sedentário, insuficiente ativo ou ativo), o desempenho no teste foi semelhante, demonstrando que todos os pacientes estavam em plena condição física para realizarem as atividades do cotidiano.

Em nossas análises também foram encontradas correlações entre a distância percorrida no TC6min e variáveis importantes do TCP, como o VO_2 pico, o Pulso de O_2, o $VE/VCO_{2\ slope}$ e a VE máxima, reforçando a equivalência entre ambos os testes na avaliação da capacidade funcional. Este achado favorece a utilização do TC6min para avaliação e seguimento de pacientes com circulação de Fontan.

6.2. Sob o ponto de vista do sistema pulmonar

A Função pulmonar em pacientes após a cirurgia de Fontan, na maioria das vezes, encontra-se anormal. Realizar testes completos de função pulmonar, entender os resultados e, identificar precocemente os fatores que determinam a limitação ventilatória ao exercício, é essencial para resolver e / ou prevenir problemas relacionados.

6.2.1. Volumes e capacidades pulmonares

Assim como Fredriksen e col.(51), nosso estudo demonstrou redução na CVF e no VEF_1, tal como uma alta incidência de padrão ventilatório restritivo (53%). Em contrapartida, quando comparamos a média da VO_2 pico alcançada pelos nossos pacientes, observamos o dobro da média demonstrada por eles [29.9 (±6.1) vs 15.9(±4) mL/kg/min]. Uma explicação para este resultado seria que, nossos pacientes foram submetidos à cirurgia de Fontan mais jovens e, numa era contemporânea da cirurgia de Fontan (túnel lateral e tubo extracardíaco). Giannico e col.(101) identificaram, em sua análise, um número menor de pacientes com padrão ventilatório restritivo (28%), todavia associaram cirurgias cardiotorácicas prévias ao procedimento de Fontan, como uma possível causa deste comprometimento. Em nossa análise, encontramos redução nos valores de VEF_1, VVM e CI no grupo de pacientes, submetidos a toracotomia e/ou esternotomia prévias ao procedimento de Fontan. Associado a isto, um menor desempenho no TCP foi verificado neste subgrupo de pacientes. Matthews e col.(50) , encontraram uma correlação negativa entre o número de toracotomias prévias e a CVF. Encontramos, também, uma correlação negativa da CVF com o número total de cirurgias realizadas, porém sem significância estatística ($r = - 0,299$ e $p=0,109$). Mas

quando comparamos função pulmonar e /ou capacidade funcional entre os pacientes submetidos à cirurgia de Blalock Taussing [15 pacientes (50%)] ou bandagem da artéria pulmonar [5 pacientes (17%)] previamente à cirurgia de Fontan, não encontramos diferenças entre as variáveis.

Opotowsky e col. (52), contribuíram para confirmar que mecanismos não-cardíacos, como um pulmão anormal, estão envolvidos na diminuição da capacidade funcional desta população. Num estudo multicêntrico, eles analisaram os dados de espirometria e teste de esforço cardiopulmonar de 260 pacientes com idades entre 6 e 18 anos e, encontraram valores de FVC abaixo normal em quase metade dos pacientes e, uma forte correlação entre FVC e VO_2 pico, assim como encontrado em nosso estudo ($r=0,836$ e $p<0,001$).

6.2.2. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO)

Alteração na DLCO também foi identificada em nossa população e descrita em estudos prévios (50, 53, 124). A etiologia deste comprometimento pode estar relacionada a uma circulação anormal nos pulmões. A ausência do fluxo sanguíneo pulsátil para os pulmões acarreta alterações no leito vascular pulmonar, como o espessamento da membrana alvéolo capilar e microembolias recorrentes (125, 126), que potencialmente alteram a DLCO.

Em nossa amostra, 25 pacientes (83%) apresentaram DLCO reduzida (≤ 70% do predito) associada a baixa capacidade funcional. Estes achados corroboram com o estudo de Larsson e col. (53), que avaliaram a função pulmonar e a capacidade funcional em uma amostra de pacientes com idade e tempo de seguimento pós-operatório muito semelhante a nossa.

6.2.3. Força muscular respiratória

Além das alterações nos volumes e capacidades pulmonares, pode também ocorrer, em pacientes com doença cardíaca congênita, uma deficiência dos músculos respiratórios (127). Muitas vezes, esta deficiência não é reconhecida, pois os sinais e sintomas são inespecíficos e, a avaliação da força muscular respiratória não faz parte da rotina clínica. A Pimáx e a PIN foram dois métodos não invasivos, de fácil aplicação, que possibilitou identificar redução de força da musculatura respiratória no GF. Em concordância ao estudo de Greutmann e col. (127), nós também encontramos uma correlação positiva entre a força muscular inspiratória (Pimáx e PIN) e a contração voluntária máxima do membro superior lado não dominante, avaliada pelo *Handgrip* [Pimáx ($r = 0,366$ e $p = 0,005$) e PIN ($r = 0,496$ e $p<0,001$)]. Tanto as medidas de força da musculatura respiratória, quanto da musculatura periférica (avaliada no membro superior e inferior do hemicorpo não dominante) se correlacionaram com o VO_2 pico em nosso estudo, diferente do demonstrado por Greutmann e col.(127), que encontraram correlação apenas entre a força da musculatura respiratória com a capacidade funcional.

Dentro dessa análise fisiológica da circulação de Fontan, nossos dados demonstraram que a função pulmonar teve um papel de destaque, principalmente quando relacionada com a capacidade física. Embora todo esse processo fisiopatológico é desencadeado centralmente pela falta do fluxo sanguíneo pulsátil para os pulmões, ocorrem ainda, alterações no sistema respiratório, como a redução dos volumes e das capacidades pulmonares, mostrando uma forte influência na tolerância ao exercício dessa população.

6.3. Sob o ponto de vista do sistema periférico

6.3.1. Atividade nervosa simpática

Sabe-se que, um dos mecanismos responsáveis por aumentar a resistência vascular sistêmica é o aumento da atividade nervosa simpática e a presença de disfunção endotelial (128-130).

A hiperativação simpática é característica marcante na insuficiência cardíaca (45). No início da doença, a estimulação adrenérgica ocorre como uma resposta adaptativa, entretanto, a longo prazo, esta condição passa a ser deletéria. Barreto e col.(131) demonstraram que a intensidade da ANSM foi um preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com FEVE < 45% (>54 disparos/min).

Na circulação de Fontan, o aumento da ANSM também faz parte dos mecanismos adaptativos necessários para redistribuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais, em decorrência do baixo débito cardíaco.

Segundo experimentos de Krishan e col. (132) e Lambert e col.(43), pacientes com circulação de Fontan apresentam maior tolerância ao ortostatismo, mesmo sem o ventrículo subpulmonar, em razão do aumento da resistência vascular sistêmica. Isto faz parte de um dos principais mecanismos adaptativos, responsáveis por manter o retorno venoso nesses pacientes enquanto estão em pé. Porém, a ANSM aumentada, a presença de disfunção endotelial e o enrigecimento arterial, conforme demonstrados nestes estudos, são achados preocupantes, pois são comparáveis com os fatores de mau prognóstico na insuficiência cardíaca. Não obstante, não podemos especular que os pacientes com circulação de Fontan sofrerão as mesmas consequências como os pacientes com insuficiência cardíaca, em razão destas modificações, dado que muitas alterações já estão presente, sem acarretar problemas clínicos relevantes.

Há poucos estudos que tratam sobre a atividade nervosa simpática muscular e, a repercussão na capacidade funcional nesses pacientes. Enquanto que, na insuficiência cardíaca, a ativação simpática é bem documentada e associada a eventos cardiovasculares (130). Na população de Fontan esse papel não foi totalmente elucidado.

Em concordância aos achados de Lambert e col.(43), encontramos um aumento da ANSM no GF comparado ao GC. Esta diferença ocorreu apenas na análise, feita em disparos/minutos, contudo, quando comparamos o número de disparos a cada 100 bpm, não encontramos diferença entre os grupos. Isto ocorreu, pois o GC apresentava valores mais baixos de frequência cardíaca em relação ao GF. Diferente do que imaginávamos não encontramos correlação desse marcador com a capacidade funcional, nem com o tempo de seguimento pós-operatório e/ou idade na cirurgia. Uma explicação para este fato, seria que apesar do aumento significativo da ANSM nestes pacientes, o número de disparos/min foi bem menor do que os valores relacionados ao mau prognóstico, descritos em estudos com pacientes de insuficiência cardíaca. Poderíamos pensar na hipótese de que valores mais elevados poderiam ser encontrados em pacientes com disfunção ventricular e/ou falha na circulação de Fontan e apresentarem correlação com a capacidade funcional.

6.3.2. Catecolaminas

Outro marcador de aumento da resistência vascular periférica é o aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas, em resposta adaptativa ao baixo débito cardíaco nesta população. Em nosso estudo, os níveis plasmáticos de norepinefrina foram significativamente maiores no GF quando comparados ao GC, todavia não encontramos correlação com a capacidade funcional como suspeitávamos ($r = -0,036$ e $p=0,849$).

Diferentemente do demonstrado por nós, Ohuchi col. (70), encontraram diferença significativa apenas com o grupo de pacientes sintomáticos. Muito embora, a idade na cirurgia e o tempo de pós-operatório foram semelhantes em ambos os estudos. Nossos dados, corroboram com os achados de Inai e col(71), que também descreveram aumento significativo dos níveis de norepinefrina no GF comparados ao GC [380 (±30) vs 171 (±26) $p<0,01$], não havendo correlação com o VO_2 pico ($r=0,059$ e $p=0,705$). Por outro lado, diferentemente de nossos achados, eles encontraram correlação significativa com a FEVE. Outro achado interessante descrito por esses pesquisadores, foi que pacientes com níveis elevados de norepinefrina (>0,38mg/mL) combinados com VO2 pico < 20,8 mL/kg/min apresentaram menor sobrevida livre de eventos.

Esses dados reforçam a hipótese, que a ativação simpática está presente precocemente após a cirurgia de Fontan, como mecanismo adaptativo, porém com o passar do tempo, associada à componentes de piora da função cardíaca, podem comprometer a capacidade física e o prognóstico dessa população.

6.3.3. Fluxo sanguíneo muscular

A determinação do FSM, através da pletismografia de oclusão venosa, pode ser considerado um método indireto de se avaliar atividade simpática. Foi demonstrado, em estudo com pacientes portadores de insuficiência cardíaca adquirida, que o FSM tem implicações clínicas, ou seja, pacientes com valores de fluxo sanguíneo menor que 1,87 mL/min/100mL tiveram taxa de mortalidade próxima a 50% em um ano.

Em concordância a vários estudos com a população de Fontan, encontramos uma redução importante do FSM no GF, bem como da CVA comparado ao GC. Embora os métodos de avaliação desses estudos tenham sido diferentes, a redução da complacência vascular periférica, comprovadamente compromete a circulação muscular, podendo

correlacionar-se com a capacidade funcional (43, 46, 132-136).

Apesar da importante redução do FSM e da CVA encontrada em nossa população, com valores inferiores aos de mau prognóstico na insuficiência adquirida, não houve correlação com a capacidade funcional e/ou características clínicas e cirúrgicas. Por outro lado, encontramos uma correlação positiva entre a CVA e o pico da PCr mensurado no músculo periférico (r=0,405 e p = 0,026). Esta associação requer mais investigação, para que possamos entender melhor o mecanismo de causa e efeito, pois quanto menor o FSM, menor será o metabolismo energético muscular, a quantidade e qualidade do músculo esquelético.

6.3.4. Musculatura esquelética: volume, força e metabolismo

O músculo esquelético e o movimento articular estão relacionados com o desempenho muscular, o qual aumenta, proporcionalmente, com o aumento da área seccional transversa das fibras musculares. A força muscular é determinada pela AST, pelo número e pelo tipo de fibras musculares. A forma e o tamanho do músculo varia de acordo com seu uso. Por exemplo, as fibras musculares são engrossadas com o treinamento, da mesma forma, a massa muscular diminui com o desuso (137-139).

Estudos demonstraram diferenças na composição de fibras musculares, força muscular e aptidão física entre homens e mulheres saudáveis (140-142).

A biópsia muscular é considerada o método “padrão-ouro” para avaliação da função muscular, porém é invasiva, difícil tecnicamente e, nada prática para estudos longitudinais e medidas dinâmicas durante o exercício (143). Apesar do desenho de nosso estudo ter sido uma avaliação transversal em condição de repouso, optamos por utilizar métodos não invasivos para a avaliação muscular.

Atualmente, a ^{31}P-ERM tem sido amplamente aceita, como um método "padrão-ouro" para medições não invasivas do metabolismo oxidativo muscular. A análise das alterações nas concentrações de compostos fosforilados e pH intracelular durante os protocolos de repouso-exercício-recuperação, tem proporcionado um avanço significativo na compreensão dos mecanismos subjacentes de produção de energia muscular (144-147).

A musculatura esquelética desempenha um importante papel na capacidade física, tanto em indivíduos saudáveis, como em determinadas patologias. Anormalidades na musculatura esquelética contribuem para intolerância ao exercício. Isto tem sido bem documentado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia adquirida (148-154).

Na população de Fontan, a bomba muscular periférica desempenha um papel fundamental no enchimento ventricular devido à ausência do ventrículo subpulmonar, influenciando diretamente o débito cardíaco e a capacidade física (155).

Anomalidades musculoesqueléticas foram demonstradas em alguns estudos com a população de Fontan. Brassard e col. (156) observaram uma excessiva contribuição dos ergorreceptores para controle da pressão sanguínea durante o exercício físico, semelhante ao que ocorre na insuficiência cardíaca. Greutmann e col. (127), identificaram fraqueza muscular periférica e respiratória e, encontraram associação destas anormalidades com a capacidade funcional. Inai e col. (133), encontraram uma capacidade atenuada dos músculos esqueléticos em manter a saturação de oxigênio após exercício. E mais recentemente, Cordina e col. (47), mesmo com uma pequena amostra, demonstraram redução da massa muscular, associada à anormalidades intrínsecas no metabolismo muscular.

Nossos dados corroboram com esses estudos, onde demonstramos redução importante do volume da musculatura da coxa e da força muscular periférica no GF comparado ao GC, bem como, uma associação destas anormalidades com a capacidade funcional. Somado a isto, a amplitude do pico da PCr foi menor e o pH intracelular discretamente maior no GF comparados ao GC. Entretanto, não identificamos diferença no pico do Pi e das moléculas de ATP, assim como na relação da PCr com o Pi, entre ambos os grupos. Possivelmente, se a avaliação por ^{31}P-ERM tivesse sido realizada após esforço físico, outras alterações no metabolismo oxidativo muscular teriam sido observadas nesta população, pois esses pacientes apresentam baixo FSM, que ficou evidenciado pelo exame de plestismografia de oclusão venosa. Esta condição, conforme discutida anteriormente, reduz a capacidade aeróbica muscular, aumentando o risco de redução da massa muscular esquelética, comprometendo as vias oxidativas para produção de energia durante o exercício muscular.

Outra correlação importante encontrada neste estudo, que contribuiu para confirmar as anormalidade acima descritas, foi a forte correlação entre a AST da musculatura da coxa e o pulso máximo de oxigênio ($r=0,876$ e $p<0,001$). Este achado corrobora com o estudo de Costa e col. (152), que avaliaram o papel da massa muscular esquelética sobre variáveis ventilatórias e hemodinâmicas ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca, e demonstraram que, valores reduzidos do pulso de oxigênio durante o esforço podem causar alterações na massa muscular com elevação da diferença arteriovenosa de oxigênio.

Li e col. (157) realizaram ^{31}P-ERM do quadríceps femoral em homens e mulheres saudáveis e encontraram maior capacidade oxidativa no grupo masculino, demonstrada pela relação PCr/Pi, a qual é considerada um marcador sensível da reserva de energia muscular e capacidade oxidativa. Não encontramos diferença entre os grupos neste

marcador, porém encontramos uma correlação positiva com a distância percorrida no TC6min (r=0,432 e p=0,017) e o VO_2 pico, podendo, por sua vez, especular que houve uma tendência (r=0,351 e p =0,057).

Os valores que encontramos na ^{31}P-ERM, foram semelhantes aos descritos por Miall-Allen e col.(49) em um estudo com diferentes cardiopatias congênitas.

Quando analisamos as AST considerando o gênero, identificamos que o GF-masculino apresentava AST semelhante ao GC-feminino. Embora houvesse diferença no IMC entre os grupos, todos os valores encontravam-se dentro dos limites de normalidade e todos os pacientes do GF apresentavam-se hígidos, sem qualquer sinal de caquexia cardíaca.

Outro método importante para avaliação da composição corpórea, capaz de quantificar a gordura, o músculo e o conteúdo mineral ósseo é a densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia (DEXA). Avitabile e col.(48), que estudaram e correlacionaram a massa magra do membro inferior com a capacidade de exercício em crianças e adultos jovens com fisiologia de Fontan, e encontraram menor estatura e déficits significativos de massa magra, em comparação aos seus pares saudáveis. Este déficit musculoesquelético foi associado à dificiência de vitamina D e à baixa capacidade funcional.

Por fim, existem métodos bastante eficazes de avaliar a composição corpórea. A redução de massa magra, alterações no metabolismo oxidativo presente nesses pacientes poderiam ser corrigidos com a atividade física regular.

6.4. Sob o ponto de vista da qualidade de vida

Apesar do complexo manuseio clínico/cirúrgico, que envolve os pacientes com ventrículo único funcional e todos os riscos de complicações, inerentes a esta mudança

na fisiologia cardiovascular, é crescente o número de indivíduos atingindo a idade adulta com possibilidades de uma vida produtiva.

É fundamental que os profissionais envolvidos no cuidado desses pacientes, tenham conhecimento das limitações psicossociais, além das físicas. Lembrando, que a definição de saúde, segundo a Organização Mundial de Saúde, é o estado mais completo de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de enfermidade (158).

Avaliar e acompanhar a qualidade de vida desses pacientes é tão importante quanto prevenir e/ou tratar complicações clínicas.

Quando avaliamos a qualidade de vida em nosso estudo, observamos que a percepção do GF em relação aos domínios capacidade funcional e limitação por aspectos físicos foi pior, quando comparados ao GC. No entanto, quando questionados sobre dor, estado geral da saúde, vitalidade, limitação por aspectos sociais e emocionais, bem como a saúde mental, ambos os grupos relataram as mesmas percepções. De uma maneira geral, analisando o grupo como um todo, apesar das limitações físicas extraídas pelo SF-36 e, alterações observadas nos testes funcionais, o fato desses pacientes encontrarem-se estáveis clinicamente, sem complicações, permitiu aos mesmos uma vida muito próxima à de seus pares saudáveis. Por outro lado, a importância de avaliações seriadas incluindo a qualidade de vida, juntamente com provas funcionais, ajudarão a identificar problemas precocemente e a buscar estratégias de tratamento.

Nossos achados vão de encontro aos demonstrados no estudo de Uzark e col. (159) que também encontraram menor capacidade física e psicossocial em adolescentes e adultos com circulação de Fontan comparados aos indivíduos saudáveis. Estes autores, utilizaram o SF-36 em 153 pacientes com idade acima de 19 anos e o PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) em 255 pacientes com idade entre 13 e 18 anos. Eles

demonstraram, uma correlação entre os escores do SF-36 e do PedsQL, principalmente entre os escores de capacidade física. E também descreveram, menor capacidade funcional e maior barreira ao tratamento nos pacientes mais velhos. Nossa amostra, foi composta por 15 pacientes com idade acima de 19 anos e, quando comparamos este subgrupo, encontramos diferença apenas nos escores do domínio limitação por aspectos emocionais. Os adolescentes apresentaram melhores escores comparados aos adultos [100 (67-100) vs 33 (0-100) p=0,008]. Um outro achado interessante foi uma significativa associação da saúde psicossocial com a renda familiar. Isto não foi avaliado em nosso estudo, talvez esse tipo de informação pudesse também estar associado aos baixos escores emocionais da nossa população, acima de 19 anos de idade.

Bordin e col. (21) avaliaram 39 questionários (SF-36) de pacientes com idade entre 18 e 48 anos de idade e com tempo médio de 25 anos, após a cirurgia de Fontan. Os escores encontrados foram muito semelhantes aos encontrados em nosso grupo de pacientes com idade acima de 19 anos, exceto no domínio limitação por aspectos emocionais. Nossos pacientes apresentaram piores escores neste domínio comparados aos descritos por Bordin e col. [38 (±43) vs 82 (±28)].

Novamente, quando comparamos nossos dados, com os descritos por Müller e col.(160), que também utilizaram o SF-36 em 57 pacientes após a cirurgia de Fontan com idades entre 14 a 52 anos, os escores foram semelhantes em todos os domínios, exceto no domínio emocional (33 vs 100).

A saúde emocional comprometida em nossa amostra de pacientes mais velhos, pode estar relacionada a problemas sociais e econômicos, bem como dificuldades de inserção social. Vivemos em um país de grande desigualdade sócio cultural e com

problemas econômicos. Avaliações mais direcionadas, com instrumentos específicos, poderiam contribuir para explicar esses resultados.

6.5. Comentários finais

Na fisiologia univentricular, a falta do ventrículo subpulmonar e ausência de fluxo sanguíneo pulsátil para os pulmões, alteram a complacência arterial pulmonar, diminui a capacitância sanguínea dos pulmões e consequentemente, reduz o enchimento ventricular. Esta mudança circulatória, causa nesses pacientes, mesmo quando estáveis clinicamente e, com função sistólica do ventrículo dominante preservada, uma condição crônica de débito cardíaco subótimo (24, 161).

Numa fase inicial, mecanismos adaptativos, como o aumento da resistência vascular sistêmica e redução do fluxo sanguíneo periférico, priorizando órgãos vitais, podem ser benéficos, porém a médio e longo prazo, esta condição pode tornar-se patológica (46, 162-164).

Os achados deste estudo confirmam as hipóteses que, as causas da baixa capacidade física em pacientes com fisiologia univentricular submetidos à cirurgia de Fontan são multifatoriais.

Componentes pulmonares, musculares e anatômicos, relacionados às artérias pulmonares foram os mais fortes preditores de baixa capacidade física nesta população,.

Apesar da redução importante do fluxo sanguíneo periférico e aumento da atividade nervosa simpática muscular, estes fatores não foram preditores de baixa capacidade funcional.

Avaliações padronizadas e longitudinais, dos principais marcadores de mau prognóstico devem compor o seguimento desses pacientes. A identificação precoce de

qualquer tipo de comprometimento, contribuirá na criação de estratégias de prevenção e ou tratamento de complicações mais graves e irreversíveis nesta população.

A principal informação obtida neste estudo, foi que, mesmo pacientes estáveis clinicamente, com adequada função ventricular e, livres de complicações após a cirurgia de Fontan, apresentaram comprometimento nos sistemas cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético. O fato de termos realizado uma seleção dos pacientes bem criteriosa, conseguimos eliminar o maior número possível de fatores de confusão, o que nos possibilitou, a caracterização de um grupo de pacientes saudáveis com circulação de Fontan. Isso poderá ser muito útil para pesquisas futuras com pacientes clinicamente doentes.

7. CONCLUSÕES

Concluímos que a função pulmonar, o controle neurovascular e a capacidade funcional de pacientes com ventrículo único funcional, clinicamente estáveis, encontram-se comprometidos quando comparados com indivíduos saudáveis.

O menor diâmetro da artéria pulmonar esquerda, a capacidade vital forçada diminuída, a capacidade de difusão do monóxido de carbono comprometida e a área seccional transversa da musculatura da coxa reduzida foram os preditores de baixa capacidade funcional na população estudada.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1 - Questionário de qualidade de vida – SF-36

QUESTIONÁRIO GENÉRICO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA – SF-36

Data da Avaliação: ___/____/_____

INSTRUÇÕES: ESTA PESQUISA QUESTIONA SOBRE SUA SAÚDE. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. em geral, você diria que sua saúde é: (circule um)

Excelente	1
Muito boa	2
Boa	3
Ruim	4
Muito ruim	5

2. comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora? (circule um)

Muito melhor agora do que a um ano atrás.....	1
Um pouco melhor agora do que a um ano atrás.....	2
Quase a mesma de um ano atrás.....	3
Um pouco pior agora do que há um ano atrás.....	4
Muito pior agora do que há um ano atrás.....	5

3. os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule uma em cada linha)

Atividades	Sim dificulta muito	Sim dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como: correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curva-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade física diária regular, como conseqüência de sua saúde física?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitada no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex.: necessitou de um esforço extra?)	1	2

5. durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade física diária regular, como conseqüência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso?)

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer atividade com tanto cuidado com geralmente faz?	1	2

6. durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interfiram nas suas atividades sociais normais, em relação à sua família, vizinhos , amigos ou em grupo?

(circule um)

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante.....	4
Extremamente	5

7. Quanta dor no seu corpo voce teve durante as últimas 4 semanas?

(circule um)

Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada.....	4
Grave	5
Muito grave	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanta dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule um)

De maneira alguma.....	1
Um pouco	2
Moderamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

9. Estas questões sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para casa questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas 4 semanas.
(circule uma em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e. quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes etc)?
(circule um)

Todo tempo	1
A maior parte do tempo	2
Alguma parte do tempo	3
Uma pequena parte do tempo	4
Nenhuma parte do tempo	5

11. Quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?
(circule uma em cada linha)

	Definitiva-mente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva-mente falsa
a. eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que outras pessoas	1	2	3	4	5
b. eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

8.2. Anexo 2 - Questionário internacional de atividade física

IPAQ – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome:_____ Sexo: F( ) M ( )

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividades física na última semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder ás perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1ª. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, para ir de um lugar para o outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por semana ( ) Nenhum

1b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas:_____ minutos:_____

2ª. Em quantos dias da última semana você realizou atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, como pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (por favor não inclua caminhada) ?

Dias _____ por semana ( ) Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas:_____ minutos_____

3ª. Em quantos dias da última semana você realizou atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cuidar do jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar muito sua respiração ou batimentos do coração?

Dias _____ por semana ( ) Nenhum

3b. Nos dias em que você fez atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas:_____ minutos:_____

8.3. Anexo 3 - Formulário para teste de caminhada de seis minutos

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS				
NOME:				
DATA DO TESTE:		PRÉ [ ]		PÓS [ ]
PESO:	IDADE:	SEXO:	ALTURA:	IMC:
MEDICAÇÕES EM USO:				

PARÂMETROS OBTIDOS DURANTE O TESTE	REPOUSO	POS-TESTE	APOS 2 MIN	APOS 5 MIN
FC				
PA				
FR				
SAT O2				
BORG				
NECESSITOU PARAR ( ) sim ( ) não QUANTAS VEZES:				
TEMPO TOTAL PARADO:				
DISTÂNCIA PERCORRIDA:				

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.

2. Pinto Junior V, Rodrigues L, Muniz C. Reflexões sobre a formulação de política de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil. Rev Bras Cir Cardiovascular; 2009;24(1):73-80.

3. Caneo LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. A reflection on the performance of pediatric cardiac surgery in the State of São Paulo. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27(3):457-62.

4. Fontan F, Baudet E. Surgical Repair of Tricuspid Atresia. Thorax. 1971;26(3):240-8.

5. Kreutzer GO, Schlichter AJ, Kreutzer C. The Fontan/Kreutzer procedure at 40: an operation for the correction of tricuspid atresia. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2010;13(1):84-90.

6. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, Palma CD, Laura JP. Operation for correction of tricuspid atresia. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1973;66(4):613-21.

7. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96(5):682-95.

8. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior Vena-Cava Pulmonary-Artery Extracardiac Conduit - A New Form of Right Heart Bypass. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1990;100(2):228-32.

9. Ono M, Kasnar-Samprec J, Hager A, Cleuziou J, Burri M, Langenbach C, et al. Clinical outcome following total cavopulmonary connection: a 20-year single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;1-10.

10. Bridges ND, Mayer JE, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. Circulation. 1992;86(6):1762-9.

11. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. Ann Thorac Surg. 2008;85(3):818-21.

12. Klimes K, Ovroutski S, Abdul-Khaliq H, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Kuehne T, et al. Exercise capacity reflects ventricular function in patients having the Fontan circulation. Cardiol Young. 2009;19(4):340-5.

13. Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, et al. Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle. Ann Thorac Surg. 2009;87(2):555-60; discussion 60-1.

14. Ovroutski S, Ewert P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, et al. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(1):204-9.

15. Trojnarska O, Cieplucha A. Challenges of management and therapy in patients with a functionally single ventricle after Fontan operation. Cardiology Journal. 2011;18(2):119-27.

16. Lytrivi ID, Sfyridis PG, Papagiannis J, Kirvassilis G, Zavaropoulos P, Sarris GE. Impact of Age at Fontan Completion on Functional Status at Mid-Term Follow Up. Hellenic Journal of Cardiology. 2011;52(2):118-22.

17. Dick M, Fyler DC, Nadas AS. TTricuspid atresia - Clinical couse in 101 patients. American Journal of Cardiology. 1975;36(3):327-37.

18. Dabal RJ, Kirklin JK, Kukreja M, Brown RN, Cleveland DC, Eddins MC, et al. The modern Fontan operation shows no increase in mortality out to 20 years: a new paradigm. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(6):2517-23.

19. Nakano T, Kado H, Tatewaki H, Hinokiyama K, Oda S, Ushinohama H, et al. Results of extracardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients†. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;1-9.

20. Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, Shrader P, Gallagher D, et al. Survival data and predictors of functional outcome an average of 15 years after the Fontan procedure: the pediatric heart network Fontan cohort. Congenit Heart Dis. 2015;10(1):E30-42.

21. Bordin G, Padalino MA, Perentaler S, Castaldi B, Maschietto N, Michieli P, et al. Clinical Profile and Quality of Life of Adult Patients After the Fontan Procedure. Pediatr Cardiol. 2015;36(6):1261-9.

22. Pike NA, Evangelista LS, Doering LV, Eastwood J-A, Lewis AB, Child JS. Quality of Life, Health Status, and Depression Comparison Between Adolescents and Adults After the Fontan Procedure With Healthy Counterparts. Journal of Cardiovascular Nursing. 2012;27(6):539-46.

23. Caneo LF, Neirotti RA, Turquetto AL, Jatene MB. The Fontan Operation is Not the End of the Road. Arq Bras Cardiol. 2016;106(2):162-5.

24. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2010;10(3):428-33.

25. Goldberg DJ, Avitabile CM, McBride MG, Paridon SM. Exercise capacity in the Fontan circulation. Cardiology in the Young. 2013;23(6):824-30.

26. Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Heise CT, Staats BA. Exercise torelance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricleLE. Journal of the American College of Cardiology. 1986;7(5):1087-94.

27. Harrison DA, Liu P, Walters JE, Goodman JM, Siu SC, Webb GD, et al. Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. J Am Coll Cardiol. 1995;26(4):1016-21.

28. Durongpisitkul K, Driscoll DJ, Mahoney DW, Wollan PC, Mottram CD, Puga FJ, et al. Cardiorespiratory response to exercise after modified Fontan operation: determinants of performance. J Am Coll Cardiol. 1997;29(4):785-90.

29. Driscoll DJ, Durongpisitkul K. Exercise testing after the Fontan operation. Pediatr Cardiol. 1999;20(1):57-9.

30. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. J Am Coll Cardiol. 2008;52(2):99-107.

31. Fernandes SM, McElhinney DB, Khairy P, Graham DA, Landzberg MJ, Rhodes J. Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery. Pediatr Cardiol. 2010;31(2):175-80.

32. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. Circulation. 2005;112(6):828-35.

33. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.

34. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DeA, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.

35. Madan P, Stout KK, Fitzpatrick AL. Age at Fontan procedure impacts exercise performance in adolescents: Results from the Pediatric Heart Network Multicenter study. American Heart Journal. 2013;166(2):365-72.

36. Bolin EH, Maskatia SA, Tate AL, Petit CJ. Older Age at Completion of Fontan Procedure Is Associated with Improved Percentage of Predicted Maximum Oxygen Uptake. Tex Heart Inst J. 2015;42(4):333-40.

37. Lytrivi ID, Sfyridis PG, Papagiannis J, Kirvassilis G, Zavaropoulos P, Sarris GE. Impact of age at fontan completion on functional status at mid-term follow up. Hellenic J Cardiol. 2011;52(2):118-22.

38. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, Khairy P, Clair M, Rodriguez E, et al. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. Congenit Heart Dis. 2011;6(4):294-303.

39. Whitehead KK, Pekkan K, Kitajima HD, Paridon SM, Yoganathan AP, Fogel MA. Nonlinear power loss during exercise in single-ventricle patients after the Fontan: insights from computational fluid dynamics. Circulation. 2007;116(11 Suppl):I165-71.

40. Itatani K, Miyaji K, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, Ishii M. The lower limit of the pulmonary artery index for the extracardiac Fontan circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142(1):127-35.

41. Baek JS, Bae EJ, Kim GB, Kim WH, Lee JR, Kim YJ, et al. Pulmonary artery size and late functional outcome after Fontan operation. Ann Thorac Surg. 2011;91(4):1240-6.

42. Dasi LP, Krishnankuttyrema R, Kitajima HD, Pekkan K, Sundareswaran KS, Fogel M, et al. Fontan hemodynamics: importance of pulmonary artery diameter. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(3):560-4.

43. Lambert E, d'Udekem Y, Cheung M, Sari CI, Inman J, Ahimastos A, et al. Sympathetic and vascular dysfunction in adult patients with Fontan circulation. Int J Cardiol. 2013;167(4):1333-8.

44. Ohuchi H, Tasato H, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T. Responses of plasma norepinephrine and heart rate during exercise in patients after fontan operation and patients with residual right ventricular outflow tract obstruction after definitive reconstruction. Pediatric Cardiology. 1998;19(5):408-13.

45. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. Heart Fail Rev. 2008;13(1):51-60.

46. Goldstein BH, Golbus JR, Sandelin AM, Warnke N, Gooding L, King KK, et al. Usefulness of Peripheral Vascular Function to Predict Functional Health Status in Patients With Fontan Circulation. American Journal of Cardiology. 2011;108(3):428-34.

47. Cordina R, O'Meagher S, Gould H. Skeletal muscle abnormalities and exercise capacity in adults with a Fontan circulation (vol 99, pg 1530, 2013). Heart. 2013;99(23):1788-92.

48. Avitabile CM, Leonard MB, Zemel BS, Brodsky JL, Lee D, Dodds K, et al. Lean mass deficits, vitamin D status and exercise capacity in children and young adults after Fontan palliation. Heart. 2014;100(21):1702-7.

49. Miall-Allen VM, Kemp GJ, Rajagopalan B, Taylor DJ, Radda GK, Haworth SG. Magnetic resonance spectroscopy in congenital heart disease. Heart. 1996;75(6):614-9.

50. Matthews IL, Fredriksen PM, Bjornstad PG, Thaulow E, Gronn M. Reduced pulmonary function in circulation affects their exercise. Cardiology in the Young. 2006;16(3):261-7.

51. Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, Warsi MA, Liu P, Siu S, et al. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure. Heart. 2001;85(3):295-9.

52. Opotowsky AR, Landzberg MJ, Earing MG, Wu FM, Triedman JK, Casey A, et al. Abnormal spirometry after the Fontan procedure is common and associated with impaired aerobic capacity. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2014;307(1):H110-H7.

53. Larsson ES, Eriksson BO, Sixt R. Decreased lung function and exercise capacity in Fontan patients. A long-term follow-up. Scand Cardiovasc J. 2003;37(1):58-63.

54. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;88(4):610-9.

55. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(5):465-95; quiz 576-7.

56. Skinner JS, McLellan TM. The Transition from Aerobic to Anaerobic Metabolism. Research Quarterly for Exercise and Sport. 1980;51:234-48.

57. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performanceT. American Review of Respiratory Disease. 1984;129(2):S35-S40.

58. Takken T, Blank AC, Hulzebos EH, van Brussel M, Groen WG, Helders PJ. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: (contra)indications and interpretation. Netherlands Heart Journal. 2009;17(10):385-92.

59. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33(4):397-406.

60. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. J Bras Pneumol. 2007;33(5):527-35.

61. Mallozi M. Espirometria em crianças e adolescentes. J Penumologia1996. p. 105-64.

62. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. Braz J Med Biol Res. 1999;32(6):703-17.

63. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res. 1999;32(6):719-27.

64. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. Am Rev Respir Dis. 1981;123(2):185-9.

65. Saldanha de Araujo PR, Resqueti VR, Nascimento J, Jr., Carvalho LdA, Leal Cavalcanti AG, Silva VC, et al. Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. Jornal Brasileiro De Pneumologia. 2012;38(6):700-7.

66. Fagius J, Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. Clin Auton Res. 1993;3(3):201-5.

67. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FG, et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(4):822-9.

68. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280(3):H1286-92.

69. Nunes RA, Giampaoli V, de Freitas HF, da Costa Pereira A, Araújo F, Correia GF, et al. Exercise-induced muscle vasodilatation and treadmill exercise test responses in individuals without overt heart disease. Cardiology. 2014;127(1):38-44.

70. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Yamada O, Watanabe K, Yagihara T, et al. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. Circulation. 2004;110(17):2601-8.

71. Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M. Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. Am Heart J. 2005;150(3):588-94.

72. Anderson PAW, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure - A pediatric heart network multicenter study. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(2):85-98.

73. Niedner MF, Foley JL, Riffenburgh RH, Bichell DP, Peterson BM, Rodarte A. B-type natriuretic peptide: perioperative patterns in congenital heart disease. Congenit Heart Dis. 2010;5(3):243-55.

74. Trojnarska O, Gwizdala A, Katarzynski S, Katarzynska A, Oko-Sarnowska Z, Breborowicz P, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing and BNP levels in adult patients with single or systemic right ventricles. Archives of Medical Science. 2010;6(2):192-7.

75. Smith J, Goetze JP, Andersen CB, Vejlstrup N. Practical application of natriuretic peptides in paediatric cardiology. Cardiol Young. 2010;20(4):353-63.

76. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.

77. Kervio G, Ville NS, Leclercq C, Daubert JC, Carré F. [Use of the six-minute walk test in cardiology]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005;98(12):1219-24.

78. Labadessa IG, Arcuri JF, Sentanin AC, da Costa JN, Pessoa BV, Di Lorenzo VA. Should the 6-Minute Walk Test Be Compared When Conducted by 2 Different Assessors in Subjects With COPD? Respir Care. 2016;61(10):1323-30.

79. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. J Magn Reson. 1997;129(1):35-43.

80. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Brazilian-Portuguese version of the SF-36 A reliable and valid quality of life outcome measure. Rev Brasil Reumatol1999. p. 143-50.

81. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. Public Health Nutr. 2006;9(6):755-62.

82. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, D'Angeli I, D'Orazio S, Ventriglia F, et al. Quantitative assessment of systolic and diastolic ventricular function with tissue Doppler imaging after Fontan type of operation. Int J Cardiol. 2005;102(1):61-9.

83. Hershenson JA, Zaidi AN, Texter KM, Moiduddin N, Stefaniak CA, Hayes J, et al. Differences in Tissue Doppler Imaging Between Single Ventricles After the Fontan Operation and Normal Controls. American Journal of Cardiology. 2010;106(1):99-103.

84. Cheung YF, Penny DJ, Redington AN. Serial assessment of left ventricular diastolic function after Fontan procedure. Heart. 2000;83(4):420-4.

85. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. Pediatr Cardiol. 2004;25(4):341-6.

86. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):202-9.

87. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med. 2001;39(7):571-88.

88. Book WM, Hott BJ, McConnell M. B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure. Am J Cardiol. 2005;95(4):545-6.

89. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. Pediatr Cardiol. 2004;25(4):336-40.

90. Nir A, Luchner A, Rein AJJT. The natriuretic peptides as biomarkers for adults with congenital heart disease. Biomarkers in Medicine. 2012;6(6):827-37.

91. Larsson DA, Meurling CJ, Holmqvist F, Waktare JE, Thilén UJ. The diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptides in adults with a systemic morphologically right ventricle or Fontan-type circulation. Int J Cardiol. 2007;114(3):345-51.

92. Trojnarska O, Gwizdała A, Katarzyński S, Katarzyńska A, Szyszka A, Lanocha M, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. Cardiol J. 2009;16(2):133-41.

93. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2005;95(4):474-8.

94. Atz AM, Zak V, Breitbart RE, Colan SD, Pasquali SK, Hsu DT, et al. Factors Associated with Serum Brain Natriuretic Peptide Levels after the Fontan Procedure. Congenital Heart Disease. 2011;6(4):313-21.

95. Mayer JE, Helgason H, Jonas RA, Lang P, Vargas FJ, Cook N, et al. Extending the limits for modified Fontan procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. 1986;92(6):1021-8.

96. Fontan F, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, Blackstone EH, et al. The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989;98(5 Pt 1):711-9; discussion 9-24.

97. Tatum GH, Sigfússon G, Ettedgui JA, Myers JL, Cyran SE, Weber HS, et al. Pulmonary artery growth fails to match the increase in body surface area after the Fontan operation. Heart. 2006;92(4):511-4.

98. Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kobayashi J, et al. Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of Fontan operation. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;32(1):156-62.

99. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Hölscher K, Miera O, Peters B, et al. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. Ann Thorac Surg. 2009;87(3):826-31.

100. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, Miyazaki A, Takamuro M, Yamada O, et al. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. J Am Coll Cardiol. 2001;37(7):1967-74.

101. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, et al. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. J Am Coll Cardiol. 2006;47(10):2065-73.

102. Bossers SS, Helbing WA, Duppen N, Kuipers IM, Schokking M, Hazekamp MG, et al. Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(4):1490-7.

103. Ohuchi H. Cardiopulmonary response to exercise in patients with the Fontan circulation. Cardiol Young. 2005;15 Suppl 3:39-44.

104. Giardini A, Hager A. The effect of age at Fontan completion on long-term aerobic exercise capacity in Fontan patients. Ann Thorac Surg. 2010;89(2):675-6.

105. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122(2):191-225.

106. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. Eur Heart J. 2012;33(11):1386-96.

107. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA. 1993;270(14):1702-7.

108. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest. 1996;110(2):325-32.

109. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2001;88(9):987-93.

110. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. Respir Med. 2005;99(11):1431-9.

111. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. Respir Med. 2010;104(11):1588-607.

112. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. Int J Sports Med. 2005;26(9):756-62.

113. Kehmeier ES, Sommer MH, Galonska A, Zeus T, Verde P, Kelm M. Diagnostic value of the six-minute walk test (6MWT) in grown-up congenital heart disease (GUCH): Comparison with clinical status and functional exercise capacity. Int J Cardiol. 2016;203:90-7.

114. Feltez G, Coronel CC, Pellanda LC, Lukrafka JL. Exercise capacity in children and adolescents with corrected congenital heart disease. Pediatr Cardiol. 2015;36(5):1075-82.

115. Mori H, Park IS, Yamagishi H, Nakamura M, Ishikawa S, Takigiku K, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. Int J Cardiol. 2016;221:122-7.

116. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.

117. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. Eur Respir J. 1999;14(2):270-4.

118. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. J Cardiopulm Rehabil. 2001;21(2):87-93.

119. Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. Eur Respir J. 2008;31(3):571-8.

120. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. Braz J Med Biol Res. 2009;42(11):1080-5.

121. Andrianopoulos V, Holland AE, Singh SJ, Franssen FM, Pennings HJ, Michels AJ, et al. Six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Which reference equations should we use? Chron Respir Dis. 2015;12(2):111-9.

122. Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2011;37(5):576-83.

123. Labadessa IG. Valores de referência para o teste de caminhada de seis minutos em adultos brasileiros [dissertação]. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos; 2012.

124. Ohuchi H, Ohashi H, Takasugi H, Yamada O, Yagihara T, Echigo S. Restrictive ventilatory impairment and arterial oxygenation characterize rest and exercise ventilation in patients after Fontan operation. Pediatric Cardiology. 2004;25(5):513-21.

125. Lévy M, Danel C, Tamisier D, Vouhé P, Leca F. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;123(2):263-70.

126. Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, Kopf GS, Rosenfeld LE, Hellenbrand WE. Thromboembolic complications after Fontan operations. Circulation. 1995;92(9 Suppl):II287-93.

127. Greutmann M, Thao Lan L, Tobler D, Biaggi P, Oechslin EN, Silversides CK, et al. Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. Heart. 2011;97(14):1164-8.

128. Mahle WT, Todd K, Fyfe DA. Endothelial function following the Fontan operation. American Journal of Cardiology. 2003;91(10):1286-8.

129. Binotto MA, Maeda NY, Lopes AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. Cardiology in the Young. 2008;18(1):70-4.

130. Notarius CF, Millar PJ, Floras JS. Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. Appl Physiol Nutr Metab. 2015;40(11):1107-15.

131. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. Int J Cardiol. 2009;135(3):302-7.

132. Krishnan US, Taneja I, Gewitz M, Young R, Stewart J. Peripheral vascular adaptation and orthostatic tolerance in Fontan physiology. Circulation. 2009;120(18):1775-83.

133. Inai K, Saita Y, Takeda S, Nakazawa M, Kimura H. Skeletal muscle hemodynamics and endothelial function in patients after Fontan operation. American Journal of Cardiology. 2004;93(6):792-7.

134. Jin SM, Noh CI, Bae EJ, Choi JY, Yun YS. Impaired vascular function in patients with Fontan circulation. International Journal of Cardiology. 2007;120(2):221-6.

135. Tomkiewicz-Pajak L, Dziedzic-Oleksy H, Pajak J, Olszowska M, Kolcz J, Komar M, et al. Arterial stiffness in adult patients after Fontan procedure. Cardiovasc Ultrasound. 2014;12(15):1-6.

136. Goldstein BH, Urbina EM, Khoury PR, Gao Z, Amos MA, Mays WA, et al. Endothelial Function and Arterial Stiffness Relate to Functional Outcomes in Adolescent and Young Adult Fontan Survivors. J Am Heart Assoc. 2016;5(9):1-9.

137. Bousquet-Santos K, Vaisman M, Barreto ND, Cruz-Filho RA, Salvador BA, Frontera WR, et al. Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. Arch Phys Med Rehabil. 2006;87(8):1123-30.

138. Browning RC, Modica JR, Kram R, Goswami A. The effects of adding mass to the legs on the energetics and biomechanics of walking. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(3):515-25.

139. Nakai R, Azuma T, Sudo M, Urayama S, Takizawa O, Tsutsumi S. MRI analysis of structural changes in skeletal muscles and surrounding tissues following long-term walking exercise with training equipment. J Appl Physiol (1985). 2008;105(3):958-63.

140. Morrow JR, Hosler WW. Strength comparisons in untrained men and trained women athletes. Med Sci Sports Exerc. 1981;13(3):194-7.

141. Staron RS, Hagerman FC, Hikida RS, Murray TF, Hostler DP, Crill MT, et al. Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. J Histochem Cytochem. 2000;48(5):623-9.

142. Hostler D, Schwirian CI, Campos G, Toma K, Crill MT, Hagerman GR, et al. Skeletal muscle adaptations in elastic resistance-trained young men and women. Eur J Appl Physiol. 2001;86(2):112-8.

143. Sargeant AJ, de Haan A. Human muscle fatigue: the significance of muscle fibre type variability studied using a micro-dissection approach. J Physiol Pharmacol. 2006;57 Suppl 10:5-16.

144. Giannesini B, Cozzone PJ, Bendahan D. Non-invasive investigations of muscular fatigue: metabolic and electromyographic components. Biochimie. 2003;85(9):873-83.

145. Prompers JJ, Jeneson JA, Drost MR, Oomens CC, Strijkers GJ, Nicolay K. Dynamic MRS and MRI of skeletal muscle function and biomechanics. NMR Biomed. 2006;19(7):927-53.

146. Layec G, Bringard A, Le Fur Y, Vilmen C, Micallef JP, Perrey S, et al. Reproducibility assessment of metabolic variables characterizing muscle energetics in vivo: A 31P-MRS study. Magn Reson Med. 2009;62(4):840-54.

147. Wcisło B, Cichocka M, Urbanik A. Phosphorus Spectroscopy of Calf Muscles before and after Exercise. Pol J Radiol. 2014;79:328-32.

148. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation. 1992;85(4):1364-73.

149. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1993;21(5):1101-6.

150. Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S, Kemp GJ, Coats AJ, Rajagopalan B. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. J Appl Physiol (1985). 1994;76(4):1575-82.

151. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zamboni M, et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;37(8):2080-5.

152. Costa RV, da Nóbrega AC, Serra SM, Rego S, Wajngarten M. Influence of skeletal muscle mass on ventilatory and hemodynamic variables during exercise in patients with chronic heart failure. Arq Bras Cardiol. 2003;81(6):581-5, 76-80.

153. Hülsmann M, Quittan M, Berger R, Crevenna R, Springer C, Nuhr M, et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2004;6(1):101-7.

154. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J, et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating HF (SICA-HF). J Am Med Dir Assoc. 2016;2:[Epub ahead of print].

155. Shafer KM, Garcia JA, Babb TG, Fixler DE, Ayers CR, Levine BD. The importance of the muscle and ventilatory blood pumps during exercise in patients without a subpulmonary ventricle (Fontan operation). J Am Coll Cardiol. 2012;60(20):2115-21.

156. Brassard P, Poirier P, Martin J, Noel M, Nadreau E, Houde C, et al. Impact of exercise training on muscle function and ergoreflex in Fontan patients: A pilot study. International Journal of Cardiology. 2006;107(1):85-94.

157. Li M, Chen F, Wang H, Wu W, Zhang X, Tian C, et al. Non-invasive assessment of phosphate metabolism and oxidative capacity in working skeletal muscle in healthy young Chinese volunteers using (31)P Magnetic Resonance Spectroscopy. PeerJ. 2016;4:1-13.

158. Organization WH. Constitution of the World Health Organization basic document. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1948.

159. Uzark K, Zak V, Shrader P, McCrindle BW, Radojewski E, Varni JW, et al. Assessment of Quality of Life in Young Patients with Single Ventricle after the Fontan Operation. J Pediatr. 2016;170:166-72.

160. Müller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. Eur Heart J. 2009;30(23):2915-20.

161. Gewillig M. The Fontan circulation. Heart. 2005;91(6):839-46.

162. Goldstein BH, Connor CE, Gooding L, Rocchini AP. Relation of Systemic Venous Return, Pulmonary Vascular Resistance, and Diastolic Dysfunction to Exercise Capacity in Patients With Single Ventricle Receiving Fontan Palliation. American Journal of Cardiology. 2010;105(8):1169-75.

163. Gewillig M, Goldberg DJ. Failure of the Fontan Circulation. Heart Failure Clinics. 2014;10(1):105-16.

164. Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? J Cardiol. 2016;68:181-9.