

Fisiologia Aplicada ao Tratamento Atual do Recém-Nascido com Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo

Applied Physiology to the Contemporary Management of the Neonate with Hypoplastic Left Heart Syndrome

Fernando Antibas Atik

Cleveland Clinic Foundation - Cleveland, Ohio - USA

O tratamento cirúrgico da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (SHCE) ainda é um desafio. Poucos centros selecionados que adotaram os protocolos concentrados na compreensão da fisiopatologia pós-Norwood, diminuíram as taxas de mortalidade para aproximadamente 15%. A ineficácia inerente da circulação paralela na cirurgia de Norwood é responsável por problemas relacionados ao tratamento desses pacientes no pós-operatório, principalmente com relação à manutenção do equilíbrio entre o fluxo sanguíneo sistêmico (Qs) e o pulmonar (Qp). Este trabalho descreve a fisiologia do princípio de Norwood e a importância da avaliação hemodinâmica adequada para orientar as diferentes opções de tratamento no pós-operatório.

INTRODUÇÃO

A síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (SHCE) é formada por uma série de anomalias cardíacas que resultam no subdesenvolvimento das estruturas no lado esquerdo do coração. Caracteriza-se pela atresia aórtica ou estenose grave com hipoplasia ou ausência do ventrículo esquerdo¹. A coarctação da aorta é a anomalia mais frequentemente associada à SHCE e pode evitar o fluxo sanguíneo retrógrado para uma pequena aorta ascendente. A sobrevida pós-natal depende da patência do canal arterial e da comunicação ampla a nível atrial. A história natural quase sempre leva ao óbito no primeiro mês de vida².

Na última década observamos grandes progressos no tratamento cirúrgico da SHCE. Diversas alternativas cirúrgicas hoje disponíveis foram amplamente examinadas (Tab. 1). Apesar de estudos multi-institucionais³, utilizando análises baseadas na intenção de tratar, terem mostrado melhor sobrevida intermediária nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco⁴, esse último tornou-se menos ou igualmente importante que a abordagem cirúrgica paliativa estagiada. Os motivos incluem a escassez de doadores disponíveis, a morbidade pós-transplante e a

PALAVRAS-CHAVE

Lesão cardíaca congênita à esquerda, moléstia cardíaca congênita, cianótico, coração univentricular, neonato, cuidados no pós-operatório.

Tabela 1 – Atuais opções de tratamento cirúrgico da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

Transplante Cardíaco

Procedimentos de Norwood e suas modificações

- *Opções de circulação extracorpórea*
 - Hipotermia profunda com parada circulatória
 - Hipotermia com perfusão regional seletiva
- *Tipo de reconstrução de arco aórtico*
 - Com uso de remendo
 - Sem remendo
- *Fonte do fluxo sanguíneo pulmonar*
 - Anastomose de Blalock-Taussig modificado
 - Conduto de ventrículo direito – artéria pulmonar

Uso de stent no duto arterial e bandagem das artérias pulmonares

sobrevida limitada a longo prazo^{5,6}. E o mais importante, progressos significativos foram realizados na cirurgia paliativa, originalmente descritos por Norwood em 1983⁷. A redução progressiva na mortalidade cirúrgica é consequência dos protocolos multidisciplinares incorporados à prática da cirurgia cardíaca pediátrica⁸. Apesar das elevadas taxas de mortalidade iniciais, o domínio das técnicas cirúrgicas e anestésicas e o desenvolvimento da circulação extracorpórea mais segura com a devida proteção miocárdica e cerebral fizeram com que fosse possível aplicar o princípio de Norwood à SHCE.

Entretanto, a maioria dos centros de cardiologia pediátrica ainda tem maus resultados no tratamento dessa complexa má-formação. Poucos centros selecionados que adotaram os protocolos concentrados na compreensão da fisiopatologia pós-Norwood, diminuíram as taxas de mortalidade para aproximadamente 10 a 15%^{9,10}. É preciso mais concentração nesse ponto para que se consiga reduzir ainda mais esse índice e muitos concordam que isso pode ser obtido abordando as diretrizes listadas na Tabela 2.

Correspondência: Fernando Antibas Atik – The Cleveland Clinic Foundation – 9500 Euclid Avenue H35 - Cleveland, Ohio 44195 – USA
Email: fernandoatik@aol.com

Recebido em 06/07/05 Aceito em 12/09/05

Este artigo de revisão descreve os princípios fisiológicos que orientam o tratamento cirúrgico moderno do recém-nascido com SHCE.

Tabela 2 – Diretivas sobre o tratamento cirúrgico da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

- Estabilização pré-cirúrgica
- Correção cirúrgica adequada
- Melhor entendimento da hemodinâmica no pós-operatório do estágio paliativo
- Minimizar o atrito interprocedimento
- Proteção aos candidatos a Fontan

EQUILIBRANDO AS CIRCULAÇÕES NA FISIOLOGIA DE NORWOOD: O SEGREDO DO SUCESSO DO TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

A fisiologia pós-Norwood: por que o desafio?

Ao examinar a dinâmica dos fluxos de fluidos, as combinações de duas importantes equações físicas (a lei de Poiseuille e a de Ohm) nos oferecem as variáveis que são funções de fluxo, como mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Leis de Poiseuille e de Ohm

$$R = \frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

R = resistência hidráulica; $P_i - P_o$ = Diferença dos valores da pressão de entrada e de saída; Q = vazão de volume; η = Viscosidade do fluido; r = raio do tubo.

Podemos seguramente reiterar o princípio bem-compreendido da física relacionado aos circuitos elétricos ou hidráulicos – quando duas resistências de diferentes valores são ligadas em paralelo, supridas por única fonte de força, há mais fluxo no menor resistor. De maneira semelhante, apesar de mais complexo, trata-se de um único ventrículo suprimindo dois leitos vasculares com resistências diferentes conectados por um anastomose sistêmico-pulmonar que ejetará mais sangue em direção à via de menor resistência. Isso causará problemas no tratamento pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de Norwood porque a resistência aumentada no leito sistêmico causa o hiperfluxo pulmonar, o chamado “desvio de fluxo” no lado sistêmico. Por outro lado, se a resistência for mais elevada no leito vascular pulmonar, haverá uma perfusão sistêmica adequada, mas com oxigenação sanguínea deficiente. De qualquer maneira, haverá uma situação de choque circulatório devido à anaerobiose tecidual. A ineficácia inerente da circulação paralela na técnica de Norwood causa problemas relacionados ao tratamento pós-operatório desses pacientes, principalmente para manter o equilíbrio entre o fluxo sanguíneo sistêmico (Qs) e o fluxo pulmonar (Qp);

Bartram e cols.¹¹ avaliaram 122 pacientes que se submeteram à cirurgia de Norwood entre 1980 e 1995. O estudo apontou a incompatibilidade do fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar como a segunda principal causa de óbitos, abaixo apenas das causas coronarianas. A experiência clínica e os modelos simulados corroboram a idéia de equilibrar (Qp) e (Qs) para sustentar o meio aeróbico com adequação da oferta de oxigênio aos tecidos (DO_2). Barnea e cols.¹² correlacionou o (DO_2) e a proporção Qp/Qs no modelo matemático da fisiologia de Norwood. Os autores concluíram que há um aumento de (DO_2) proporcional a Qp/Qs até um certo ponto (entre 0,7 e 1)¹³, após o qual há um declínio.

Infelizmente, os efeitos prejudiciais do desvio do excesso de fluxo diastólico não são limitados à má-perfusão coronariana. As circulações cerebral, renal e esplâncnica correm o risco de comprometimento importante de sua perfusão. Apesar de os mecanismos adaptativos praticamente não divergirem entre adultos e crianças, algumas características devem ser avaliadas nos últimos, pois podem haver implicações relevantes durante o pós-operatório. Primeiramente, o consumo de oxigênio da criança em repouso é maior que o do adulto¹⁴. A hipotermia profunda com parada circulatória total, empregadas na maioria dos centros durante o primeiro estágio da cirurgia de Norwood, afetam a relação entre oferta e consumo de oxigênio. Além disso, a resposta metabólica ao stress é mais acentuada em crianças¹⁵. O consumo de oxigênio é independente de sua oferta em ampla gama de situações. Por exemplo, durante períodos de baixo débito cardíaco, o metabolismo aeróbico é mantido às custas de maior taxa de extração de oxigênio. Entretanto, esse último mecanismo tem um limite, que é compatível com a taxa de extração de oxigênio entre 50 a 60%, quando há instalação de acidose láctica^{16,17}. A circulação extracorpórea também pode ser um fator agravante devido a situações de oferta inadequada de oxigênio, perda excessiva do tono vasomotor e alterações na microcirculação. Além disso, os requerimentos metabólicos regionais podem estar aumentados, estreitamente relacionados ao resfriamento não-homogêneo e ao aquecimento ou como resultado na deficiência de uma oferta adequada de oxigênio aos tecidos. A resposta inflamatória sistêmica à circulação extracorpórea pode estar envolvida nesta questão¹⁸. Durante a circulação extracorpórea pediátrica, o suprimento sanguíneo aos diferentes órgãos é alterado devido à redistribuição de fluxo, na hipotermia ou normotermia e com a perfusão de alto ou baixo fluxo¹⁹. A hipoperfusão mesentérica costuma ser uma consequência do comprometimento das distribuições regionais do fluxo sanguíneo²⁰. As consequências imediatas são a alteração da permeabilidade intestinal, a translocação bacteriana e a passagem de endotoxinas para a circulação sistêmica²¹. A ativação das citocinas promove a resposta inflamatória sistêmica, um dos mecanismos desencadeadores da insuficiência de múltiplos órgãos.

Determinantes importantes de Qp e Qs são a resistência vascular pulmonar (RVP) e a sistêmica (RVS), ambas frequentemente suscetíveis às variações individuais em resposta à circulação extracorpórea e à hipotermia profunda com parada circulatória. Isso faz com que uma abordagem de tratamento fixo e não-individualizado que atenda às necessidades pós-operatórias de todos os pacientes submetidos à cirurgia de Norwood seja impossível. Apesar do uso da melhor proteção miocárdica, o coração do recém-nascido geralmente apresenta alguma depressão miocárdica imediatamente após a cirurgia, um problema que geralmente ocorre devido à reserva limitada de um ventrículo único, neonatal, morfológicamente direito e submetido a sobrecarga de volume.

Norwood modificado: por que mudar?

O procedimento “clássico” de Norwood consiste em septectomia atrial, reconstrução da aorta ascendente e arco aórtico, criação de retorno pulmonar venoso ilimitado por meio de uma grande comunicação atrial e implantação de anastomose sistêmico-pulmonar (Figura 1). O *Children's Hospital* da Filadélfia²², baseado em 15 anos de experiência com 840 pacientes submetidos ao estágio I de Norwood identificou os seguintes fatores preditivos independentes de mortalidade hospitalar: baixo peso ao nascer (<2,5 kg), cirurgia realizada após a segunda semana de vida, anomalias cardíacas associadas, tempo total de suporte e uso de assistência circulatória mecânica (ECMO).

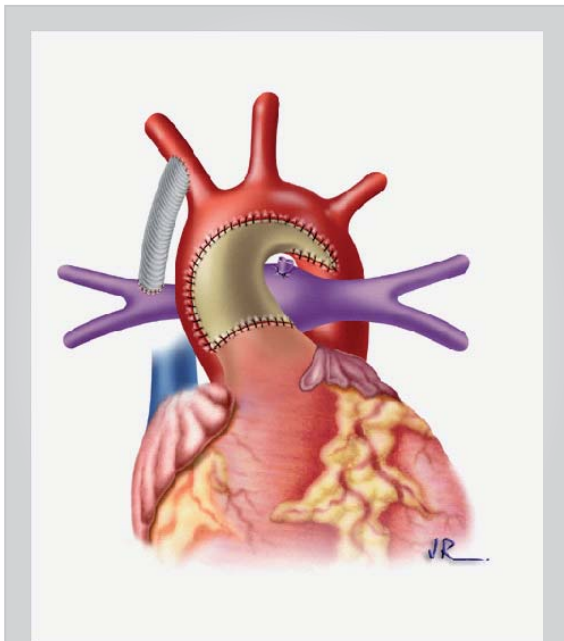


Fig. 1 – Operação de Norwood modificada com reconstrução do arco aórtico com uso de remendo. O fluxo sanguíneo pulmonar é estabelecido através de anastomose sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig modificado).

Vários grupos^{23,24} identificaram tamanho menor da aorta ascendente (menor que 2,5 mm) como fator de risco significativo para mortalidade e concentraram-se então em conseguir a melhor opção cirúrgica para lidar com a aorta ascendente longa e pequena. De modo geral, três métodos de reconstrução aórtica foram descritos. A técnica de Norwood e suas modificações⁷ e a modificação de Lamberti e cols.²³ usam um homoenxerto para aumentar o arco aórtico. Na modificação de Lamberti, a aorta proximal e a artéria pulmonar foram seccionadas e uma anastomose término-terminal foi criada entre a neo-aorta proximal e o arco aórtico proximal ampliado. Qualquer uma das técnicas requer o uso de um remendo adequado que se prolongue distalmente ao tecido ductal. Deve-se tomar cuidado para evitar o uso excessivo de remendo, pois acredita-se que isso contribua para a obstrução precoce e tardia do arco, que atingem valores tão elevados quanto 20-25% dos casos^{24,25}. O terceiro método é a anastomose direta sem o uso do homoenxerto para aumentar o arco, como descrito por Fraser e Mee²⁶, que apresenta baixa incidência de obstrução tardia do arco segundo estudos realizados⁹. Entretanto, usando técnicas semelhantes sem o material prostético, Ishino e cols.²⁵ do *Birmingham Children's Hospital* (Reino Unido), em 1999, descreveram uma incidência de 23% de obstrução do arco aórtico em 120 pacientes. Esse índice é idêntico às incidências de obstrução do arco com uso de tecido exógeno para sua reconstrução observado por outros estudos²⁷⁻²⁹. Apesar de haver preocupação com relação à artéria pulmonar esquerda e a compressão bronquial esquerda quando se aplica a técnica sem uso de remendo, clinicamente sua frequência não é maior quando comparada a outras técnicas de reparo com seu uso⁹.

Até há pouco tempo, a maioria das reconstruções do arco exigiam um período obrigatório de hipotermia profunda com parada circulatória. Diversos estudos^{30,31} avaliaram os efeitos da parada circulatória prolongada e mostraram claramente a presença de seqüelas neurológicas a longo prazo³², além de efeitos prejudiciais agudos nos rins, fígado e intestinos devido a longos períodos de isquemia global pelo frio. Mais importante, há relatos de que a hipotermia profunda com parada circulatória promova um aumento da resistência vascular pulmonar³³⁻³⁵ no pós-operatório. Além disso, Tweddell e cols.³⁶ observaram que a resistência vascular sistêmica também estava aumentada após a técnica de Norwood usando a parada circulatória hipotérmica. Além disso, Tokunaga e cols.³⁷ mostraram que a atividade simpática e a resistência vascular sistêmica aumentaram imediatamente e de maneira significativa após a hipotermia profunda com parada circulatória em modelos experimentais.

Imoto e cols.^{38,39} foram os primeiros a descrever a técnica de perfusão regional seletiva por meio da canulação da anastomose sistêmico-pulmonar a fim de promover a perfusão cerebral anterógrada, evitando

totalmente a hipotermia profunda com parada circulatória. O procedimento pode ser realizado com baixo fluxo em hipotermia profunda⁴⁰ ou com perfusão com baixa resistência, alto fluxo e hipotermia moderada⁴¹. Pigula e cols.⁴² acrescentaram a canulação da aorta descendente para manter a perfusão da parte inferior do organismo. Apesar de não haver estudos randomizados disponíveis que corroborem os benefícios da perfusão regional, observações clínicas sugerem retorno mais precoce da função renal e menor instabilidade hemodinâmica nos pacientes perfundidos regionalmente. Apesar de alguns estudos^{42,43} fornecerem evidências objetivas de melhora da atividade metabólica cerebral, não há nenhum impacto favorável na sobrevida com o uso da perfusão regional seletiva e ainda não é possível fazer uma avaliação do resultado neurológico a longo prazo.

Apesar das modificações acima mencionadas serem importantes, muitas outras modificações técnicas foram realizadas a fim de conseguir uma circulação equilibrada no início do período pós-operatório, uma vez que essa é o principal fator determinante na sobrevida imediata e durante o procedimento. Essas modificações concentraram-se em limitar o fluxo sanguíneo pulmonar (anastomoses sistêmico-pulmonar pequenas e mais longas ou bandagem da anastomose sistêmico-pulmonar) e melhorar o fluxo sanguíneo sistêmico⁴⁴. O tamanho do *shunt* sistêmico-pulmonar é um fator muito importante que influencia a distribuição de fluxo entre duas circulações paralelas, comprometendo o fluxo sanguíneo coronariano durante a diástole⁴⁵. Estudos que usaram o PET-SCAN (*Positron Emission Tomography*)⁴⁶ para quantificar o fluxo sanguíneo coronariano em bebês após o reparo dos defeitos cardíacos congênitos mostraram menor reserva coronariana quando comparado ao de adultos. Particularmente após a técnica de Norwood, há um aumento do fluxo coronariano durante o repouso, mas um menor fluxo sanguíneo coronariano ao ventrículo sistêmico que aquele observado após um reparo biventricular. Isso está relacionado aos requerimentos aumentados de energia do ventrículo sistêmico, necessários para bombear sangue para os leitos pulmonar e sistêmico. Análise qualitativa do fluxo sanguíneo coronariano⁴⁷ usando a ecocardiografia transesofágica e a fluxometria de Doppler apontaram anormalidades de fluxo coronariano após a cirurgia de Norwood, quando o fluxo predominante ocorre durante a sístole. Tentativas recentes de eliminar ainda mais os efeitos prejudiciais da fonte arterial sistêmica de sangue pulmonar, usando o conduto não valvado entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar é um acréscimo ao arsenal cirúrgico. Esse último ponto será discutido em outra parte deste trabalho, uma vez que representa uma importante contribuição que mudou a hemodinâmica pós-operatória e seus protocolos de tratamento.

Antes de discutir os diversos tópicos relacionados ao tratamento, é obrigatório conhecer os avanços realizados nas técnicas empregadas para orientar o tratamento desses recém-nascidos.

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA NA SHCE

A maior parte dos fármacos tradicionalmente utilizados, amplamente usados de rotina, mostraram que não são fatores preditivos dos principais eventos adversos após a cirurgia cardíaca pediátrica, principalmente em recém-nascidos. É extremamente difícil definir um marcador confiável de hipoperfusão tecidual por causa das limitações do monitoramento invasivo impostas pelo peso do paciente e de algumas características anatômicas, tais como os defeitos septais do átrio que podem interferir na medição exata do débito cardíaco, da saturação venosa mista de oxigênio e da oferta e consumo de oxigênio. Além disso, poucos estudos^{48,49} avaliaram ou incluíram indicadores da oferta de oxigênio sistêmico no tratamento pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de Norwood.

Individualmente, nenhum dos parâmetros obtidos na gasometria são considerados importantes em termos de estimativa do estado hemodinâmico. Por outro lado, parâmetros combinados conseguem indiretamente estimar a oferta de oxigênio e a perfusão tecidual⁵⁰. A saturação arterial de oxigênio acima de 80% foi proposta como um indicador de hiperfluxo pulmonar e, conseqüentemente, de hipoperfusão sistêmica, mas isso não se confirmou em alguns estudos clínicos⁵¹.

A saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) é geralmente aceita como indicador da adequação do débito cardíaco e é fortemente associada à acidose láctica em pacientes na unidade intensiva⁵². Considerando um teor arterial estável de oxigênio e um metabolismo celular adequado, valores de SvO_2 acima de 60% representam débito cardíaco adequado. As principais vantagens de sua determinação são a capacidade na determinação tanto da oferta quanto do consumo de oxigênio. Entretanto, diversos fatores além do débito cardíaco interferem nos valores de SvO_2 , tais como a concentração sérica de hemoglobina, saturação arterial de oxigênio e taxa metabólica. Uma vez que o SvO_2 representa a mistura de todo sangue de retorno venoso do organismo, o melhor ponto de amostragem deveria ser a artéria pulmonar⁵³. Entretanto, esse não é o local ideal na presença de má-formações cardíacas congênitas com comunicações interatriais, visto que o desvio de sangue da esquerda para a direita pode resultar em inexatidão. Outros autores^{54,55} validaram a determinação de SvO_2 na veia cava superior, próxima à anastomose ao átrio direito. Recentemente, pequenos cateteres oximétricos compatíveis para uso em recém-nascidos foram desenvolvidos e usados com segurança. A aquisição dessa tecnologia provou ser benéfica na determinação da oferta de oxigênio sistêmicos após a operação de Norwood⁵⁶, com impacto positivo na morbidade e na mortalidade⁴⁸. O tratamento é orientado por dados de oximetria e a expectativa é que se atinja uma oferta adequada de oxigênio sistêmico, definido como SvO_2 acima de 50%, com relação entre os fluxos pulmonar e sistêmico próximo a um.

A diferença arteriovenosa de oxigênio (DO_2AV) é outro parâmetro que pode ser usado como marcador de perfusão tecidual⁵⁷ e é considerado indicativo de circulação equilibrada quando seus valores forem menores ou iguais a 5 mL/dL.

Apesar da identificação da acidose láctica ter sido sugerida como indicador útil na redução de oferta de oxigênio, sua detecção previsivelmente é posterior ao período inicial de oferta inadequada de oxigênio tecidual. Apesar de diversos estudos⁵⁸⁻⁶¹ com resultados conflitantes terem analisado o valor prognóstico do lactato sanguíneo após cirurgia cardíaca pediátrica, existe concordância em relação ao poder de sua determinação seriada⁶². Rossi e cols.⁶² postulam que níveis elevados de lactato podem representar um comprometimento hemodinâmico prévio, pré ou intra-operatório, algumas vezes associado com disfunção hepática. Sobreviventes da operação de Norwood que não desenvolvem complicações importantes apresentam nível aumentado de ácido láctico precocemente no período pós-operatório⁶¹. Além disso, pode haver reduções repentinas e graves da oferta de oxigênio sistêmico antes que haja um aumento dos níveis de ácido láctico.

O uso de cateteres intracardíacos inseridos antes do desmame da circulação extracorpórea é importante na estimativa da volemia e da função ventricular. Também podem servir como guia diagnóstico de efeitos residuais no pós-operatório. Além disso, o benefício de sua determinação em tempo real pode incentivar outros exames complementares mais sensíveis como a ecocardiografia bidimensional e o cateterismo cardíaco. Além do diagnóstico dos defeitos residuais responsáveis pela recuperação conturbada no pós-operatório, a ecocardiografia desempenha um papel fundamental na avaliação quantitativa e qualitativa da função ventricular regional e global e no diagnóstico de derrames do pericárdio. Avaliando especificamente o período pós-operatório da operação de Norwood, algumas situações clínicas e características anatômicas merecem atenção especial durante a avaliação ecocardiográfica. A detecção ou piora da insuficiência tricúspide pode ser um indicador precoce da disfunção ventricular. A persistência de hipoxemia grave pode indicar artérias pulmonares hipoplásicas ou sinais de estenose na anastomose sistêmico-pulmonar. Uma comunicação interatrial restritiva pode diminuir o débito cardíaco e manter a pressão arterial esquerda constantemente aumentada. A obstrução residual do arco aórtico é outro fator que pode comprometer o débito cardíaco e causar hipoperfusão sistêmica. As obstruções da artéria pulmonar esquerda e do brônquio principal esquerdo podem estar associados com alguns tipos de reconstrução do arco aórtico.

OPÇÕES DE TRATAMENTO NO PÓS-OPERATÓRIO

Atualmente há duas escolas que buscam atingir

este equilíbrio exato após a operação de Norwood. É importante entender que essas escolas não são estáticas e que costumam estar interligadas, em diferentes protocolos, de acordo com a instituição. A primeira usa principalmente manobras para manipular o Q_p pela redução da ventilação minuto e inalação de misturas de gás com baixo e/ou alto teor de oxigênio. A segunda manipula a Q_s por meio de infusão de vasodilatadores sistêmicos.

Manipulação de Q_p

RVP - Os efeitos da acidose, da hipóxia e hipercapnia na vasculatura pulmonar são bem conhecidos. Desde 1986, sabe-se que a indução da acidose respiratória permissiva para efetivamente controlar a Q_p tem efeitos positivos na evolução de pacientes com hipoplasia do coração esquerdo. Desde então os métodos evoluíram: no início o objetivo era reduzir o volume de gás alveolar expirado por minuto e aumentar o espaço morto, promovendo a retenção de dióxido de carbono. Isso poderia ser atingido por meio da redução da frequência respiratória, volume corrente ou ambos com pressão positiva expiratória final e fração inspirada de oxigênio em ar ambiente. A redução quase instantânea do fluxo sanguíneo pulmonar era uma vantagem usada por centros que se esforçavam para melhorar os resultados após a técnica de Norwood. Por outro lado, identificaram-se algumas desvantagens desse tratamento: esses métodos hipoventilatórios causaram a redução da capacidade funcional residual, microatelectasias e aparecimento de desvios arteriovenosos intrapulmonares no recém-nascido⁶³, o que resultava em incompatibilidade entre ventilação-perfusão, desaturação pulmonar venosa e hipóxia. Obviamente que a falta de oxigênio é indesejável na evolução normal da recuperação após a circulação extracorpórea cardiopulmonar e parada circulatória.

Portanto, deve-se buscar outras maneiras de se induzir a acidose respiratória. Sugeriu-se o aumento da fração de dióxido de carbono (CO_2) no gás inspirado como método alternativo^{64,65} quando as variáveis mecânicas da ventilação (frequência respiratória, volume corrente e pressão positiva expiratória final) são definidas independentemente da PCO_2 . A vantagem dessa técnica foi conseguir aumentar a *RVP* sem causar efeitos adversos à DO_2 . O acréscimo de quantias maiores de CO_2 (níveis de oferta de 1-2% ou 8-30 mmHg) no gás inspirado é usado para manter a $paCO_2$ na faixa de 45-50 mmHg⁶⁶. Apesar de atraente, essa estratégia foi utilizada em associação ao aumento da ventilação minuto^{63,67-69}. Teoricamente, o aumento na ventilação minuto causaria um incremento adicional na *RVP* devido a elevação na pressão média das vias aéreas⁷⁰. A redução simultânea da eliminação de CO_2 e a subsequente alcalose por hipocapnia causada pelo aumento da ventilação minuto pode ser compensada com a inspiração de CO_2 . Bradley e cols.⁷¹ concluíram que o CO_2 inspirado pode melhorar o DO_2 de maneira efetiva

apenas se a ventilação minuto é mantida constante. A hipercapnia representa outra vantagem com relação à redução da relação Qp: Qs já que o efeito vasodilatador sistêmico pode favoravelmente aumentar e redistribuir o débito cardíaco total.

Entretanto, estudos experimentais⁷² mostraram que as concentrações de CO₂ necessárias no gás inspirado para que haja um aumento estatisticamente significativo da RVP eram extremamente elevadas (80-95 mmHg). Também demonstrou-se que há um aumento significativo da RVP quando há uma redução da concentração de O₂ inspirado. Dessa maneira, o próximo passo lógico aplicando-se esse princípio foi reduzir o teor de oxigênio na mistura de gás inspirado abaixo de 21%. Isso foi conseguido pelo acréscimo de nitrogênio no gás inspirado. A gasoterapia hipóxica ou subatmosférica foi usada com sucesso, mantendo a fração de oxigênio inspirado entre 14 e 20%^{73,74}.

Este protocolo deve ser particularmente vantajoso em algumas situações clínicas, tais como em recém-nascidos de baixo peso ao nascer com valores desproporcionalmente elevados de RVP, que não respondam à mistura hipóxica de gases⁷⁵. Diferentemente, esses efeitos eram mais acentuados antes da circulação extracorpórea para reduzir o Qp comparado ao quadro pós-circulação extracorpórea, após a operação de Norwood.

Por outro lado, estudos recentes⁷⁶ mostraram que níveis elevados da fração inspirada de oxigênio pode, na verdade, melhorar a saturação venosa mista de oxigênio e da oferta de oxigênio sistêmico. Bradley e cols.⁷⁶ sugeriram que protocolos que busquem minimizar a FIO₂ e controlem a ventilação cuidadosamente, possam não ser justificados.

Hematócrito - O aumento da viscosidade sangüínea cria uma resistência inerente ao fluxo de acordo com a lei de Poiseuille. Esse efeito é exponencial quando os valores do hematócrito são acima de 45% e mais evidentes nas condições de hiperfluxo que de hipofluxo⁷⁷. Alguns autores incluíram essa estratégia como rotina na conduta pós-operatória⁹.

A manipulação de Qs

Demonstrou-se⁴⁸ que após a operação de Norwood, os recém-nascidos mantêm uma elevação basal da RVS que também está sujeita às flutuações súbitas, independentemente da estratégia de circulação extracorpórea utilizada. O controle constante da resistência vascular sistêmica é um amálgama das influências do sistema nervoso autônomo em função da mudança do rádio das artérias e arteríolas e dos fatores metabólicos locais. Do lado aórtico em direção ao venoso, há maior resistência no nível arteriolar (60%), seguido dos capilares e pequenos vasos (15% cada) e das artérias grandes e de tamanho médio (10%)⁷⁸.

A lógica do uso de vasodilatadores é justificada

inicialmente pelas conseqüências comuns da circulação extracorpórea, como o edema pulmonar endotelial, edema pulmonar intersticial e microatelectasia, que já mantêm a RVP elevada, tornando desnecessária qualquer elevação posterior. Além disso, desaturação venosa pulmonar não-reconhecida ocorre logo após a operação de Norwood^{76,79}. Acredita-se também que uma piora na disponibilidade de oxigênio alveolar apenas agravaria a saturação venosa pulmonar, prejudicando assim a DO₂.

A redução do RVS foi obtida com um dilatador arteriolar (nitroprussiato de sódio), um antagonista alfa-receptor (fenoxibenzamina) ou clorpromazina ou um inodilatador (milrinona). O nitroprussiato é um vasodilatador misto, arterial e venoso, com mecanismo de ação relacionado ao óxido nítrico, tem meia-vida curta e é facilmente reversível. A desvantagem do nitroprussiato de sódio é que não combate as frequentes e repentinas mudanças na RVS.

A fenoxibenzamina bloqueia, de maneira irreversível e não-competitiva, os receptores alfa-adrenérgicos, prolongando a vasodilatação. A fenoxibenzamina foi defendida por muitos centros que realizam a cirurgia neonatal durante a circulação extracorpórea. Geralmente pode ser titulada com a pressão arterial média, apesar de alguns grupos terem defendido a infusão contínua da mesma no período pós-operatório^{56,80,81}. O uso da fenoxibenzamina depois da operação de Norwood melhora a DO₂ e induz uma proporção fixa e equilibrada de Qp:Qs. Neste contexto, qualquer aumento na pressão arterial média com a redução pós-carga promovida pela fenoxibenzamina melhora a SvO₂. Portanto, nenhuma medida é necessária para reduzir a FIO₂ ou para manipular a ventilação mecânica. Há relatos de problemas relacionados à vasodilatação excessiva com o uso de fenoxibenzamina⁸², o que pode ser contrabalanceado pelo uso criterioso de vasoconstritores como nor-epinefrina e vasopressina.

A clorpromazina⁸³, uma droga neuroléptica fenotiazina com significativa capacidade alfa-bloqueadora, tem sido usada com sucesso. A escolha de agentes inotrópicos mudou daqueles que apresentavam propriedades vasoconstritivas para aqueles com propriedades vasodilatadoras. A fim de reduzir a faixa de variação de resistência vascular pulmonar, a vasculatura pulmonar pode ser dilatada ao máximo no desmame da circulação extracorpórea com inalação de óxido nítrico e alta concentração de oxigênio inspirado como potentes vasodilatadores pulmonares⁸⁴. Nessa situação, o fluxo sangüíneo pulmonar depende de ajustes de anastomose sistêmico-pulmonar. Essa abordagem inovadora foi proposta por Nakano e cols.⁴¹, e simplesmente reduz o óxido nítrico inalado e a fração inspirada de oxigênio quando há melhora da saturação arterial de oxigênio, com infusão contínua de clorpromazina para reduzir a RVS. A manipulação frequente do ventilador é raramente necessária.

CONDUTO DO VENTRÍCULO DIREITO-ARTÉRIA PULMONAR: A SOLUÇÃO DEFINITIVA?

O conduto ventrículo direito-artéria pulmonar (VD-AP) para reestabelecer o suprimento sanguíneo pulmonar no estágio I paliativo para tratar a SHCE foi introduzida por Norwood em 1981⁸⁵. Naquela época, as anastomoses sistêmico-pulmonares eram muito grandes e todos os pacientes morriam ou por hiperfluxo pulmonar ou por insuficiência do ventrículo direito. Kishimoto e cols.⁸⁶ reviveram o conceito inicial usando um conduto valvado com xenopericárdio, posteriormente substituído por Sano e cols.⁸⁷ que usaram um conduto de PTFE (politetrafluoretileno) não-valvado de 4 a 5 mm (Figura 2). A experiência inicial desse grupo com 19 pacientes

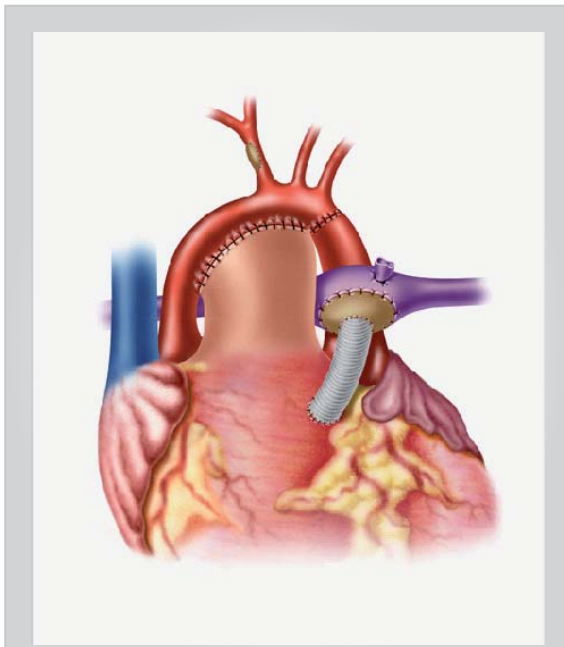


Fig. 2 – Operação de Norwood modificada com reconstrução do arco aórtico sem remendo. A neoaorta é formada pela aorta hipoplásica que contém os óstios coronarianos, pelo tronco pulmonar e pela aorta descendente distal ao canal arterial. O fluxo sanguíneo pulmonar é estabelecido através de conduto não valvado entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar.

consecutivos chegou à excelente taxa de 89% de sobrevida hospitalar. Mais importante, o estabelecimento das circulações pulmonar e sistêmica em paralelo tornaram a recuperação pós-operatória mais previsível. O leito pulmonar não ficava nem sujeito nem dependente do fluxo diastólico e havia menos alterações no fluxo sanguíneo pulmonar na presença de crise hipertensiva pulmonar ou ressuscitação na ocorrência de baixo débito cardíaco ou após uma parada cardíaca. Não foi necessário realizar nenhuma manipulação especial em Qp e/ou Qs no pós-operatório e houve uma manutenção da oxigenação adequada com pressões diastólicas mais elevadas^{88,89}. O excelente resultado hemodinâmico dessa técnica era particularmente benéfica para recém-nascidos com baixo peso ao nascer, um subgrupo com reconhecido maior índice de mortalidade hospitalar, geralmente devido a hiperfluxo pulmonar mesmo com o Blalock-Taussig com tubo de 3 mm.

O conduto VD-AP tornou-se conhecido no mundo todo e seus resultados foram considerados reproduzíveis⁸⁸⁻⁹¹, com melhora constante das taxas de mortalidade após o primeiro estágio da reconstrução paliativa em muitos centros^{87,90,92}. Entretanto, os resultados de centros com ampla experiência^{88,91,93} na realização da operação de Norwood modificada não apresentaram impacto favorável na sobrevida hospitalar.

Diversos estudos não-aleatorizados⁸⁸⁻⁹⁴ compararam o conduto VD-AP e a anastomose de Blalock-Taussig modificado como fonte de fluxo sanguíneo pulmonar. O resumo das evidências hemodinâmicas desses estudos são apresentadas na tabela 4. Apesar da hemodinâmica mais previsível no grupo com conduto VD-AP, não houve diferenças significativas no período de internação na UTI, duração do suporte ventilatório, uso inotrópico^{88,91,93,95} e oferta sistêmica de oxigênio⁹³.

O conduto VD-AP tem potenciais limitações que precisam ser mais estudadas. Os efeitos da ventriculotomia direita são ponto de muita preocupação em termos de disfunção ventricular ou de desencadeamento de arritmias. Evidências atuais não sustentam esse conceito, uma vez que a função ventricular (dp/dt)

Tabela 4 – Vantagens e desvantagens da anastomose de Blalock-Taussig (BT) modificado comparado ao conduto ventrículo direito – artéria pulmonar durante a cirurgia de Norwood modificada

Anastomose BT	Conduto VD-AP
<ul style="list-style-type: none"> Vantagens <ul style="list-style-type: none"> Melhor crescimento da artéria pulmonar* Melhor oxigenação a médio-prazo 	<ul style="list-style-type: none"> Vantagens <ul style="list-style-type: none"> Pressão sanguínea diastólica mais elevada^{87,88,90-94} Pressão de pulso reduzida⁹⁴ Melhor perfusão coronariana⁸⁹
<ul style="list-style-type: none"> Desvantagens <ul style="list-style-type: none"> Desvio de fluxo diastólico^{61,65,89} Proporção Qp:Qs aumentada 	<ul style="list-style-type: none"> Desvantagens <ul style="list-style-type: none"> Menor fluxo sanguíneo pulmonar⁹⁰ Hipoxemia precoce ou progressiva^{87,94} Disfunção ventricular** Arritmias ventriculares**

* controversa^{87,90,91,94,97,98}; ** potencial.

durante a cateterização aos cinco meses de seguimento apresentou melhor desempenho no grupo com conduto VD-AP que o grupo com anastomose BT^{90,96}. Além disso, o desempenho ventricular sistólico preliminar avaliado pelo teste de esforço com Doppler-ecocardiografia sugeriu melhor função ventricular precoce no grupo com conduto VD-AP⁹⁵. Esses resultados foram atribuídos à sobrecarga ventricular direita reduzida por causa da menor proporção Qp:Qs, assim como melhora da perfusão coronariana devido a valores aumentados das pressões diastólicas⁸⁹.

Outro potencial problema está relacionado ao grau de reversão de fluxo no conduto não-valvado. Apesar disso, a regurgitação pulmonar livre parece ser bem tolerada a curto prazo. Assim como qualquer outro tubo de prótese na cirurgia cardíaca pediátrica, ela fica obstruída com o tempo, principalmente três meses depois da cirurgia. Isso obriga a realização precoce do segundo estágio, que pode ser favorável em termos de redução do atrito interprocedimento. Nesse estágio, a resistência pulmonar é maior. Apesar de controverso mostrou-se que o crescimento da artéria pulmonar parece ser^{87,89,90,97,98} tão bom quanto o anastomose BT, apesar da baixa proporção Qp:Qs. Geralmente o conduto VD-AP é mantido aberto a fim de oferecer uma fonte adicional de fluxo sanguíneo pulmonar. Os resultados após o segundo estágio realizado precocemente sustentam a idéia de que o fluxo sanguíneo pulmonar é mais baixo, mas suficiente^{90,94} para promover a boa oxigenação sem nenhuma carga ventricular importante. Esse conceito é corroborado por outros resultados semelhantes em pacientes submetidos ao segundo estágio precocemente (3 meses) após a cirurgia de Norwood modificada⁹⁹, mas espera-se um período de recuperação mais longo no pós-operatório. Entretanto, Malec e cols.⁹⁴ não observaram nenhuma necessidade para antecipar o segundo estágio em pacientes com conduto VD-AP, já que a baixa proporção Qp:Qs garantiu boas condições para o desenvolvimento da vasculatura pulmonar (anastomoses mais centrais e fluxo pulsátil do ventrículo direito).

USO DE STENT NO DUTO ARTERIAL E BANDAGEM DAS ARTÉRIAS PULMONARES

Usar um *stent* no duto arterial associado à bandagem das artérias pulmonares e, se necessário, realizar uma septotomia atrial representa uma abordagem diferente ao tratamento paliativo da SHCE¹⁰⁰. A reconstrução da neo-aorta e o estabelecimento de uma anastomose cavopulmonar bidirecional pode então ser realizada em uma única cirurgia¹⁰¹. Além disso, nos ventrículos esquerdos com hipoplasia estudados, nos quais o crescimento do ventrículo esquerdo pode ser melhor observado durante o seguimento pós-natal, a decisão cirúrgica tomada imediatamente após o nascimento foi o método paliativo em um único ventrículo, apesar de

a reconstrução biventricular poder ser realizada poucos meses depois no mesmo paciente. Nesse contexto, apesar das múltiplas lesões obstrutivas no coração esquerdo, considera-se a reconstrução biventricular preferível sempre que possível.

Michel-Behnke e cols.¹⁰² adotaram essa estratégia em 20 pacientes. Baseados na sua experiência inicial, defendem que um recém-nascido com SHCE admitido com infusão de prostanglandina E1 com amplo duto aberto, sem estreitamento de duto e sem defeito atrial-septal seria candidato à bandagem bilateral nos primeiros 3 a 5 dias de vida. Se houver um escoamento de fluxo pulmonar (run-off) como consequência da resistência vascular pulmonar, esse procedimento deve ser antecipado. O uso de *stent* no duto, assim como reavaliação da efetividade da bandagem pulmonar deve ser realizada 2 a 3 dias antes da alta hospitalar. Depois a infusão de prostaglandina é interrompida por aproximadamente 2 horas antes da cateterização para que se tenha um duto menor e mais estreito, facilitando a colocação do *stent* e evitando seu deslocamento.

Um recém-nascido com forame oval restritivo seria cateterizado antes da realização da bandagem bilateral. No caso de qualquer estreitamento dentro do duto, um *stent* seria colocado antes da septotomia atrial. A reconstrução do arco e a anastomose cavopulmonar bidirecional seriam realizadas 3,5 a 6 meses depois. Estruturas maiores geralmente evitam a hipotermia profunda com parada circulatória por meio da perfusão cerebral através da artéria inominada. A anastomose cavopulmonar bidirecional permite a descompressão do ventrículo único morfologicamente direito em estágio mais precoce, estabelecendo circulações sistêmico-pulmonar em série em vez de paralelas. A recuperação pós-cirúrgica foi geralmente tratada com vasodilatadores arteriais e venosos e com doses baixas de inibidor de fosfodiesterase. A taxa inicial de sucesso dessa abordagem foi de 90%. Além disso, aumentou os períodos de espera para transplante cardíaco em 10% dos pacientes candidatos nos quais a técnica de Norwood não foi a de escolha. Isso minimiza o desenvolvimento de hipertensão pulmonar grave antes do transplante, amplia o período de espera dos pacientes na lista para transplantes com segurança e facilita a posterior realização do transplante¹⁰³.

Entretanto, essa técnica precisa ser melhor estudada com períodos mais longos de seguimento. Os potenciais problemas incluem óbito interprocedimento devido à insuficiência cardíaca ou à hipertensão pulmonar. É preciso um seguimento mais próximo para se detectar defeitos restritivos atrial septal, estreitamento do duto ou comprometimento do fluxo sanguíneo pulmonar. Além disso, o desenvolvimento de coarctação aórtica significativa pode comprometer o fluxo sanguíneo retrógrado e a perfusão coronariana.

CONCLUSÕES

O tratamento cirúrgico da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo ainda é um desafio. O transplante cardíaco é uma alternativa viável a esse problema¹⁰⁴ e é influenciado pelas preferências da instituição e da disponibilidade de doador. O comprometimento contínuo da função ventricular direita, regurgitação grave da tricúspide ou fistulas coronarianas tornam o transplante cardíaco o tratamento de escolha. Aperfeiçoamentos progressivos foram realizados na cirurgia paliativa, principalmente baseados na aplicação detalhada de princípios fisiológicos. O equilíbrio entre as circulações sistêmica e pulmonar ainda é crucial no sucesso do tratamento pós-operatório da cirurgia de Norwood modificada. A literatura atual oferece forte apoio a esse conceito, apontando a saturação venosa mista de oxigênio como a melhor opção de perfusão tecidual adequada. As opções de tratamento variam muito entre as diversas

instituições. Manipulações da RVP e da RVS são bem-vindas e algumas vezes deveriam ser combinadas. Apesar de ser quase sempre possível controlar a complexa interação das duas circulações em paralelo, algumas vezes é preciso muito trabalho em equipe e experiência. Novas modificações técnicas, tais como o conduto ventricular-pulmonar, foram incorporadas à cirurgia a fim de reduzir as complicações no pós-operatório, baseando-se em uma via mais “fisiológica”. Ainda não se sabe qual é o impacto da ventriculotomia na função ventricular sistólica, diastólica e elétrica, assim como na função da válvula atrioventricular. Os dados atualmente disponíveis não são suficientes para se determinar qualquer benefício à sobrevida a longo prazo. Apenas o futuro poderá nos dizer qual é a melhor maneira de se tratar a síndrome de hipoplasia do coração esquerdo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes

REFERÊNCIAS

- Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome: an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am* 1958; 5:1029-56.
- Hawkins JA, Doty DB. Aortic atresia: morphologic characteristics affecting survival and operative palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:620-6.
- Jacobs ML, Blackstone EH, Bailey LL. Intermediate survival in neonates with aortic atresia: a multi-institutional study. The Congenital Heart Surgeons Society. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:417-31.
- Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Doroshow RW, et al. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315:949-51.
- Razzouk AJ, Chinnock RE, Gundry SR, et al. Transplantation as a primary treatment for hypoplastic left heart syndrome: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1-8.
- Bauer J, Dapper F, Demirkac S, Knothe C, Thul J, Hagele KJ. Perioperative management of pulmonary hypertension after heart transplantation in childhood. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:1238-47.
- Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308:23-6.
- Guidelines for pediatric cardiovascular centers. *Pediatrics* 2002; 109:544-9.
- Poirier NC, Drummond-Webb JJ, Hisamochi K, Imamura M, Harrison AM, Mee RB. Modified Norwood procedure with a high-flow cardiopulmonary bypass strategy results in low mortality without late arch obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:875-84.
- McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, et al. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single-institution 12-year experience. *Heart* 2005 (in press).
- Bartram U, Grunenfelder J, Van Praagh R. Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1795-802.
- Barnea O, Santamore WP, Rossi A, Salloum E, Chien S, Austin EH. Estimation of oxygen delivery in newborns with a univentricular circulation. *Circulation* 1998; 98:1407-13.
- Austin EH, 3rd. Postoperative management after the Norwood procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1998; 1:109-122.
- Lewis RC, Dural AM, Illif A. Standards for basal metabolism in normal infants. *J Pediatrics* 1943; 23:1-18.
- Benzing G, 3rd, Francis PD, Kaplan S, Helmsworth JA, Sperling MA. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. *Am J Cardiol* 1983; 52:133-6.
- Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, Ramirez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1993; 21:64-9.
- Shoemaker WC. Oxygen transport and oxygen metabolism in shock and critical illness. Invasive and noninvasive monitoring of circulatory dysfunction and shock. *Crit Care Clin* 1996; 12:939-69.
- Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:661-70.
- Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, et al. Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:957-64.
- Smith EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225-33.
- Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:832-7.
- Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, Gaynor JW, Clark BJ. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation* 2000; 102(Suppl.3): III136-41.
- Waldman JD, Lamberti JJ, George L, et al. Experience with Damus procedure. *Circulation* 1988; 78(5 Pt2):III32-9.
- Fraisse A, Colan SD, Jonas RA, Gauvreau K, Geva T. Accuracy of echocardiography for detection of aortic arch obstruction after stage I Norwood procedure. *Am Heart J* 1998; 135(2 Pt 7):230-6.
- Ishino K, Stumper O, De Giovanni JJ, et al. The modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. Early to intermediate results of 120 patients with particular reference to aortic arch repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:920-30.
- Fraser CD Jr, Mee RBB. Modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: S546-9.

27. Meliones JN, Snider AR, Bove EL, Rosenthal A, Rosen DA. Longitudinal results after first-stage palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 1990;82(5 Suppl):IV151-6.
28. Murdison KA, Baffa JM, Farrell PE Jr, et al. Hypoplastic left heart syndrome. Outcome after initial reconstruction and before modified Fontan procedure. *Circulation* 1990;82(5 Suppl):IV199-207.
29. Tworetzky W, McElhinney DB, Burch GH, Teitel DF, Moore P. Balloon arterioplasty of recurrent coarctation after the modified Norwood procedure in infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:54-8.
30. Jonas RA. Hypothermia, circulatory arrest, and the pediatric brain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:66-74.
31. Kern JH, Hinton VJ, Nereo NE, et al. Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1998;102:1148-52.
32. Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, et al. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1397-403.
33. Kirshbom PM, Jacobs MT, Tsui SS, et al. Effects of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium-dependent vasodilation in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1248-56.
34. Kirshbom PM, Page SO, Jacobs MT, et al. Cardiopulmonary bypass and circulatory arrest increase endothelin-1 production and receptor expression in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:777-83.
35. Nagashima M, Stock U, Nollert G, et al. Effects of cyanosis and hypothermic circulatory arrest on lung function in neonatal lambs. *Ann Thorac Surg* 1999;68:499-504.
36. Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, et al. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 2002;106(Suppl 1):I82-9.
37. Tokunaga S, Imaizumi T, Fukae K, et al. Effects of hypothermia during cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on sympathetic nerve activity in rabbits. *Cardiovasc Res* 1996;31(5):769-76.
38. Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, Fukae K, Yasui H. Norwood procedure without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:559-61.
39. Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, Minami K, Yasui H. Experience with the Norwood procedure without circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:879-82.
40. Pearl JM, Nelson DP, Schwartz SM, Maning P. First-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome in the twenty-first century. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:331-40.
41. Nakano T, Kado H, Shiokawa Y, et al. The low resistance strategy for the perioperative management of the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:908-12.
42. Pigula FA, Nemoto EM, Griffith BP, Siewers RD. Regional low-flow perfusion provides cerebral circulatory support during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:331-9.
43. Van der Linden J, Astudillo R, Ekroth R, Scallan M, Lincoln C. Cerebral lactate release after circulatory arrest but not after low flow in pediatric heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1485-9.
44. Jonas RA, Lang P, Hansen D, Hickey P, Castaneda AR. First-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. The importance of coarctation and shunt size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92:6-13.
45. Migliavacca F, Pennati G, Dubini G, et al. Modeling of the Norwood circulation: effects of shunt size, vascular resistances, and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H2076-86.
46. Donnelly JP, Raffel DM, Shulkin BL, et al. Resting coronary flow and coronary flow reserve in human infants after repair or palliation of congenital heart defects as measured by positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:103-10.
47. Fogel MA, Rychik J, Vetter J, Donofrio MT, Jacobs M. Effect of volume unloading surgery on coronary flow dynamics in patients with aortic atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:718-26.
48. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, et al. Patients at risk for low systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1893-9.
49. Taeed R, Schwartz SM, Pearl JM, et al. Unrecognized pulmonary venous desaturation early after Norwood palliation confounds Gp:Gs assessment and compromises oxygen delivery. *Circulation* 2001; 103:2699-704.
50. Zimmerman JL, Dellinger RP. Blood gas monitoring. *Crit Care Clin* 1996; 12:865-74.
51. Kampine JM, Tweddell JS, Hoffman GM. Arterial oxygen saturation (SaO2) does not accurately predict adequacy of systemic oxygen delivery in neonates following Norwood palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Anesthesiology* 1998; 89:A1268.
52. Sumimoto T, Takayama Y, Iwasaka T, et al. Mixed venous oxygen saturation as a guide to tissue oxygenation and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122:27-33.
53. Kandel G, Aberman A. Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med* 1983; 143:1400-2.
54. Thaysen P, Klarholt E. Relation between caval and pulmonary artery oxygen saturation in children. *Br Heart J* 1980; 43:574-8.
55. Tahvanainen J, Meretoja O, Nikki P. Can central venous blood replace mixed venous blood samples? *Crit Care Med* 1982; 10:758-61.
56. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, et al. Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:161-7; discussion 167-8.
57. Buheitel G, Scharf J, Hofbeck M, Singer H. Estimation of cardiac index by means of the arterial and the mixed venous oxygen content and pulmonary oxygen uptake determination in the early post-operative period following surgery of congenital heart disease. *Intensive Care Med* 1994; 20:500-3.
58. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77:235-8.
59. Cheifetz IM, Kern FH, Schulman SR, Greeley WJ, Ungerleider RM, Meliones JN. Serum lactates correlate with mortality after operations for complex congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:735-8.
60. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med* 1996; 22:1418-23.
61. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:73-80.
62. Rossi AF, Seiden HS, Gross RP, Griep RB. Oxygen transport in critically ill infants after congenital heart operations. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:739-44.
63. Jobs DR, Nicolson SC, Steven JM, Miller M, Jacobs ML, Norwood WI, Jr. Carbon dioxide prevents pulmonary overcirculation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:150-1.
64. Morray JP, Lynn AM, Mansfield PB. Effect of pH and PCO2 on pulmonary and systemic hemodynamics after surgery in children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1988;113:474-9.
65. Rychik J, Gullquist SD, Jacobs ML, Norwood WI. Doppler echocardiographic analysis of flow in the ductus arteriosus of infants with hypoplastic left heart syndrome: relationship of flow patterns to systemic oxygenation and size of interatrial communication. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:166-73.
66. Mora GA, Pizarro C, Jacobs ML, Norwood WI. Experimental model of single ventricle. Influence of carbon dioxide on pulmonary vascular dynamics. *Circulation* 1994;90(5Pt2):II43-6.
67. Weldner PW, Myers JL, Gleason MM, et al. The Norwood operation

- and subsequent Fontan operation in infants with complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:654-62.
68. Kanter KR, Miller BE, Cuadrado AG, Vincent RN. Successful application of the Norwood procedure for infants without hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995;59:301-4.
 69. Jacobs ML, Rychik J, Murphy JD, Nicolson SC, Steven JM, Norwood WI. Results of Norwood's operation for lesions other than hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1555-61.
 70. Whittenberger JL, McGregor M, Berglund E, Borst HG. Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960;15:878-82.
 71. Bradley SM, Simes JM, Atz AM. Hemodynamic affects of inspired carbon dioxide after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2088-93.
 72. Riordan CJ, Randsbeck F, Storey JH, Montgomery WD, Santamore WP, Austin EH. Effects of oxygen, positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide on oxygen delivery in an animal model of univentricular heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:644-54.
 73. Day RW, Barton AJ, Pysher TJ, Shaddy RE. Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1400-4.
 74. Shime N, Hashimoto S, Hiramatsu N, Oka T, Kageyama K, Tanaka Y. Hypoxic gas therapy using nitrogen in the preoperative management of neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:38-41.
 75. Keidan I, Mishaly D, Berkenstadt H, Perel A. Combining low inspired oxygen and carbon dioxide during mechanical ventilation for the Norwood procedure. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:58-62.
 76. Bradley SM, Atz AM, Simes JM. Redefining the impact of oxygen and hyperventilation after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:473-80.
 77. Nihill MR, McNamara DG, Vick RL. The effects of increased blood viscosity on pulmonary vascular resistance. *Am Heart J* 1976;92:65-72.
 78. McDonald DA. Arterial flow pattern in relation to changes in vascular resistance. *J Physiol* 1954;125:36.
 79. Hoffman GM, Tweddell JS, Ghanayem NS, et al. Alteration of the critical arteriovenous oxygen saturation relationship afterload reduction after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:738-45.
 80. De Oliveira NC, Van Arsdell GS. Practical use of alpha blockade strategy in the management of hypoplastic left heart syndrome following stage one palliation with a Blalock-Taussig shunt. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:11-5.
 81. De Oliveira NC, Ashburn DA, Khalid F, et al. Prevention of early sudden circulatory collapse after the Norwood operation. *Circulation* 2004;110(Suppl II): II133-8.
 82. O'Blens SB, Roy N, Konstantinov I, Bohn D, Van Arsdell GS. Vasopressin reversal of phenoxybenzamine-induced hypotension after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:1012-3.
 83. Imoto Y, Kado H, Masuda M, Yasui H. Effects of chlorpromazine as a systemic vasodilator during cardiopulmonary bypass in neonates. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:241-5.
 84. Reddy VM, Liddicoat JR, Fineman JR, et al. Fetal model of single ventricle physiology: hemodynamic effects of oxygen, nitric oxide, carbon dioxide, and hypoxia in the early postnatal period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:437-49.
 85. Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, Campbell DN. Experience with operation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:511-9.
 86. Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata H, Miura T, Iwai S, Mori T. The modified Norwood palliation on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:1130-2.
 87. Sano S, Ishino K, Kawada M, et al. Right ventricle - pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:504-10.
 88. Azakie A, Martinez D, Sapru A, Fineman J, Teitel D, Karl TR. Impact of right ventricle to pulmonary artery conduit on outcome of the modified Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1727-33.
 89. Maher KO, Pizarro C, Gidding SS, et al. Hemodynamic profile after the Norwood procedure with right ventricle to pulmonary artery conduit. *Circulation* 2003; 108:782-4.
 90. Mair R, Tulzer G, Sames E, et al. Right ventricular to pulmonary artery conduit instead of modified Blalock-Taussig shunt improves postoperative hemodynamics in newborns after the Norwood operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1378-84.
 91. Mahle WT, Cuadrado AR, Tam VKH. Early experience with a modified Norwood procedure using right ventricle to pulmonary artery conduit. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1084-9.
 92. Pizarro KO, Malec E, Maher KO, et al. Right ventricle to pulmonary artery conduit improves outcome after stage I Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2003; 108 (Suppl.II):II155-60.
 93. Bradley SM, Simes JM, McQuinn TC, Habib DM, Shirali GS, Atz AM. Hemodynamic status after the Norwood procedure: a comparison of right ventricle to pulmonary artery connection versus modified Blalock-Taussig shunt. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:933-41.
 94. Malec E, Januszewska K, Kolcz J, Mroczek T. Right ventricle to pulmonary artery shunt versus modified Blalock-Taussig shunt in the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome - influence on early and late hemodynamic status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:728-34.
 95. Hughes ML, Shekerdemian LS, Brizard CP, Penny DJ. Improved early ventricular performance with a right ventricle to pulmonary artery conduit in stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome: evidence from strain Doppler echocardiography. *Heart* 2004; 90:191-4.
 96. Vogel MA, Rychik J, Vetter J, et al. Effect of volume unloading surgery on coronary flow dynamics in patients with aortic atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:718-27.
 97. Januszewska K, Kolcz J, Mroczek T, Procelewska M, Malec E. Right ventricle to pulmonary artery shunt and modified Blalock-Taussig shunt in preparation to hemi-Fontan procedure in children with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:956-61.
 98. Rumball EM, McGuirk SP, Stumper O, et al. The RV-PA conduit stimulates better growth of the pulmonary arteries in hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:801-6.
 99. Jaquiss RDB, Guanayem NS, Hoffman GM, et al. Early cavopulmonary anastomosis in very young infants after the Norwood procedure: impact on oxygenation, resource utilization and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:982-9.
 100. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR. Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J* 1993; 69:551-5.
 101. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, et al. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries. Basis for the combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation* 2002; 105:1099-1103.
 102. Michel-Behnke I, Akintuerk H, Marquardt I, et al. Stenting of the ductus arteriosus and banding of the pulmonary arteries: basis for various surgical strategies in newborns with multiple left heart obstructive lesions. *Heart.* 2003;89:645-50.
 103. Mitchell MB, Campbell DN, Boucek MM, et al. Mechanical limitation of pulmonary blood flow facilitates heart transplantation in older infants with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23:735-42.
 104. Crisant MRK, Naftel DC, Drummond-Webb J, et al. Fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:576-82.