

Desempenho Hemodinâmico e Resposta Inflamatória Durante o uso do DAV-InCor como Ponte para o Transplante

Hemodynamic Performance and Inflammatory Response During the Use of VAD-InCor as a Bridge to Transplant

João Galantier, Luiz Felipe P. Moreira, Anderson Benício, Adolfo A. Leirner, Idágene Cestari, Edmar A. Bocchi, Fernando Bacal, Noedir A. G. Stolf

Instituto do Coração (Incor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Fundamento: O transplante cardíaco enfrenta o grave problema da escassez de doadores. Estima-se que entre 20% e 40% dos pacientes faleçam na fila de espera. Para esses pacientes, a utilização de dispositivos de assistência circulatória é, muitas vezes, a única possibilidade de sobrevivência durante a espera do doador. No Brasil, não existe nenhum programa regular de utilização desses dispositivos como ponte para transplante.

Objetivo: Avaliar o desempenho hemodinâmico e a resposta inflamatória durante a utilização do DAV-InCor como ponte para transplante.

Métodos: Entre outubro de 2003 e abril de 2006, 11 pacientes, indicados em caráter de prioridade para o transplante cardíaco, evoluíram em choque cardiogênico refratário. O implante do DAV-InCor foi realizado em sete pacientes. O diagnóstico etiológico foi cardiopatia chagásica em cinco pacientes e cardiomiopatia dilatada idiopática em dois.

Resultados: A assistência mecânica ao ventrículo esquerdo foi mantida nos sete pacientes por períodos entre 14 e 42 dias (média 26,2). O desempenho hemodinâmico foi adequado, com a normalização do índice cardíaco, dos níveis de saturação venosa de O₂ e do lactato. O transplante foi realizado em dois pacientes, os outros cinco faleceram por infecção sistêmica ou falência de múltiplos órgãos.

Conclusão: O desempenho do DAV-InCor, no comportamento hemodinâmico dos pacientes estudados, foi adequado para a manutenção de uma condição circulatória satisfatória durante o período estudado. Houve melhora dos parâmetros de perfusão tecidual e manutenção de sinais de resposta inflamatória sistêmica. Houve alta incidência de complicações; contudo, não foram demonstradas complicações relacionadas ao dispositivo que comprometam a segurança da utilização do mesmo. (Arq Bras Cardiol 2008; 91(5) : 327-334)

Palavras-chave: Transplante cardíaco/mortalidade, circulação assistida/métodos, coração auxiliar/utilização, coração artificial/tendências.

Summary

Background: Cardiac transplantation faces the serious problem of lack of donors and it is estimated that 20 to 40% of the patients die while waiting for heart transplantation. For these patients, the use of mechanical circulatory assist devices is the only choice of survival while waiting for a donor. In Brazil, the experience with mechanical circulatory support is limited and there is no regular program regarding the use of these devices as a bridge to heart transplantation.

Objective: To evaluate the hemodynamic performance and the systemic inflammatory response during the clinical use of the InCor-type ventricular assist device (VAD-InCor) as a bridge to heart transplantation.

Methods: Between October 2003 and April 2006, 11 patients in the waiting list for heart transplantation presented hemodynamic deterioration due to refractory cardiogenic shock. Seven of these patients were submitted to VAD-InCor implantation for left ventricular assistance. The etiologic diagnosis was Chagas' disease in 5 patients and idiopathic dilated cardiomyopathy in 2.

Results: The duration of left ventricular assistance ranged from 14 to 42 days (mean 26.2 days). During this period, the hemodynamic performance of the DAV-InCor was adequate to support a normal hemodynamic state. There was normalization of central venous oxygen saturation and serum lactate. Two patients were submitted to heart transplantation, while the other 5 patients died under assistance due to infection and multiple organ failure.

Conclusion: The performance of the VAD-InCor, in the hemodynamic behavior of the studied patients, was adequate for the maintenance of a satisfactory circulatory state during the studied period. There was improvement in the tissue perfusion parameters and maintenance of systemic inflammatory response signs. There was a high incidence of complications; however, complications related to the device, which could compromise the safety of its use, were not demonstrated. (Arq Bras Cardiol 2008; 91(5) : 301-308)

Key words: Heart transplantation/mortality; assisted circulation/methods; heart assist devices/utilization; heart, artificial/trends

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: João Galantier •

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP, Brasil

E-mail: galantier@terra.com.br, dcimorerira@incor.usp.br

Artigo enviado em 27/06/2007; revisado recebido em 13/01/2008; aceito em 22/02/2008

Introdução

Apesar dos crescentes avanços obtidos no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o tratamento definitivo permanece sendo o transplante cardíaco¹. O principal obstáculo para esse procedimento é a escassez de doadores^{2,3}. Em levantamento a respeito da fila de espera para o transplante cardíaco em uma instituição nacional, 41% dos 256 pacientes listados entre 1998 e 2004 faleceram antes do procedimento e o choque cardiogênico foi a principal causa do óbito⁴.

Internacionalmente, os dispositivos de assistência ventricular têm sua utilização e indicações bem estabelecidas, de forma que diferentes modelos têm sido utilizados, e a experiência internacional nesse campo soma milhares de casos⁵⁻¹¹. Atualmente, além da utilização dos diversos dispositivos como “ponte” para o transplante, outras duas modalidades se destacam: a utilização dos dispositivos como “ponte” para uma futura recuperação⁹, baseada no conceito de remodelamento reverso do músculo cardíaco; e a utilização como terapia definitiva para alguns pacientes com contra-indicação ao transplante¹⁰. Segundo os dados da ISHLT, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, 78,3% dos casos de pacientes com suporte circulatório tiveram esse procedimento indicado como ponte para transplante, enquanto 5,3% foram utilizados como ponte para recuperação e 11,9% como terapia definitiva¹¹.

No Brasil, a experiência com o emprego de dispositivos mecânicos de assistência circulatória no tratamento do choque cardiogênico é pequena, constituindo-se apenas de relatos de casos isolados^{12,13} ou de experimentos relacionados ao desenvolvimento de novos dispositivos¹⁴⁻¹⁶. Paralelamente, a expectativa de vida dos pacientes nessa situação, em particular os de etiologia chagásica, é muito limitada¹⁷, exigindo a implantação de programas regulares de assistência circulatória mecânica, especialmente como ponte para o transplante cardíaco.

O dispositivo de Assistência Ventricular InCor (DAV-InCor) é paracorpóreo de acionamento pneumático, que pode ser implantado em paralelo com a circulação esquerda e/ou direita, por meio de cânulas suturadas nas estruturas cardíacas e exteriorizadas por contra-abertura na região abdominal^{18,19}. Apesar da localização externa, proporciona relativa mobilidade ao paciente, sendo capaz de manter a circulação por períodos prolongados. Em sua avaliação em modelo experimental em bezerros, demonstrou bom desempenho hemodinâmico e capacidade de substituir adequadamente a função ventricular esquerda¹⁴. Estudos experimentais crônicos demonstraram a possibilidade da manutenção desse dispositivo implantando em paralelo com a circulação por várias semanas¹⁸, e sua primeira utilização clínica foi realizada em 1993, com resultado favorável¹³.

O objetivo deste estudo é determinar a viabilidade e segurança do implante do DAV-InCor como ponte para o transplante, avaliando o seu desempenho hemodinâmico, a evolução clínica e as alterações da resposta inflamatória dos pacientes.

Métodos

Este estudo foi realizado em pacientes que estavam na fila de espera para o transplante cardíaco, e se apresentavam em

quadro clínico de choque cardiogênico. O implante do DAV-InCor foi indicado em pacientes que apresentavam choque cardiogênico refratário ao controle adequado da volemia, associado ao uso otimizado de terapêutica medicamentosa, incluindo o uso de pelo menos dois agentes inotrópicos endovenosos e ao eventual uso de balão intra-aórtico.

Foram consideradas contra-indicações para a inclusão no estudo: idade superior a 65 anos; peso menor do que 40 kg; episódio de embolia pulmonar ou trombose venosa de veia cava no último mês; intubação prolongada (período maior do que 48 horas); episódio de reanimação cardiopulmonar nas últimas 24 horas; seqüela neurológica aguda ou crônica de maior gravidade; insuficiência renal aguda ou crônica, com níveis de creatinina acima de 2,5 mg/dl e/ou de uréia acima de 100 mg/dl; disfunção hepática com bilirrubinas totais acima de 3 mg/dl; quadro infeccioso ativo e distúrbios hemorrágicos.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Científica e de Ética da instituição e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A escolha do tipo de assistência circulatória foi feita de acordo com os critérios hemodinâmicos. Inicialmente, foi realizado o implante isolado de um sistema de assistência ventricular esquerda, sendo a disfunção ventricular direita manuseada farmacologicamente com o uso de agentes inotrópicos e vasodilatadores da vasculatura pulmonar. Nenhum paciente foi excluído após o implante do dispositivo.

Implante do dispositivo

O dispositivo utilizado no presente estudo, DAV-InCor, foi o modelo desenvolvido pelo Centro de Tecnologia Biomédica do Instituto do Coração (CTB). Trata-se de um dispositivo paracorpóreo, pulsátil, composto de uma unidade bombeadora, com duas câmaras separadas por uma membrana flexível confeccionada com várias camadas de uma poliéster poliuretano (Biomer®). A câmara sangüínea do DAV tem um volume de 65 ml, é revestida internamente de várias camadas de Biomer® e possui duas válvulas biológicas para controle de fluxo, que estão posicionadas na conexão da bomba com as cânulas de entrada e saída (fig.1). O acionamento da bomba é feito por um propulsor pneumático que controla a aplicação de um pulso de pressão positiva na câmara pneumática.

O implante do dispositivo foi feito com uso de circulação extracorpórea convencional em normotermia. Após a esternotomia, eram feitas duas incisões abdominais para exteriorização das cânulas. Inicialmente era realizada a sutura término-lateral entre a aorta ascendente e o enxerto tubular. Em seguida era realizada, com suporte da CEC, a inserção e sutura da cânula no ápice do ventrículo esquerdo. Após a conexão das cânulas com o dispositivo, eram feitas manobras para retirada de ar e iniciado o funcionamento do dispositivo. O modo de acionamento preferencial foi sempre o de “demanda” ou “full to empty”.

Durante o período pós-operatório imediato, na unidade de terapia intensiva, os pacientes recebiam infusão endovenosa



Fig. 1 - Dispositivo de assistência ventricular modelo InCor (DAV-InCor) desenvolvido pelo Centro de Tecnologia Biomédica do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo.

contínua de heparina e administração de aspirina ou dipiridamol. Durante os três primeiros dias, os pacientes recebiam também a administração de aprotinina.

Avaliação hemodinâmica

A monitorização hemodinâmica foi realizada durante os primeiros dias através de cateter de artéria pulmonar, para medidas de pressão capilar pulmonar (PCP), pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão venosa central (PVC), débito cardíaco e índice cardíaco (IC). O fluxo sanguíneo do dispositivo era monitorizado continuamente pelo console do aparelho DAV-InCor, de onde era obtido o cálculo do fluxo indexado pela divisão entre o fluxo do dispositivo pela superfície corpórea. O fluxo indexado através do dispositivo era mantido sempre acima de 2,0 l/min/m².

O diagnóstico de falência ventricular direita era estabelecido de acordo com critérios hemodinâmicos e acompanhado por estudos ecocardiográficos. Na prevenção dessa complicação, todos os pacientes recebiam suporte inotrópico endovenoso e vasodilatadores pulmonares, destacando-se o emprego rotineiro de óxido nítrico inalatório. Na presença de disfunção do ventrículo direito, o suporte farmacológico era intensificado, com o emprego associado de agentes inotrópicos endovenosos e de vasodilatadores pulmonares, como o milrinone, a nitroglicerina e a prostaciclina. O implante de um sistema de assistência ventricular direita deve ser realizado apenas nos casos que apresentem refratariedade ao tratamento farmacológico otimizado.

Avaliação laboratorial e da resposta inflamatória sistêmica

Durante o seguimento pós-operatório imediato, a saturação venosa central de oxigênio (SVO₂), os níveis de lactato sérico, uréia, creatinina, bilirrubinas e desidrogenase láctica foram dosados diariamente. Os níveis séricos do peptídeo natriurético central (BNP), das interleucinas (IL6 e IL8), do fator de necrose tumoral α (TNF α) e da proteína C-reativa (PCR) foram dosados nos três primeiros dias de seguimento, e posteriormente a cada semana.

Foram colhidas amostras para determinação da resposta inflamatória sistêmica e neuro-humoral. Essas amostras foram colhidas no pré-operatório, no pós-operatório imediato (sexta hora), nos três primeiros dias de pós-operatório, e uma vez por semana a partir do sétimo dia. As amostras foram processadas e o soro separado por centrifugação para então ser armazenado a -80°C até a sua determinação. As determinações dos níveis séricos das interleucinas 6 e 8 e do TNF α foram realizadas em processador automatizado de ensaios de quimiluminescência modelo IMMULITE®, com kits IMMULITE® da empresa DPC Medlab® apropriados. A determinação da PCR foi realizada pelo método imunoturbidimétrico com detecção ultra-sensível, enquanto a determinação quantitativa de BNP, por método de radioensaio automatizado em aparelho ADVIA® da empresa Bayer®.

Foram realizadas medidas em duplicata somente para valores considerados discrepantes em relação às outras medidas.

Análise anatomopatológica

Todos os pacientes que evoluíram para óbito foram submetidos a exame de necropsia, no intuito de identificar e documentar as principais complicações associadas ao método. Os dispositivos foram avaliados, no momento de transplante ou da necropsia, para identificar-se a presença de trombos em seu interior, bem como da adequada mobilidade das próteses.

Estudo estatístico

Na análise dos dados hemodinâmicos e laboratoriais, utilizamos a análise de variância de medidas repetidas, complementada pelo teste *t* de Bonferroni. Na análise dos valores dos níveis dos marcadores de resposta inflamatória, utilizamos a análise de variância não-paramétrica de Friedman, completada pelo teste de Dunn. Nas variáveis de distribuição normal, os valores são apresentados em média e desvio-padrão ou com intervalo de confiança de 95%. As variáveis de distribuição assimétrica são apresentadas em mediana, com as variações interquartis. O nível de significância estatística estabelecido para este estudo foi de 5%.

Resultados

No período de outubro de 2003 a abril de 2006, 29 pacientes foram indicados em caráter de prioridade para o transplante cardíaco. Desses pacientes, 11 evoluíram em choque cardiogênico refratário à terapêutica farmacológica e ao implante de balão intra-aórtico. O implante do DAV-InCor foi realizado em sete desses pacientes; em dois casos não foi possível a sua realização por indisponibilidade do equipamento e em dois pacientes, por falta de preenchimento do consentimento informado. O diagnóstico etiológico foi cardiopatia chagásica em cinco (71%) e cardiomiopatia dilatada idiopática em dois (29%) dos sete pacientes estudados. Cinco pacientes eram do sexo masculino. A idade variou entre 34 e 54 anos (média de 39,5 anos). As características gerais dos sete pacientes são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características pré-operatórias dos pacientes submetidos ao implante de dispositivo paracorpóreo de assistência circulatória

	Sexo	Etiologia	Idade	Peso (kg)	Tipo de suporte farmacológico	Tempo de uso	Índice cardíaco (l/min/m ²)	Resist. vasc. pulm. (Wood)
Pac.1	Masc.	Chagásica	36	60	Dobutamina BIA	28 dias	1,40	2,68
Pac.2	Masc.	Chagásica	46	75	Dobutamina BIA	12 dias	1,87	2,34
Pac.3	Masc.	Chagásica	35	60	Dobutamina BIA	5 dias	1,69	3,11
Pac.4	Masc.	Dilatada	57	84	Dobutamina Milrinone BIA	81 dias	1,90	1,2
Pac.5	Fem.	Dilatada	43	48	Dobutamina Milrinone BIA	23 dias	1,47	1,9
Pac.6	Masc.	Chagásica	34	50	Dobutamina Milrinone BIA	25 dias	1,72	3,2
Pac.7	Fem.	Chagásica	45	46	Dobutamina BIA	10 dias	1,96	2,6

BIA - Balão intra-aórtico.

Todos os pacientes estavam em uso de dobutamina e balão intra-aórtico e três (42,8%) estavam em uso de milrinone. O tempo de utilização de agentes inotrópicos variou entre 5 e 81 dias (média 26,2±9,9). O IC médio no pré-operatório era de 1,72 (±0,22) l/min/m² e a resistência vascular pulmonar média era de 2,43(±0,72) unidades Wood.

Os sete pacientes foram submetidos ao implante do DAV-InCor à esquerda, sem a necessidade de implante de assistência circulatória à direita. Não ocorreram complicações intra-operatórias em nenhum dos pacientes. Houve necessidade de reintervenção cirúrgica para revisão de homeostasia em três pacientes (42,8%).

Em seis pacientes (85,7%), foi possível a retirada do tubo orotraqueal nas primeiras 24 horas de seguimento. Esse fato possibilitou a realimentação e a movimentação precoce desses pacientes, situação que foi mantida até a ocorrência de complicações que motivaram a descontinuidade dessas funções. Em quatro pacientes (57,1%) foi possível realizar o desmame de agentes inotrópicos endovenosos.

A assistência circulatória mecânica ao ventrículo esquerdo foi mantida nos sete pacientes por períodos que variaram de 14 a 42 dias, com média de 24,2 (±9,98) dias. O transplante cardíaco foi realizado em dois pacientes, no 21º dia e no 31º dia após o implante (28,6%), sendo considerado como desfecho final positivo. Os outros cinco pacientes (71,4%) faleceram em uso do DAV-InCor por infecção sistêmica ou falência de múltiplos órgãos. Na tabela 2 são apresentadas as variações dos parâmetros hemodinâmicos durante os primeiros dias pós-operatórios. Um aumento significativo do IC foi observado em associação à queda significativa das pressões capilar pulmonar e venosa central.

A disfunção do ventrículo direito foi controlada em todos os pacientes, sem a necessidade do implante de um novo DAV à direita, mediante o uso de agentes inotrópicos, como a dobutamina e o milrinone, e do uso contínuo de óxido nítrico inalatório. Esse fato ocorreu tanto nos cinco pacientes com o diagnóstico de cardiopatia chagásica como nos dois portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática.

A fig.2 apresenta a normalização dos níveis plasmáticos

Tabela 2 – Comportamento hemodinâmico até terceiro dia de pós-operatório

	Pré-operatório	POI	1º PO	2º PO	3º PO
IC	1,72±0,22 *	3,43±0,75 *	3,68±0,44 *	3,74±0,35 *	3,54±0,39 *
DAVi		2,66±0,48	2,88±0,36	2,98±0,26	2,95±0,33
PAM	66,29±10,93	72,43±5,77	77,57±6,95	76,57±7,63	84,29±16,04 *
PAP	37,29±11,74	31,71±7,91	29,29±10,18**	32,29±8,42	34,71±7,83
PCP	26,43±6,60	19,86 ± 7,36**	16,86±7,10*	19,57±4,43**	21,00±5,26
PVC	26,71±4,68	19,14 ± 5,79**	17,71±3,09**	21,43±2,99**	21,86±3,34**

IC - Índice cardíaco; DAVi - Fluxo indexado do DAV; PAM - Pressão arterial média; PAP - Pressão média de artéria pulmonar; PCP - Pressão capilar pulmonar; PVC - Pressão venosa central. (*) = p < 0,01 em relação ao pré-operatório. (**) = p < 0,05 em relação ao pré-operatório.

de lactato e da saturação venosa central de oxigênio nos primeiros dias de pós-operatório. Paralelamente, não houve alterações significativas nos níveis de uréia e bilirrubinas, que se mantiveram elevados, especialmente nos pacientes que evoluíram para falência orgânica; no entanto, não foi possível estabelecer correlação estatística entre esses marcadores e o desempenho do dispositivo.

Um paciente (14,2%) apresentou hemólise significativa caracterizada clinicamente por icterícia, com níveis séricos de hemoglobina livre de 125 mg/dl, presença de hemoglobinúria e níveis de DHL de 1744 U/l durante quadro de SIRS, posteriormente houve queda da hemoglobina livre para 32 mg/dl e DHL para 684 U/l. Três pacientes apresentaram sinais leves de hemólise, com níveis de hemoglobina livre de até 40 mg/dl, todos eles associados à realização de hemodiálise.

Não houve diminuição significativa dos níveis de BNP,

mesmo nos pacientes em que foi possível o desmame de agentes inotrópicos.

Os resultados das determinações dos marcadores de resposta inflamatória (TNF- α , interleucinas IL6 e IL8) e da PCR, realizadas ao longo do período de seguimento pós-operatório nos sete pacientes, são apresentados nas fig.3 e 4. Embora não tenham sido observadas alterações significativas dos três primeiros marcadores de resposta inflamatória, pode-se notar a elevação pontual dos valores dessas variáveis em alguns pacientes, logo após o implante do DAV e após a primeira semana de seguimento. Por sua vez, o estudo do PCR mostra uma elevação significativa de seus valores durante todo o período de seguimento pós-operatório. Esse fato ocorreu, principalmente, nos quatro pacientes que evoluíram com complicações infecciosas no pós-operatório.

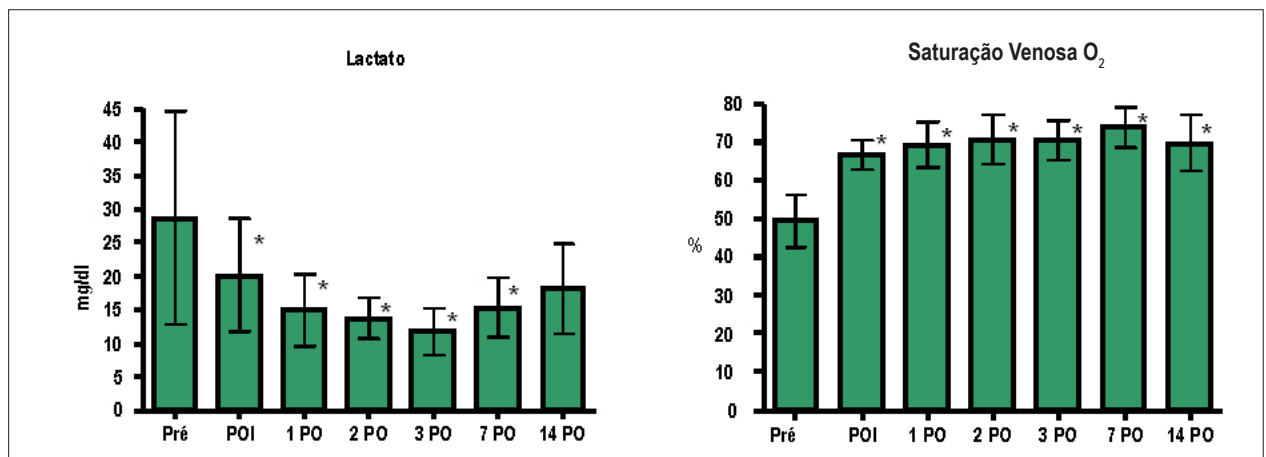


Fig. 2 - Valores médios do lactato sérico (a) e da saturação venosa central de oxigênio - SvO₂ (b) durante a evolução pós-operatória dos pacientes; Valores apresentados em média \pm intervalo de confiança de 95% (*) = $p < 0,05$ em relação ao pré-operatório pela análise de variância de medidas repetidas e teste t de Bonferroni.

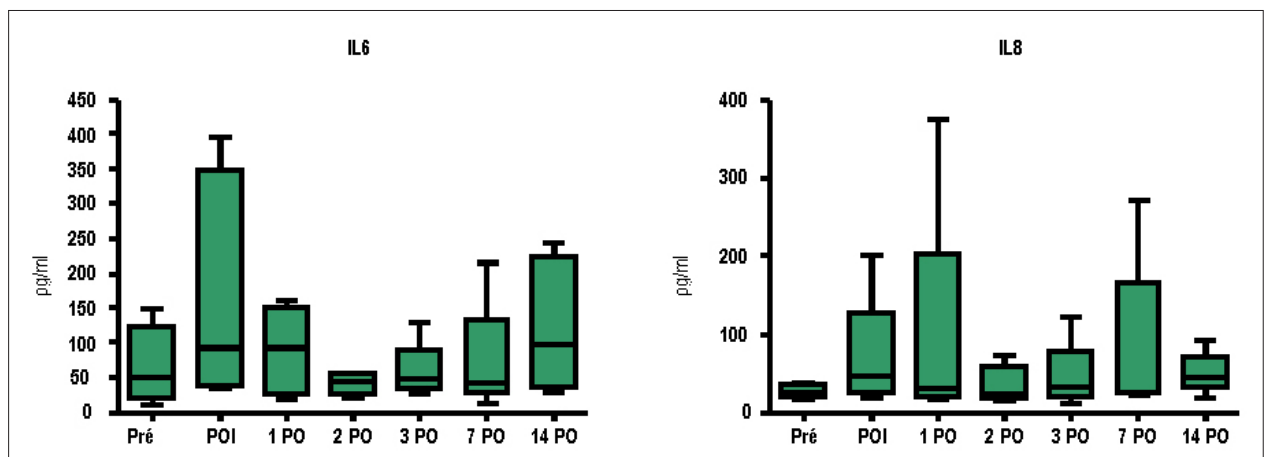


Fig. 3 - Valores das Interleucinas (IL6, IL8) durante a evolução pós-operatória dos pacientes; Valores apresentados em medianas e quartis. Não houve variação significativa dos valores das Interleucinas (IL6, IL8) pela análise de variância não paramétrica de Friedman.

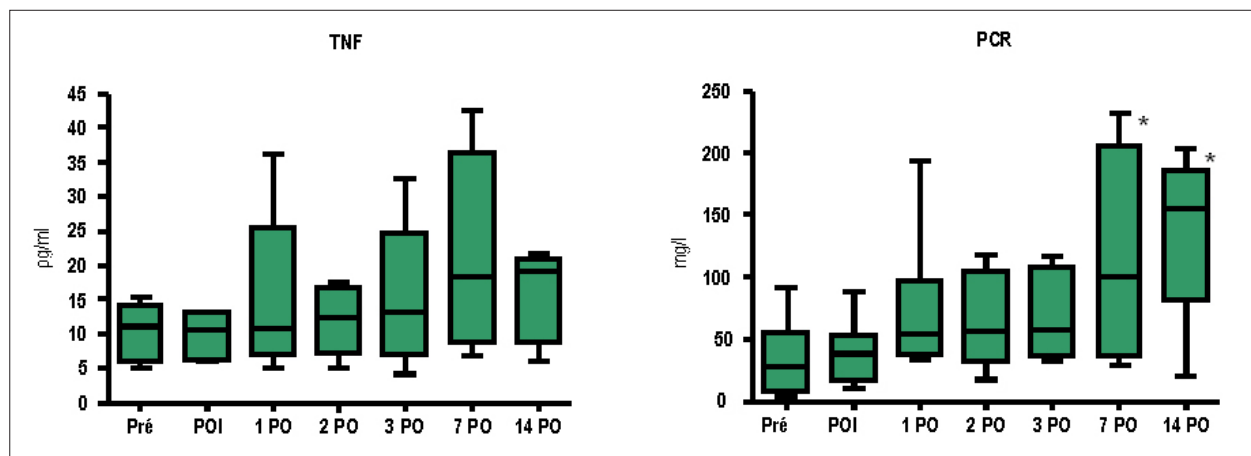


Fig. 4 - Valores do Fator de necrose tumoral (TNF- α) e da proteína C-reativa (PCR) durante a evolução pós-operatória dos pacientes; Valores apresentados em medianas e quartis. (*) = $p < 0,05$ em relação ao pré-operatório nos valores do PCR, pela análise de variância não paramétrica de Friedman, complementada pelo teste de Dunn.

Quatro pacientes (57,1%) apresentaram complicações infecciosas, sendo dois (28,7%) de origem respiratória e dois de corrente sanguínea, levando a quadro séptico. Esses pacientes evoluíram com piora das funções renal e hepática, fato que colaborou com o quadro final de falência de múltiplos órgãos.

Dois pacientes (28,5%) apresentaram sangramento digestivo com necessidade de interrupção temporária da terapêutica anticoagulante. Um desses pacientes apresentou acidente vascular embólico.

A avaliação do DAV-InCor, realizada por ocasião de sua retirada, mostrou evidências de trombose parcial na via de entrada do dispositivo em um dos pacientes que apresentou sangramento digestivo cinco dias antes do óbito. Nesse paciente, havia presença de material sanguinolento em estômago e alças intestinais. O exame de necropsia dos cinco pacientes que faleceram durante o emprego do DAV-InCor demonstrou sinais de congestão pulmonar e hepática e dilatação das câmaras cardíacas em todos os pacientes.

Discussão

A utilização de dispositivos para assistência circulatória é uma prática bem estabelecida internacionalmente. No Brasil, no entanto, existe uma falta de experiência nessa área, apesar da existência de um grande número de pacientes que se beneficiariam de programas organizados para utilização desses dispositivos.

No presente estudo, apresentamos uma opção de um dispositivo de assistência ventricular, pulsátil e de posicionamento para-corpóreo para utilização como ponte para realização de transplante. O desempenho hemodinâmico do dispositivo foi satisfatório, sobretudo no que diz respeito à manutenção de débito cardíaco adequado e da drenagem das câmaras cardíacas, demonstrado pela normalização nos níveis de lactato e da saturação venosa central de oxigênio, bem como das outras medidas hemodinâmicas.

Apesar dos rígidos critérios de inclusão no estudo, os pacientes selecionados se encontravam em condição clínica

bastante avançada, haja vista a grande incidência de utilização de balão intra-aórtico encontrada (100%), em comparação com os dados do registro da ISHLT¹¹, em que apenas 4,5% dos pacientes vão a transplante em uso de balão intra-aórtico. Outros dados que corroboram com a gravidade clínica dos pacientes, são os níveis elevados da resposta inflamatória sistêmica e do peptídeo natriurético central (BNP) no momento do implante do dispositivo.

A resposta neuro-humoral foi avaliada neste estudo por meio da determinação dos níveis do peptídeo BNP. A liberação de BNP na circulação é proporcional a distensão dos ventrículos, causada pela sobrecarga volumétrica, e, portanto, reflete um estado de descompensação hemodinâmica. Vários autores têm descrito o BNP como um bom marcador para a condição hemodinâmica do paciente com insuficiência cardíaca²⁰. O implante de DAV determina uma diminuição de carga para o miocárdio e recuperação hemodinâmica, revertendo a situação de desequilíbrio volêmico no interior dos ventrículos, podendo normalizar a condição neuro-humoral. Dessa forma, a determinação dos níveis de BNP poderia ser um adequado marcador, não somente do momento ideal para implante do dispositivo, mas também da eficácia do tratamento e eventualmente da possível recuperação²¹. Em nosso estudo, não houve normalização nos níveis de BNP, apesar de uma tendência de queda, fato que poderia ser explicado pela manutenção da distensão ventricular à direita.

Em nosso estudo, a disfunção do ventrículo direito, situação bastante temida, uma vez que seu aparecimento determina uma pior evolução desses pacientes^{22,23}, foi manuseada com agentes inotrópicos e vasodilatadores pulmonares. Não houve necessidade de implante de assistência ventricular direita em nenhum caso, e em quatro pacientes foi possível o desmame de agentes inotrópicos com manutenção dos fluxos adequados através do dispositivo. No entanto, apesar da redução significativa das pressões de enchimento (PCP e PVC), esses valores não chegaram aos níveis normais e também não houve normalização dos níveis de bilirrubinas e de uréia, o que pode representar a manutenção de um estado de hipertensão venosa nos territórios hepático e renal, favorecendo um

aumento na incidência de disfunção desses órgãos.

As outras complicações apresentadas em nosso estudo são as mesmas relatadas pela literatura internacional, na experiência com outros modelos. A incidência de sangramento cirúrgico foi de 42,8% e de fenômenos tromboembólicos de 14,2%, à semelhança da literatura internacional. A incidência de reoperação por sangramento varia, na literatura, entre 20% e 60%, independentemente do tipo de dispositivo e da etiologia de indicação do implante^{24,25}. Os dados sugerem que as causas para o sangramento pós-operatório são multifatoriais, e podem incluir disfunção hepática prévia, disfunção plaquetária, terapia anticoagulante prévia, anemia e desequilíbrio entre coagulação e fibrinólise em direção a fibrinólise.

Já o aparecimento de fenômenos tromboembólicos sintomáticos tardios varia na literatura entre 20% e 40%²⁶. Claramente existe uma tendência inicial para sangramento enquanto tardiamente essa tendência se reverte para a trombose, e nem mesmo os modelos mais novos e com maior desenvolvimento tecnológico estão isentos desse problema, e todos eles necessitam de alguma forma de anticoagulação e/ou antiagregação plaquetária a partir de determinado momento, dependendo do protocolo adotado²⁷.

O controle adequado da anticoagulação é um processo bastante sutil, uma vez que a importância desse controle não se restringe à proteção contra fenômenos tromboembólicos. Ele também é importante para minimizar o desencadeamento da resposta inflamatória sistêmica, na tentativa de diminuir a liberação de fatores pró-inflamatórios e a lesão dos elementos figurados do sangue, diminuindo o grau de hemólise e degradação de plaquetas. O contato do sangue com os biomateriais empregados nos dispositivos pode desencadear um aumento da resposta inflamatória sistêmica, já ativada pela condição hemodinâmica dos pacientes, por meio da ativação de sistemas de resposta celular e de proteínas plasmáticas. Os principais sistemas envolvidos nessa resposta são: cascata de coagulação/fibrinólise; sistema complemento e citocinas relacionadas à ativação celular.

Nos pacientes com DAV, os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias TNF alfa, IL-6 e IL-8 não têm papel bem definido. Os dados de literatura indicam que citocinas pró-inflamatórias e fatores de complemento estão elevados no pré-operatório de pacientes que implantam DAV. O suporte circulatório parece estar associado a um melhor prognóstico quando há mudanças favoráveis nos níveis desses mediadores²⁸⁻³⁰.

Em nosso estudo, não houve alterações significativas nos níveis de interleucinas IL6 e IL8 e TNF- α , demonstrando uma manutenção na resposta inflamatória sistêmica elevada. Por sua vez, o estudo da PCR mostra uma elevação significativa de seus valores no período de seguimento pós-operatório, podendo corresponder ao aparecimento de complicações infecciosas, ou ainda estar relacionado a um aumento da

resposta inflamatória pelo contato do sangue com a superfície de contato do dispositivo.

Também verificamos uma incidência alta de complicações infecciosas, superior aos índices internacionais^{31,32}, que pode estar relacionada à gravidade clínica dos pacientes estudados ou até mesmo com as alterações imunológicas causadas pelo suporte circulatório.

Com base nos dados apresentados, podemos concluir que o desempenho do DAV-InCor foi adequado na manutenção de uma condição circulatória satisfatória durante o período de assistência circulatória. Na evolução clínica e laboratorial dos pacientes estudados, houve alta incidência de complicações, compatíveis com a experiência internacional.

Limitações do estudo

O pequeno número de pacientes é a principal limitação encontrada neste estudo, limitando o poder estatístico dos resultados e impedindo o estabelecimento de fatores causais para as principais complicações. A elevada incidência de complicações infecciosas compromete também a avaliação definitiva dos achados de resposta inflamatória sistêmica.

Perspectivas futuras

A ausência de programas regulares de assistência circulatória e a existência de grande número de pacientes que se beneficiariam da utilização desses dispositivos fazem que seja necessário o estímulo a outros centros na utilização de dispositivos de suporte circulatório, no sentido de aumentar a experiência com esses pacientes.

Paralelamente, o elevado custo dos dispositivos existentes no mercado internacional faz que devam continuar a investigação de dispositivos nacionais, seja pela realização de estudos com um número maior de casos, de estudos com outros dispositivos, seja por estudos comparativos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP e CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de João Galantier pela Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (Incor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2006; 12: 10-38.
2. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. (ABTO). {on-line} Registro Brasileiro de Transplantes. Gráficos de 2005. [Acesso em 2007 nov 12]. Disponível em: <http://www.abto.org.br>.
3. Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (8): 880-92.
4. Moreira LFP, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Fiorelli AI, Stolf NAG, et al. Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2005; 20 (3): 261-9.
5. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky, McCarthy P, Radovansevich B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patient awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122 (6): 1186-95.
6. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 12 (3): 243-50.
7. Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, Oyer PE. The Novacor left ventricular assist system: clinical experience from the Novacor Registry. *J Card Surg.* 2001; 16: 267-71.
8. Goullon A, Ries D. Experience with Berlin Heart Assist Device. *Art Organs.* 1994; 18 (7): 490-3.
9. Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: S109-13.
10. Richenbacher WE, Naka Y, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, et al. for the REMATCH Investigators. Surgical management of patients in the REMATCH Trial. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: S86-92.
11. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report—2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (9): 1182-7.
12. Pêgo-Fernandes PM, Moreira LFP, Dallan LAO. Uso de bomba centrífuga no pós-operatório, de cirurgia cardíaca. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1992; 7: 263-8.
13. Bocchi EA, Vieira ML, Fiorelli A, Hayashida S, Mayzato M, Leirner A, et al. Alterações hemodinâmicas e neurohormonais durante assistência circulatória com ventrículo artificial seguida de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 1994; 62: 23-7.
14. Benício A, Moreira LFP, Hayashida S, Cestari IA, Leirner AA, Stolf NAG, et al. Avaliação do desempenho hemodinâmico do dispositivo de assistência ventricular Incor como substituto do coração esquerdo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1999; 14: 237-46.
15. Andrade A, Ohashi Y, Lucchi J, Nicolosi D, Dinkhuysen JJ, Biscegli J, et al. Testes in vitro e in vivo com o Coração Artificial Auxiliar (CAA): um novo modelo de coração artificial totalmente implantável e heterotópico. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1999; 14 (2): 128-34.
16. Kubrusly LF, Martins AF, Madeira J, Savitzky S, Wollman D, Melhem A, et al. Dispositivo de assistência circulatória mecânica intraventricular de fluxo axial: estudo in vitro. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000; 15 (2): 169-72.
17. Moreira LFP, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NAG. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in chagas' disease cardiomyopathy. *Artif Organs.* 2007; 31 (4): 253-8.
18. Leirner AA. Assistência mecânica no tratamento da insuficiência cardíaca grave: projeto, construção e teste de um ventrículo artificial. [livre docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1995.
19. Oshiro MS, Hayashida SA, Maizato MJ, Marques EF, Stolf NA, Jatene AD, et al. Design, manufacturing, and testing of a paracorporeal pulsatile ventricular assist device: Sao Paulo Heart Institute VAD. *Artif Organs.* 1995; 19: 274-9.
20. Hampton CR, Verrier ED. Systemic consequences of Ventricular Assist Devices: alterations of coagulation, immune function, inflammation, and the neuroendocrine system. *Artif Organs.* 2002; 26 (11): 902-8.
21. Sodan R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Muller J, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (7): 1942-9.
22. Sato N, Mohri H, Miura M, Watanabe T, Nitta S, Sato S. Right ventricular failure during clinical use of a left ventricular assist device. *ASAIO Trans.* 1989; 35 (3): 550-2.
23. Van Meter CH Jr. Right heart failure: best treated by avoidance. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71 (3S): S220-2.
24. Goldstein DJ, Beauford RB. Left Ventricular Assist Devices and Bleeding: adding insult to injury. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75 (6S): S42-7.
25. Livingston ER, Fisher CA, Bibidakis EJ, Pathak AS, Todd BA, Furukawa S, et al. Increased activation of the coagulation and fibrinolytic systems leads to hemorrhagic complications during left ventricular assist implantation. *Circulation.* 1996; 94 (9S): II227-34.
26. Himmelreich G, Ullmann H, Reiss H, Rosch R, Loebe M, Schiessler A, et al. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of ventricular assist device. *ASAIO J.* 1995; 41 (3): M790-4.
27. Spanier T, Oz MC, Levin H, Weinberg A, Stamatis K, Stern D, et al. Activation of coagulation and fibrinolytic pathways in patients with left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112 (4): 1090-7.
28. Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, Laio H, Ashton RC Jr, Naka Y, et al. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63 (4): 971-4.
29. Deng MC, Erren M, Tjan TD, Tamminga N, Wertze B, Zimmermann P, et al. Left ventricular assist system support is associated with persistent inflammation and temporary immunosuppression. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 47 (2S): 326-31.
30. Hummel M, Czerlinski S, Friedel N, Liebenhal C, Hasper D, von Baehr R, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation. *Crit Care Med.* 1994; 22 (3): 448-54.
31. Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, Bourge RC, et al. Infection in Ventricular Assist Devices: prevention and treatment. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75 (6S): S48-57.
32. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, Smedira NM, Goormastic M, Banbury MK, et al. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72 (2): 725-30.