JOÃO GALANTIER

Avaliação do emprego clínico do dispositivo de assistência ventricular InCor como ponte para o transplante cardíaco

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

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira

SÃO PAULO

2007

DEDICATÓRIA

Aos meus pais:

Mauricio e Henia

“Lembrem-se que todo pai tem o filho que merece”

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Felipe P. Moreira, pelo apoio e confiança, mesmo nos momentos mais difíceis; pela sinceridade e insistência. O bom orientador não precisa “pegar na mão” do orientado.

Ao Dr. Anderson Benício, companheiro de sofrimento, sempre a “voz da experiência” de um irmão mais velho.

Ao Dr. Ivo Richter, pela enorme compreensão da minha necessidade de dedicação em todos os momentos.

Ao Dr. Fabio A. Gaiotto, pela inspiração e força para começar esta aventura.

Ao Prof. Dr. Adolfo Leirner e a Prof^a. Idágene Cestari, “pai e mãe da criança”, pelo apoio com toda a logística e infra estrutura possíveis.

Aos colegas da Bioengenharia: Dimas H. da Silva, Helena Oyama, Marcelo Mazzetto, Maria de Lourdes L. Silva, Mauro R. Ushizima, Rinaldo Miranda, Sergio Hayashida, presentes em todos os momentos cruciais, sempre dispostos a facilitar as coisas.

A todos colegas do Laboratório de Coagulação do Prof. Dr. Élbio, sobretudo à Dra. Tânia e Cristina, abriram as portas de sua casa e me acolheram com um filho (não que elas tenham idade para tanto).

À Neusa R. Dini, Juliana L. Sobrinho e Eva M. Guiss de Oliveira, estas sim, “pegaram na minha mão”.

Ao Dr. Ricardo Tavares, da UTI do 4^o. andar, por acreditar e apoiar a idéia.

Ao pessoal do laboratório de análises clínicas, Margarida, Marli, Lucila e Dra. Célia, pela ajuda inestimável desde o princípio do projeto. E aos plantonistas, que me aceitaram nas noites e madrugadas no processamento do material.

Às meninas do laboratório de pesquisa do 1º andar, Izabete e Dra. Regina, sem as quais não seria possível a parte essencial do projeto.

À toda equipe da REC 1, que acolhia os pacientes, mesmo agüentando a nossa presença.

À Dra. Rosângela Monteiro, que não sabe dizer “não” para quem está precisando de auxílio.

Ao Dr. Paulo S. Gutierrez, pela presteza na obtenção das imagens da anatomia patológica.

Às minhas irmãs, Silvia e Claudia e principalmente aos meus sobrinhos (por ordem de idade), Victor, Davi, Julia, Henri e Leo, que foram compreensivos com o tio nos momentos de ausência.

Às minhas avós, Rosa e Sara, que aceitaram aguardar as minhas prioridades, enquanto eu não as contento.

Ao Dr. Mauricio Mendonça, amigo de verdade, sempre disposto a auxiliar.

Aos “Amigos do Joe”, Botero, Rose e Enzo, sempre torcendo pela minha vitória, e compartilhando os momentos de descontração.

Aos pacientes, razão, meio e finalidade; que de boa vontade participaram deste estudo, mesmo que nem sempre tenhamos sido bem sucedidos.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

Sachez que lê secret dês artes est de corriger la naturer

[O segredo das artes é corrigir a natureza]

François Marie Arouet (Voltaire)

Sumário

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Objetivos	05
2 ASPECTOS RELEVANTES DA LITERATURA	06
2.1 Assistência Circulatoria – Histórico	07
2.2 Tipos de assistência circulatoria	09
2.3 Experiência internacional	11
3 MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1 Seleção dos pacientes	14
3.2 Critérios de exclusão	16
3.3 Descrição do dispositivo	17
3.4 Procedimento cirúrgico	22
3.5 Seguimento pós-operatório	26
3.5.1 Protocolo de anticoagulação e antiagregação plaquetária	26
3.5.2 Indicação de reintervenção cirúrgica	27
3.5.3 Disfunção de Ventrículo Direito	27
3.6 Avaliação do desempenho hemodinâmico do DAV-Incor	28
3.7 Avaliação laboratorial	28
3.8 Avaliação dos marcadores da resposta inflamatória sistêmica e neuro-humoral	29
3.9 Análise anátomo patológica	30
3.10 Estudo estatístico	30
4 RESULTADOS	31
4.1 Evolução clínica	34
4.1.1 Sangramento – Reoperações	34
4.1.2 Infecções	35
4.1.3 Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)	35
4.1.4 Insuficiência renal	36
4.1.5 Fenômenos tromboembólicos	36
4.1.6 Hemólise	36
4.1.7 Outras complicações	37

4.2 Comportamento hemodinâmico	38
4.3 Avaliação laboratorial	40
4.4 Evolução dos marcadores da resposta inflamatória sistêmica	43
4.5 Anatomia patológica	45
5.DISCUSSÃO	49
6.CONCLUSÕES	50
7. ANEXOS	61
8. REFERÊNCIAS	69

RESUMO

Apesar dos crescentes avanços no controle e tratamento da insuficiência cardíaca, sejam eles na área clínica ou cirúrgica, o tratamento definitivo permanece sendo o transplante cardíaco.

No entanto, o transplante cardíaco tem enfrentado o grave problema da escassez de doadores. Atualmente, estima-se que entre 20% e 40% dos pacientes selecionados falecem na fila de espera em todo o mundo sendo que a maioria, por falência circulatória progressiva. Para esses pacientes, a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica é, muitas vezes, a única possibilidade de sobrevivência durante a espera do doador.

No Brasil, a experiência com o emprego de métodos de assistência circulatória mecânica no tratamento do choque cardiogênico é pequena. Paralelamente, a expectativa de vida dos pacientes nesta situação, em particular os de etiologia chagásica, é muito limitada, e nenhum programa regular foi ainda introduzido com a finalidade de utilizar estes dispositivos no tratamento do choque cardiogênico refratário, especialmente como ponte para o transplante cardíaco.

Objetivos:

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

Métodos:

Este estudo foi realizado em pacientes que estavam na fila de espera para o transplante cardíaco, no período de outubro de 2003 a abril de 2006, e se apresentavam em quadro clínico de choque cardiogênico refratário

Durante os primeiros dias, foram analisadas as medidas de pressão capilar pulmonar (PCP), pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão venosa central (PVC), débito cardíaco e índice cardíaco (IC). O cálculo do fluxo indexado era obtido pela divisão entre o fluxo do dispositivo pela superfície corpórea.

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.

Resultados

No período do estudo, 29 pacientes foram indicados em caráter de prioridade para o transplante cardíaco. Destes 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 destes pacientes. 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).

A assistência circulatória mecânica ao ventrículo esquerdo foi mantida nos 7 pacientes por períodos que variaram de 14 a 42 dias, com média de 26,2 dias.

Neste período, o desempenho hemodinâmico foi adequado, sendo observada a normalização do índice cardíaco, das pressões em território pulmonar, da SVO₂ e do lactato sérico. A avaliação da resposta inflamatória sistêmica demonstrou a elevação do TNF e das interleucinas, principalmente nos pacientes que evoluíram com alterações infecciosas. O transplante cardíaco foi realizado em 2 pacientes e os outros 5 faleceram em uso do DAV Incor por infecção sistêmica ou falência de múltiplos órgãos. Não ocorreram complicações relacionadas ao DAV em 6 pacientes nos primeiros 30 dias de seguimento. Um paciente apresentou episódio de acidente vascular cerebral extenso aos 26 dias de pós-operatório.

Conclusões:

Os resultados deste estudo demonstram que, apesar do alto índice de complicações apresentado pelos pacientes, a assistência circulatória mecânica ao ventrículo esquerdo pode ser realizada como ponte para transplante cardíaco em nosso meio.

Descritores:

Insuficiência cardíaca congestiva / cirurgia
Transplante de coração / mortalidade
Circulação assistida / métodos
Coração auxiliar / utilização
Coração auxiliar / tendências
Coração artificial / tendências

SUMMARY

Cardiac transplantation faces a serious problem of lack of donation. Between 20 and 40% of the listed patients died while waiting for heart transplantation, most of them because of progressive heart failure. For these patients, the use of mechanical circulatory assist devices is the only choice of surviving during that time. In Brazil, the experience with mechanical circulatory support is limited and there is no regular program of the use of these devices as bridge to heart transplantation.

Objectives:

To evaluate the hemodynamic performance and the systemic inflammatory response during the clinical application of the ventricular assist device type InCor (DAV-InCor) as bridge to heart transplantation.

Methods:

Between October 2003 and April 2006, 11 patients on the waiting list for heart transplantation have hemodynamic deterioration to refractory cardiogenic shock.

Hemodynamic profile (cardiac index, capilar pressure, pulmonary artery pressure and central venous pressure) was analised during early post-operative days.

Serum levels of central venous saturation, lactate, urea, creatinin, bilirrubin and lacti desidrogenase were measured every day Blood drawn from patients for 3 days and once a week was assayed for levels of BNP, interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor- α .

Results:

During the study, 11 patients listed for cardiac transplantation as urgent status have deteriorated to refractory cardiogenic shock. Seven of these patients were submitted to DAV-InCor implantation for left ventricular assistance. The etiologic diagnosis was Chagas' disease in 5 patients (71%) and idiopathic dilated cardiomyopathy in 2 (29%). There were 5 male and 2 female. The age ranged from 34 and 54 years (mean 39,5).

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 condition. There was normalization of cardiac index, central venous oxygen saturation and serum lactate. The systemic inflammatory response showed elevated TNF- α , Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations. Two patients were submitted to heart transplantation, while the other 5 patients died under assistance due to infection and multiple organ failure. There were no complications related to the device in 6 patients. One patient had a stroke by the 26st day

Conclusions:

Mechanical circulatory support can be performed as bridge to heart transplantation with the DAV-InCor, in spite of the high incidence of complications.

Key-words: Congestive heart failure / surgery
Heart transplantation / mortality
Assisted circulation / methods
Heart assist devices / utilization
Heart assist devices / trends
Artificial heart / trends

1. INTRODUÇÃO

Desde 1967, quando Barnard¹ realizou com sucesso o primeiro transplante cardíaco, vários avanços foram obtidos no controle e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, sejam eles na área clínica ou na cirúrgica. No entanto, apesar dos crescentes avanços, o tratamento cirúrgico definitivo permanece sendo o transplante cardíaco².

Infelizmente o transplante cardíaco continua enfrentando o grave problema da escassez de doadores. No ano de 2005, segundo a ABTO, foram realizados 196 transplantes cardíacos no Brasil³, por outro lado, em levantamento a respeito da fila de espera para o transplante cardíaco no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), 41% dos 256 pacientes listados entre 1998 e 2004 faleceram antes do procedimento, sendo o choque cardiogênico a causa do óbito na maioria dos casos⁴. Um grupo de pacientes em especial, os portadores de miocardiopatia chagásica, parece não se beneficiar dos novos procedimentos paliativos alternativos ao transplante, além de apresentar uma expectativa de vida menor que os pacientes da lista de espera de outras etiologias; 57,9% em 1 mês 41,8% em 2 meses e de 5,2% em 6 meses, para a etiologia chagásica, contra 70,3%, 55,2% e de 38,6% nos mesmos períodos, respectivamente para os pacientes de outras etiologias. Portanto, o transplante cardíaco se mostra como a melhor alternativa para este grupo de pacientes.

Para os pacientes que tem sua condição hemodinâmica deteriorada durante a espera do doador, a utilização de dispositivos de assistência ventricular (DAV) é, muitas vezes, a única possibilidade de sobrevivência neste período.

Em 1969, Cooley e colaboradores⁵, utilizaram pela primeira vez um coração artificial mecânico como "ponte" para transplante cardíaco. Desde então, a necessidade do prolongamento no período de espera do doador, associada aos avanços científicos e tecnológicos, permitiu que a assistência circulatória como "ponte" para o transplante se tornasse uma realidade na prática médica⁶. Vários tipos de dispositivos têm sido empregados com esta finalidade e a experiência internacional neste campo já soma milhares de casos^{7,8,9,10}.

Atualmente, além da utilização dos diversos dispositivos como "ponte" para o transplante, outras duas modalidades se destacam na prática médica: a utilização dos dispositivos como "ponte" para uma futura recuperação¹¹, situação baseada principalmente no conceito de remodelamento reverso do músculo cardíaco; e a utilização como terapia definitiva para alguns pacientes com contra-indicações ao transplante cardíaco¹².

Os DAVs mais empregados como "ponte" para o transplante cardíaco são os de fluxo pulsátil, ou ventrículos artificiais. Eles se caracterizam por serem constituídos de câmaras contendo diafragmas que se movem por uma certa distância, ejetando o sangue para fora e o aspirando ao voltar à posição inicial, direcionado por válvulas nas suas vias de entrada e de saída. As complicações relatadas na utilização destes dispositivos têm sido predominantemente: sangramento perioperatório, eventos tromboembólicos, infecção, insuficiência renal e disfunção do ventrículo direito.

No Brasil, a experiência com o emprego de métodos de assistência circulatória mecânica no tratamento do choque cardiogênico é pequena, constituindo-se apenas de relatos de casos isolados^{13,14} ou de experimentos

relacionados ao desenvolvimento de novos dispositivos^{15,16,17}. Nenhum programa regular foi ainda introduzido com a finalidade de utilizar estes dispositivos no tratamento do choque cardiogênico refratário, especialmente como “ponte” para o transplante cardíaco.

O dispositivo de Assistência Ventricular InCor (DAV-Incor) é um ventrículo artificial paracorpóreo de acionamento pneumático, que pode ser implantado em paralelo com a circulação esquerda, direita ou ambas, através de cânulas suturadas nas estruturas cardíacas e exteriorizadas por contra-abertura na região abdominal^{18,19}. Apesar de sua localização externa, proporciona uma 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 a capacidade de substituir adequadamente a função ventricular esquerda¹⁵. Estudos experimentais crônicos demonstraram a possibilidade da manutenção deste dispositivo implantando em paralelo com a circulação por várias semanas¹⁸.

Em 1993, o DAV-Incor foi utilizado clinicamente pela primeira vez¹⁴, com resultado favorável, desde então sofreu algumas modificações tecnológicas na busca do aperfeiçoamento do modelo.

Este estudo representa uma nova etapa na busca pela implantação de um programa definitivo de assistência ventricular como “ponte” para o transplante cardíaco, em continuidade com o processo de desenvolvimento tecnológico e de pesquisa experimental iniciado pelas divisões de Cirurgia e de Bioengenharia do Instituto do Coração¹⁹. Neste sentido, o estudo do emprego clínico do DAV-Incor é de fundamental importância para a validação de seu uso mais amplo.

1.1. Objetivos

O presente estudo se propõe a:

1. Avaliar o desempenho hemodinâmico do DAV-Incor no suporte circulatório como “ponte” para a realização do transplante cardíaco;
 2. Avaliar a evolução clínica dos pacientes submetidos à assistência circulatória com o DAV-Incor, no sentido de estabelecer a segurança na utilização deste dispositivo;
 3. Avaliar a evolução laboratorial dos pacientes submetidos à assistência circulatória com o DAV-Incor, com ênfase nas alterações da resposta inflamatória sistêmica.
-

2. ASPECTOS RELEVANTES DA LITERATURA

2.1. Assistência Circulatoria – Histórico

A medicina se dedica a encontrar um substituto a função do músculo cardíaco desde a década de 30. DeBakey e colaboradores, em 1934²⁰, descreveram a bomba de roletes como um instrumento confiável para bombear grandes volumes de líquido contidos em tubos flexíveis. Em 1937 Gibbon e cols²¹, apresentaram pela primeira vez a idéia da utilização de uma bomba de circulação extracorpórea acoplada a um dispositivo oxigenador para permitir intervenções cirúrgicas sobre o coração. Posteriormente, durante a década de 1950^{22,23}, a utilização desse dispositivo durante a cirurgia cardíaca tornou-se rotineira.

Stuckey e colaboradores utilizaram com êxito, em 1957²⁴, uma máquina de circulação extracorpórea para dar suporte a um paciente em choque cardiogênico por infarto agudo do miocárdio. Esse paciente viveu por mais 23 anos, o que demonstrou a possibilidade de sobrevivência após o uso de suporte circulatório mecânico. Em 1962, Mouloupoulos e cols.²⁵ desenvolveram o balão intra-aórtico, e Kantrowitz e colaboradores²⁶ descreveram a aplicação clínica deste dispositivo em 1968. Em 1965, Spencer e colaboradores²⁷ fizeram a primeira descrição do uso de suporte circulatório mecânico para falência cardíaca após circulação extracorpórea. No entanto, ficou claro que a máquina coração-pulmão artificial, tal qual usada em cirurgia cardíaca, era ineficiente no suporte de longa duração exigido nos casos de insuficiência cardíaca grave.

Em 1967, após o primeiro transplante cardíaco, uma nova aplicação surgiu para esses dispositivos mecânicos: a "ponte" para o transplante cardíaco, na qual o dispositivo era utilizado como suporte durante a espera do doador. Inicialmente, muitas foram feitas com o balão intra-aórtico²⁸ e posteriormente usou-se as

bombas centrífugas²⁹. Com o uso da ciclosporina, e o conseqüente aumento no número de transplantes, as "pontes" começaram a ser utilizadas em vários centros.

Em 1969, Cooley e colaboradores⁵ denominavam a "ponte" para transplante cardíaco como "substituição do coração em estágios". A primeira "ponte" para transplante bem-sucedida, com uso de coração artificial, foi realizada em 1987 por Emery e colaboradores³⁰. Em 1982, De Vries e colaboradores³¹ implantaram o primeiro coração artificial total (Jarvik-7), tendo o paciente sobrevivido 112 dias.

Com a melhora nos tratamentos medicamentosos e a necessidade do prolongamento no período de espera do doador, a assistência circulatória se tornou uma realidade na prática médica³².

2.2. Tipos de assistência circulatória mecânica

Os tipos de assistência circulatória mecânica podem ser divididos em dispositivos de substituição total do coração (coração artificial total) e os dispositivos de assistência ventricular (DAVs), que por sua vez podem ser subdivididos em: assistência em série por contrapulsção (balão intra-aórtico) e assistência em paralelo (Ventrículos Artificiais)

Na Tabela 1 esta apresentada a classificação dos ventrículos artificiais de acordo com a sua forma de acionamento e posição de implante.

Tabela 1. - Classificação e características dos principais dispositivos de assistência ventricular.

Bomba	Ventrículo Suportado	Duração	Tamanho Paciente	Pulsátil	Anti coagulação	Locom.	Alta Hosp.	Posição
Centrífuga	E, D, B	curta	Pequeno - grande	N	S	N	N	Externo
Pulsátil Pneum.	E, D, B	Interm. / Longa	Médio / Grande	S	S	S, restrito	N, restrito	Externo
Pulsátil Eletromag.	E somente	Longa	Grande	S	N	S	S	Interno
Axial	E somente	Longa	Pequeno / Grande	N	S	S	S	Interno
Coração Total	B	Longa	Grande	S	S	S	S	Interno

Abreviações: B, biventricular; D, direito; E, esquerdo; N, não; S, sim

Os dispositivos pneumáticos paracorpóreos podem ser empregados na assistência à circulação sistêmica e pulmonar e apresentam um custo menor. A sua utilização, no entanto, exige a permanência dos pacientes em ambiente hospitalar, não sendo indicada como implante permanente.

Já os ventrículos eletromecânicos implantáveis podem apenas ser empregados na assistência ao coração esquerdo e apresentam um custo muito elevado. Por outro lado, permitem a manutenção dos pacientes em assistência por períodos superiores a um ano, sendo atualmente indicados como terapia definitiva em casos de contra-indicação clínica para o transplante cardíaco¹².

2.3.Experiência internacional

Segundo o registro internacional da ISHLT³², no período de janeiro de 2003 a junho de 2005, dos 6536 pacientes transplantados cerca de 30% estavam com algum tipo de suporte circulatório mecânico, sendo que 23% estavam com algum dispositivo de assistência ventricular esquerda. Estes dados representam um aumento significativo na utilização destes dispositivos se comparados com o período de janeiro de 1999 a junho de 2001, onde 15% dos pacientes estavam com algum suporte circulatório, sendo 11% de suporte mecânico ao ventrículo esquerdo.

A partir de 2002, a ISHLT iniciou a coleta de dados para o banco de dados de suporte circulatório mecânico (MCSD)⁶. No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, 655 pacientes foram registrados. 542 pacientes receberam dispositivos de assistência ventricular esquerda, sendo 487 de fluxo pulsátil e 39 de fluxo contínuo, 100 pacientes receberam implante de assistência biventricular enquanto 13 pacientes receberam um coração artificial total. A análise da sobrevida revelou uma sobrevida de 83% no primeiro mês de suporte e 50% no primeiro ano. As principais causas de óbito foram: disfunção de múltiplos órgãos (34,8%), sangramento (15,2%), causas cardiovasculares (12,4%), acidente vascular cerebral (10,1%), infecção (7,9%) e complicações pulmonares (5,1%). A análise multivariada demonstrou que os principais fatores de risco são o suporte biventricular e a idade do paciente. As principais complicações relatadas são: infecção (32,5%), sangramento (27,8%), arritmias (24,2), insuficiência renal (20,6%), insuficiência respiratória (16%), eventos neurológicos (14%), disfunção

do ventrículo direito (10,7%), insuficiência hepática (7,2%) e tamponamento cardíaco (5,3%).

Quanto à modalidade de tratamento, 513 (78,3%) dispositivos foram implantados como “ponte” para transplante, 35 (5,3%) como “ponte” para recuperação enquanto 78 (11,9%) dispositivos foram implantados como terapia de destino. Para o grupo de pacientes em “ponte” para transplante, após 1 ano, 50% foram transplantados, enquanto 40% morreram. No entanto, se analisado o grupo de pacientes com idade inferior a 30 anos, 75% foram transplantados em 1 ano, enquanto somente 13% morreram. No que diz respeito à “ponte” para recuperação, em 45% dos pacientes foi possível o explante do dispositivo. Já o grupo de pacientes de terapia definitiva, apresentou sobrevida de 65% em 6 meses e de 34% em 1 ano. As principais causas para o implante definitivo foram: idade avançada, co-morbidades, hipertensão pulmonar, contra-indicação à imunossupressão e recusa ao transplante.

Os ventrículos artificiais mais utilizados atualmente são os dispositivos pneumáticos de posicionamento paracorpóreo (Thoratec®, BerlinHeart-Excor®) e os dispositivos eletromecânicos implantáveis na região abdominal (Hearmate®, Novacor®).

Nos Estados Unidos, quatro dispositivos foram aprovados pelo FDA para uso como “ponte” para transplante: os modelos Heartmate® (IP - pneumático e VE - eletromagnético), o modelo Thoratec® (pneumático) e o modelo Novacor® (eletromagnético).

Usados em 186 centros internacionalmente, os modelos Heartmate® somam um número de 3798 pacientes implantados (1322 IP e 2476 VE). A média de suporte para transplante foi de 95 dias para o pneumático e 147 dias para o eletromagnético (máximo de 805 dias IP e 1071 dias VE), com 60 % de pacientes transplantados. A etiologia foi cardiomiopatia isquêmica em 44,5%, dilatada em 48,5%, infarto agudo do miocárdio em 2,5% e outras em 3,5%⁷.

O registro internacional do Thoratec® foi realizado em 173 centros em 1446 pacientes como “ponte” para transplante (988 biventricular, 605 ventrículo esquerdo e 111 ventrículo direito). A média de suporte foi de 50 dias (máximo de 566 dias) com transplante em cerca de 60% pacientes⁸. As etiologias foram cardiomiopatia dilatada (40%), isquêmica (36%), infarto agudo do miocárdio (7,5%), pós-transplante cardíaco (2,5%) e outras (14%).

O registro americano do Novacor® relata a utilização em 156 pacientes, com duração média de suporte em 80 dias e transplante em 60% dos pacientes⁹.

Outros dispositivos ainda estão sendo avaliados pelo FDA:

Fluxo contínuo: Heartmate III®, Jarvik 2000®, Micromed DeBakey®, AB 180® e CorAide®;

Fluxo pulsátil: Novacor II®, Thoratec IVAD®, WorldHeart Heartsaver® e Arrow Lionhear®;

Coração artificial total: Abiomed TAH® e Penn State TAH®.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela Unidade Cirúrgica de Pesquisa junto à Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante, com suporte do Centro de Tecnologia Biomédica.

Foram triados todos os pacientes que, no período do estudo, estavam listados na fila de espera para transplante cardíaco e se apresentavam em quadro clínico de choque cardiogênico refratário.

3.1. Seleção dos pacientes

O implante do Dispositivo de Assistência Ventricular modelo InCor (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 duas drogas inotrópicas endovenosas, a saber: dobutamina (dose > 15 mg/kg/min), ou dopamina (dose > 10 mg/kg/min), ou milrinone (dose > 0,5 mg/kg/min), ou noradrenalina (qualquer dose), e ao eventual uso de balão intra-aórtico.

A confirmação da condição hemodinâmica, através de monitorização invasiva, seguiu os seguintes critérios para inclusão no estudo:

índice cardíaco < 2,0 L/min/m²;

pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg;

pressão capilar pulmonar (PCP) > 20 mmHg.

Todos os pacientes estavam evoluindo com diagnóstico de choque cardiogênico na fila de espera e apresentavam condições clínicas e psicossociais aceitáveis para a indicação de transplante cardíaco. Todos os pacientes

assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CONEP e pela CAPPesq - HCFMUSP. (Anexos A e B).

A escolha do tipo de assistência circulatória (ventricular esquerda, direita ou biventricular) foi feita de acordo com os critérios hemodinâmicos de definição de falência ventricular esquerda e direita. Inicialmente, foi realizado o implante isolado de um sistema de assistência ventricular esquerda, sendo a disfunção ventricular direita manuseada farmacologicamente com o uso de drogas inotrópicas e vasodilatadores da vasculatura pulmonar.

3.2. Critérios de exclusão

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;
 - entubação 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, a saber: episódios de bacteremia ou febre > 38° C nas últimas 24 horas, ou leucocitose > 15.000 cel/ mL;
 - distúrbios hemorrágicos com TP < 50%, ou INR > 1,4, ou relação TTPA > 1,4, ou contagem de plaquetas < 100.000.
-

3.3. Descrição do dispositivo¹⁸

O DAV-Incor é composto de uma unidade bombeadora com duas câmaras: uma de sangue e outra pneumática, separadas por uma membrana flexível confeccionada com várias camadas de poliéter poliuretana (Biomer®) e entremeada com uma tela de algodão que limita a elasticidade da membrana. A câmara sanguínea do DAV-Incor 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 (Figuras 1, 2, 3).

Figura 1: Vista externa do DAV-Incor

Figura 2: Vista interna do DAV-Incor

Figura 3: Vista lateral do DAV-Incor - detalhe da membrana flexível

As válvulas utilizadas no DAV-Incor são de pericárdio bovino, montadas com flanges de aço revestido de fina camada de silicone para promover uma vedação perfeita. Com exceção do anel de montagem, as válvulas de pericárdio bovino são manufaturadas de acordo com as técnicas convencionais e

armazenadas em formaldeído. A válvula para a entrada de sangue tem 25 mm de diâmetro e a de saída 23 mm (Figuras 4 e 5).

Figura 4: Válvula para montagem do DAV-Incor

Figura 5: Aspecto da válvula montada no Dispositivo

As cânulas do dispositivo são confeccionadas em cloreto de polivinila (PVC) com espiral de aço no interior e também são revestidas de Biomer®. A porção média das cânulas é envolta por tecido de Teflon® que serve para estimular o desenvolvimento de tecido de cicatrização e diminuir a incidência de infecção através do túnel subcutâneo. A cânula arterial possui em uma das extremidades um enxerto de Dacron® colado durante a fabricação da mesma. A

cânula ventricular possui uma das extremidades multiperfurada e biselada com uma borda de Teflon® para apoio de pontos (Figura 6).

Figura 6: Conjunto DAV-Incor: Cânulas, dispositivo e válvula

Tanto as cânulas quanto a câmara sanguínea do dispositivo são submetidos a processo de revestimento por heparina através de ligação covalente com a superfície de Biomer®.

O acionamento da bomba é feito por um propulsor pneumático que controla a aplicação de um pulso de pressão positiva na câmara pneumática. Com isto a membrana é deslocada e o sangue é ejetado da câmara sanguínea, sendo direcionado pelas válvulas. O enchimento da câmara sanguínea pode ser feito de forma passiva ou ativa através da aplicação de pressão negativa na câmara pneumática, o que facilita o enchimento da câmara sanguínea (Figura 7).

Figura 7: Unidade de acionamento e controle.

3.4. Procedimento cirúrgico:

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral e à monitorização hemodinâmica invasiva com catéter de pressão arterial média e catéter de artéria pulmonar (Swan-Ganz), bem como ao preparo habitual para uma cirurgia cardíaca.

Após esternotomia mediana, as incisões cutâneas abdominais foram preparadas abaixo da reborda costal esquerda, através das quais as cânulas seriam exteriorizadas. As incisões foram realizadas interessando pele, tecido celular subcutâneo e camada músculo-aponeurótica da parede abdominal, seguindo pelo espaço pré-peritoneal através do diafragma e penetrando da cavidade pericárdica. Não houve especial preocupação na preservação da cavidade pleural esquerda.

A orientação das incisões baseou-se tanto na localização da ponta do ventrículo esquerdo no que diz respeito a sua porção interna, quanto no posicionamento externo do dispositivo, no sentido de manter o paralelismo entre as cânulas, procurando evitar ao máximo um posicionamento muito junto à reborda costal, o que ocasiona dor excessiva ao paciente no pós-operatório. Também houve a preocupação em possibilitar a movimentação do paciente sem prejuízo para as cânulas.

Paralelamente, em uma mesa estéril, o dispositivo foi montado com as próteses biológicas previamente hidratadas em soro fisiológico, e preenchido com solução fisiológica. As cânulas foram pré-coaguladas com concentrado de hemácias, plasma fresco e gluconato de cálcio, seguindo protocolo estabelecido (Figuras 8 e 9).

Figura 8: Montagem do DAV-Incor

Figura 9: Esquema de montagem do DAV-Incor

O implante das cânulas foi realizado com o emprego de circulação extracorpórea convencional, em normotermia.

A inserção e sutura da cânula ventricular no ápice do ventrículo esquerdo, foram realizadas através de passagem de pontos de poliéster 2.0 de forma radial, apoiados em fragmentos de feltro de Teflon®, posteriormente os pontos foram passados no suporte de Teflon® da cânula. O miocárdio foi aberto no centro da sutura, realizou-se a inspeção a procura de trombos intracavitários e a cânula foi introduzida com o cuidado de orientar sua abertura sempre para o orifício valvar mitral e não para o septo interventricular. Os pontos foram amarrados e, eventualmente, realizou-se uma sutura em bolsa em torno da entrada da cânula com fio polipropileno 2.0, para reforço hemostático. A cânula foi exteriorizada através do orifício confeccionado previamente e pinçada junto a sua saída na pele.

A anastomose do enxerto tubular da cânula arterial com a aorta ascendente foi realizada após pinçamento tangencial da mesma e aortotomia longitudinal de cerca de 3 cm, de maneira término-lateral entre a terminação de Dacron® e a aorta, com sutura contínua com polipropileno 4.0. Da mesma forma que a cânula ventricular, a cânula arterial foi exteriorizada através do orifício confeccionado previamente e pinçada junto a sua saída. Cuidado especial foi tomado no sentido de evitar acotovelamento da porção de Dacron® da cânula. Para ambas as cânulas, sempre houve a preocupação de posicioná-las adequadamente com a sua porção recoberta com Teflon® junto à pele, no intuito de fixá-las com pontos simples de Mononylon.

A conexão das cânulas com o dispositivo foi realizada de maneira a impedir a presença de ar dentro do sistema, de forma semelhante à empregada na instalação da circulação extracorpórea, com o cuidado de preencher a cânula com sangue e ocluí-la com uma pinça forte. Iniciava-se pela cânula ventricular, e posteriormente conectava-se a cânula arterial ao dispositivo. Neste momento, no intuito de retirar algum possível ar residual, iniciava-se manualmente, o bombeamento do dispositivo, juntamente com uma punção no ponto mais alto da porção de Dacron® da cânula.

O funcionamento do dispositivo foi iniciado, primeiramente em modo “assíncrono” e posteriormente no modo “demanda”, quando então foram efetuados os procedimentos para retirada do circuito de circulação extracorpórea.

No modo “demanda”, o acionamento da bomba se faz quando ocorre o enchimento total da câmara sanguínea, o qual é verificado através da monitorização pressórica na câmara pneumática. Neste modo pode-se regular o tempo de sístole, a porcentagem de enchimento da câmara sanguínea desejada (% de volume), bem como os níveis de pressão negativa e positiva aplicados no bombeamento. Se a frequência de bombeamento cair abaixo de um valor pré-fixado, um ritmo de frequência fixa (assíncrono) passará a comandar o acionamento.

A seguir, foi realizada cuidadosa revisão da hemostasia e fechamento do tórax após drenagem mediastinal e pleural esquerda, quando necessária.

3.5. Seguimento pós-operatório

Todos os pacientes foram encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva cirúrgica em quarto privativo com utilização de precauções padronizadas para pacientes em pós-operatório de transplante cardíaco.

No que diz respeito aos cuidados respiratórios, seguiu-se protocolo padrão para pós-operatório de cirurgia cardíaca, com orientação para extubação precoce na presença de estabilidade hemodinâmica e sangramento controlado.

Eram realizados curativos oclusivos diários com solução de povidine, em condição estéril, ou trocas freqüentes na presença de sangramento ou sinais de infecção no local e de acordo com padronização específica.

3.5.1. Protocolo de anticoagulação e antiagregação plaquetária

A anticoagulação era iniciada quando se atingia drenagem menor do que 50 ml/hora, no mínimo após 12 horas de pós-operatório.

Iniciava-se com uma infusão endovenosa contínua de heparina não fracionada em doses de 100 a 200 U/kg/dia, no sentido de manter o TTPA 1,5 a 2,5 vezes o valor normal. Esta infusão era mantida durante todo o período de assistência circulatória.

No primeiro dia de pós-operatório, iniciava-se a administração de dipiridamol na dose de 600 a 1200 mg/dia em infusão contínua endovenosa.

A partir do terceiro dia de pós-operatório, interrompia-se a infusão de dipiridamol e iniciava-se a administração por via oral, ou sonda nasogástrica, de

aspirina na dose de 300 mg/dia, também durante todo o período de assistência circulatória.

Paralelamente, era administrada aprotinina em infusão contínua endovenosa na dose de 30000 KIU/hora por três dias.

3.5.2. Indicação de reintervenção cirúrgica

A reintervenção cirúrgica para revisão de hemostasia era indicada quando o débito pelos drenos fosse superior a 10 ml/kg/hora em 2 horas, 5 ml/kg/hora em 3 horas, ou 200 ml/hora em 6 horas, ou ainda em sinais de tamponamento cardíaco mesmo sem débito sanguinolento pelos drenos.

3.5.3. Disfunção de Ventrículo Direito

O diagnóstico de falência ventricular direita era estabelecido de acordo com critérios hemodinâmicos e acompanhados por estudos ecocardiográficos.

Critérios Hemodinâmicos:

- fluxo DAV $< 2,0 \text{ L/min/m}^2$
- pressão venosa central (PVC) $> 30 \text{ mmHg}$
- pressão capilar pulmonar (PCP) $< 15 \text{ mmHg}$

Todos os pacientes eram submetidos à prevenção desta complicação nos primeiros dias de seguimento, através da manutenção de suporte inotrópico endovenoso e de 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 drogas inotrópicas endovenosas e de vasodilatadores pulmonares, como o milrinone e a nitroglicerina. O implante de um sistema de assistência ventricular direita deve ser apenas realizado nos casos que apresentem refratariedade ao tratamento farmacológico otimizado.

3.6. Avaliação do desempenho hemodinâmico do DAV-Incor

Durante os três primeiros dias de pós-operatório, os pacientes eram monitorados com catéter de artéria pulmonar (Swan Ganz) sendo analisados os seguintes parâmetros hemodinâmicos diariamente:

- índice cardíaco (IC);
- pressão média de artéria pulmonar (PAP);
- pressão capilar pulmonar (PCP).

Também foram analisados diariamente até o 14º dia de pós-operatório:

- fluxo indexado do DAV
- pressão arterial média (PAM);
- pressão venosa central (PVC);
- débito dos drenos torácicos;

3.7. Avaliação laboratorial

Os pacientes foram acompanhados clínica e laboratorialmente segundo protocolo de cuidados previamente estabelecido.

A saturação venosa central de oxigênio (SVO₂), os níveis de lactato sérico, uréia, creatinina, bilirrubinas e desidrogenase láctica (DHL) foram dosadas diariamente. O peptídeo natriurético central (BNP) foi dosado nos três primeiros dias e posteriormente uma vez por semana.

A caracterização de hemólise foi feita pela presença de icterícia clínica, presença de hemoglobinúria e pela dosagem de hemoglobina livre e da desidrogenase láctica (DHL).

3.8. Avaliação da resposta inflamatória sistêmica e neuro-humoral

Foram colhidas amostras para determinação da resposta inflamatória sistêmica e neuro-humoral. Essas amostras foram colhidas no pré-operatório, no pós-operatório imediato (6^a. 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 (IL-6, IL-8) e do fator de necrose tumoral- α (TNF α) foram realizadas em processador automatizado de ensaios de quimiluminescência modelo IMMULITE®, com kits IMMULITE® da empresa DPC Medlab® apropriados. A determinação da proteína C reativa foi realizada pelo método imunoturbidimétrico com detecção ultrasensível, enquanto a determinação quantitativa de peptídeo natriurético tipo B (BNP), por método de radioimunoensaio automatizado em aparelho ADVIA® da empresa Bayer®.

3.9. Análise anátomo-patológica

Todos os pacientes que evoluíram para óbito foram acompanhados de exame de necrópsia, no intuito de identificar e documentar as principais complicações associadas ao método.

Os dispositivos foram avaliados, no momento de transplante, ou da necrópsia, no sentido de identificar a presença de trombos em seu interior, bem como da adequada mobilidade das próteses.

3.10. 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 foram apresentados em média e desvio padrão ou com intervalo de confiança de 95%. As variáveis de distribuição assimétrica foram apresentadas em mediana com as variações inter-quartis. O nível de significância estatística estabelecido para este estudo foi de 5%.

4. RESULTADOS

No período de outubro de 2003 a abril de 2006, 29 pacientes foram indicados em caráter de prioridade para o transplante cardíaco no Instituto do Coração HCFMUSP. Destes pacientes, 11 evoluíram em choque cardiogênico refratário à terapêutica farmacológica e ao implante de balão intra-aórtico, e não apresentavam complicações importantes de outros órgãos ou sistemas que contra-indicassem a inclusão no estudo.

O implante do DAV-Incor foi realizado em sete dos 11 pacientes mencionados, não sendo possível a sua realização em dois casos por indisponibilidade do equipamento e em dois pacientes por falta de consentimento informado para participação no protocolo. 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 39,57 anos).

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 drogas inotrópicas variou entre 5 e 81 dias (média $26,28 \pm 9,98$). O índice cardíaco médio no pré-operatório era de $1,72 (\pm 0,22)$ l/min.m² e a resistência pulmonar média era de $2,43 (\pm 0,72)$ unidades Wood.

As características gerais dos sete pacientes submetidos ao implante do DAV-Incor, no período assinalado, são apresentadas na Tabela II.

Tabela II. 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.01	masc.	chagásica	36	60	dobutamina BIA	28 dias	1,40	2,68
Pac.02	masc.	chagásica	46	75	dobutamina BIA	12 dias	1,87	2,34
Pac.03	masc.	chagásica	35	60	dobutamina BIA	05 dias	1,69	3,11
Pac.04	masc.	dilatada	57	84	dobutamina milrinone BIA	81 dias	1,90	1,2
Pac.05	fem.	dilatada	43	48	dobutamina milrinone BIA	23 dias	1,47	1,9
Pac.06	masc.	chagásica	34	50	dobutamina milrinone BIA	25 dias	1,72	3,2
Pac 07	fem.	chagásica	45	46	dobutamina BIA	10 dias	1,96	2,6

BIA = Balão intra-aórtico

4.1. Evolução clínica

Os sete pacientes foram submetidos ao implante do DAV-Incor à esquerda sem necessidade de implante de assistência à direita. Não ocorreram complicações intra-operatórias em nenhum dos pacientes.

Em seis pacientes (85,7%), foi possível a retirada do tubo orotraqueal e a introdução de alimentação oral nas primeiras 24 horas de seguimento. Este fato possibilitou a realimentação e a movimentação precoce dos mesmos, situação que foi mantida até a ocorrência de complicações que motivaram a descontinuidade destas funções.

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 ($\pm 9,98$) dias. O transplante cardíaco foi realizado em dois pacientes (n. 1 no 21º dia e n.2 no 31º dia), que foram considerados como sucesso terapêutico do procedimento (28,6%). Os outros cinco pacientes (71,4%) faleceram em uso do DAV-Incor por infecção sistêmica ou falência de múltiplos órgãos.

4.1.1. Sangramento – Reoperações

Houve necessidade de reintervenção cirúrgica para revisão de hemostasia em três pacientes (42,8%), sendo que em um deles foram realizadas 3 reoperações; em outro duas e no terceiro, uma única reabordagem.

O paciente n. 1 apresentou importante sangramento tardio (7º e 14º dias de pós-operatório) sem evidências de sangramento cirúrgico em nenhuma

reabordagem. O paciente n. 2 também manifestou sangramento tardio (9º, 13º e 19º dias de pós-operatório), sem evidências de sangramento cirúrgico em nenhuma reabordagem. O paciente n. 7 apresentou sangramento ao chegar na unidade de terapia intensiva, sendo reoperado imediatamente com correção da hemostasia. Nesta ocasião foi detectada a existência de sangramento na esternotomia.

4.1.2. Infeções

Quatro pacientes (57,1%) apresentaram complicações infecciosas, sendo dois (28,7%) de origem respiratória e dois com infecção de corrente sanguínea, levando a quadro séptico. Um paciente (n. 1) apresentou infecção superficial no local da inserção das cânulas do dispositivo na parede abdominal, que foi tratado e resolvido com cuidado local. Nos pacientes que evoluíram com complicações infecciosas pulmonares e sanguíneas, houve piora das funções renal e hepática, fato que colaborou com o quadro final de falência de múltiplos órgãos.

4.1.3. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)

Um paciente (n. 4) apresentou quadro clínico de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), caracterizada pela presença, desde o pós-operatório imediato, de baixas medidas de resistência vascular periférica, e da necessidade de altas doses de drogas vasopressoras, acompanhada de febre. Este paciente permaneceu em ventilação mecânica e quando reverteu o quadro

inflamatório, já havia desenvolvido falência de múltiplos órgãos. Necessitou de hemodiálise, evoluindo a óbito no 13º dia de pós-operatório.

4.1.4. Insuficiência renal

Cinco pacientes (71,4%) apresentaram insuficiência renal com necessidade de hemodiálise, em quatro deles (57,1%) decorrente de quadro infeccioso, e em um de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Todos os cinco evoluíram com oligoanúria e necessidade de hemodiálise. Um dos pacientes (n. 6) recuperou a diurese, sem normalização dos níveis de uréia e creatinina.

4.1.5. Fenômenos tromboembólicos

O paciente n. 7 (14,2%) apresentou episódio de acidente vascular cerebral de provável origem tromboembólica no 20º dia de pós-operatório. Este paciente havia necessitado de interrupção da terapêutica anticoagulante e antiagregante quatro dias antes do AVC em decorrência de episódio de hemorragia digestiva alta.

4.1.6. Hemólise

O paciente n. 4 (14,2%) apresentou hemólise significativa caracterizado 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 o 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.

4.1.7. Outras complicações

Dois pacientes (28,5%) apresentaram sangramento digestivo com necessidade de interrupção temporária da terapêutica anticoagulante (pacientes ns. 6 e 7).

4.2. Comportamento hemodinâmico

A tabela III apresenta o comportamento hemodinâmico dos pacientes durante os primeiros dias de pós-operatório, durante os quais os pacientes estavam monitorizados com catéter de artéria pulmonar (Swan Ganz).

Tabela III: Comportamento hemodinâmico até 3º dia de pós-operatório.

	Pré-Operatório	POI	1º PO	2º PO	3º PO
I.C.	1,72 ± 0,22 *	3,43 ± 0,75 *	3,68 ± 0,44 *	3,74 ± 0,35 *	3,54 ± 0,39 *
D.A.V.i		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; D.A.V.i = 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.

Houve manutenção de fluxo adequado através do dispositivo de assistência ventricular esquerda durante todo o período pós-operatório, proporcionando a normalização e a manutenção do índice cardíaco em valores sempre acima de 2,5 L/min/m². Esta condição ocorreu associada à queda das pressões em câmaras direitas no período estudado. A queda das pressões venosas foi observada nestes pacientes na presença de doses progressivamente menores de medicações inotrópicas endovenosas.

O emprego de suporte farmacológico endovenoso, com dobutamina e milrinone, foi associado ao uso de óxido nítrico inalatório, em todos os pacientes, com o objetivo de controlar a disfunção das câmaras direitas no período pós-operatório. A disfunção do ventrículo direito foi controlada em todos os pacientes, sem a necessidade do implante de um novo DAV à direita. Este fato ocorreu tanto nos cinco pacientes com o diagnóstico de cardiopatia chagásica, como nos dois portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática.

Em quatro pacientes (57,1%) foi possível realizar o desmame de drogas inotrópicas (paciente n.1 no 13º dia de pós-operatório, paciente n.2 no 23º dia de pós-operatório, paciente n. 5 no 13º dia de pós-operatório e paciente 6 no 30º dia de pós-operatório).

A figura 10 mostra a evolução tardia do fluxo indexado do DAV e da pressão venosa central após o implante do DAV-Incor.

Figura 10. Valores médios do Fluxo indexado do DAV (a) e da Pressão Venosa Central (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.

4.3. Avaliação laboratorial

Com a normalização do índice cardíaco, foi possível documentar a queda dos níveis plasmáticos de lactato e a elevação da saturação venosa central de oxigênio no período pós-operatório (figura. 11).

Figura 11. 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.

Não houve alterações significativas nos níveis de BNP (Peptídeo cerebral natriurético) nos período pós-operatório imediato (figura. 12).

Figura 12. Valores médios das medianas do Peptídeo Cerebral Natriurético – BNP durante a evolução pós-operatória dos pacientes. Valores apresentados em medianas e quartis. Não houve variação significativa do BNP pela análise de variância não paramétrica de Friedman.

Os resultados dos valores de uréia são apresentados na figura 13, os resultados dos valores de bilirrubinas estão apresentados na figura 14 e os resultados dos valores de DHL estão apresentados na figura 15. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de uréia, bilirrubinas e DHL nos período pós-operatório imediato.

Figura 13. Valores médios das medianas da Uréia durante a evolução pós-operatória dos pacientes. Valores apresentados em medianas e quartis. Não houve variação significativa da Uréia pela análise de variância não paramétrica de Friedman.

Figura 14. Valores médios das medianas da Bilirrubina Total durante a evolução pós-operatória dos pacientes. Valores apresentados em medianas e quartis. Não houve variação significativa dos valores pela análise de variância não paramétrica de Friedman.

Figura 15. Valores médios das medianas da DHL durante a evolução pós-operatória dos pacientes. Valores apresentados em medianas e quartis. Não houve variação significativa dos valores pela análise de variância não paramétrica de Friedman.

4.4. Evolução dos marcadores da resposta inflamatória sistêmica

Os resultados das determinações dos marcadores de resposta inflamatória (TNF- α , interleucinas IL6 e IL8) e da proteína C reativa (PCR), realizadas ao longo do período de seguimento pós-operatório nos sete pacientes, são apresentados nas Figuras 16 e 17. Embora não tenham sido observadas alterações significativas dos três primeiros marcadores de resposta inflamatória, pode-se notar a elevação pontual dos valores destas variáveis em alguns pacientes, logo após o implante do DAV-Incor e após a primeira semana de seguimento. Por outro lado, o estudo do PCR mostra uma elevação significativa de seus valores durante todo o período de seguimento pós-operatório. Este fato ocorreu, principalmente, nos quatro pacientes que evoluíram com complicações infecciosas no pós-operatório.

Figura 16. 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.

Figura 17. 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.

4.5. Anatomia patológica

No momento da retirada do dispositivo, seja para realização do transplante, ou na realização da necropsia, a avaliação do DAV-Incor se mostrou com a presença de tecido do tipo “panus” em torno das válvulas, o que foi considerado normal. (figuras 18, 19 e 20)

Figura 18: Fotos do dispositivo no momento da retirada para o transplante

Figura 19: Detalhe do “Panus” formado em torno do anel das válvulas

Figura 20: Detalhe da cânula no interior da cavidade ventricular

A avaliação do DAV Incor, realizada por ocasião de sua retirada, mostrou evidências de trombose parcial na via de entrada do dispositivo no paciente n. 6, que apresentou sangramento digestivo com necessidade de interrupção da terapêutica anticoagulante e antiagregante plaquetário 10 dias antes do óbito. Neste paciente havia presença de material sanguinolento em estômago e alças intestinais.

O exame de necropsia realizado nos 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.(Figura 21 e 22)

Figura 21: Corte histológico de fígado em que pigmento colestático aparece principalmente em situação intracanalicular. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 20x.

Figura 22: Corte histológico de pulmão mostrando alvéolos que contêm numerosos macrófagos com hemossiderina, a qual corresponde ao pigmento acastanhado presente no interior das células macrofágicas. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 40x.

Em dois pacientes (ns. 3 e 5) identificou-se sinais de choque séptico, sem focos infecciosos aparentes. Em um paciente (n. 7) os sinais de choque sépticos estavam presentes associado à presença de foco infeccioso em infarto pulmonar na base do pulmão direito. Em um paciente (n. 6) havia sinais de broncopneumonia bilateral.

Em dois pacientes (n. 6 e n. 7) havia infartos esplênicos recentes. No paciente n. 7 observou-se petéquias e sufusões hemorrágicas em couro cabeludo, acompanhado de edema cerebral intenso, amolecimento difuso, intensa congestão e focos hemorrágicos em meninge, dificultando a definição da lesão primária, se lesão isquêmica com transformação hemorrágica, lesão hemorrágica por coagulopatia, ou aneurisma micótico.

Em um paciente (n. 4) observou-se sinais de icterícia e hemólise com colestase intra-canalicular.

5. DISCUSSÃO

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 cardíaco.

A utilização de dispositivos mecânicos para assistência circulatória é uma prática bem estabelecida na literatura internacional. No Brasil, no entanto, existe uma falta de experiência nesta área, apesar da existência de um grande número de pacientes que se beneficiariam de programas organizados para utilização destes dispositivos.

As limitações econômicas encontradas em nosso país impedem a utilização dos modelos internacionais, que já têm estudos de viabilidade e durabilidade bastante estabelecidos. Ao mesmo tempo, ainda não conseguimos desenvolver adequadamente os modelos nacionais, uma vez que esbarramos em falta de experiência, seja na manutenção desses pacientes, seja no exato momento da indicação.

Seleção dos pacientes

Em nosso estudo, 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 ISHLT³², aonde apenas 4,5% dos pacientes vão ao 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) já existentes no momento do implante do dispositivo.

Desempenho Hemodinâmico do dispositivo e disfunção do ventrículo direito

O DAV-Incor é um dispositivo pulsátil, de acionamento pneumático e posicionamento paracorpóreo; podendo ser utilizado como suporte ventricular esquerdo, direito, ou biventricular.

No período estudado, o DAV-Incor apresentou desempenho hemodinâmico adequado no que diz respeito à manutenção de fluxo, e não demonstrou quaisquer evidências de problemas mecânicos de funcionamento. O modo de operação em “demanda” se mostrou adequado para os pacientes estudados.

No presente estudo, todos os pacientes receberam suporte ao ventrículo esquerdo, sem necessidade de suporte ao ventrículo direito, apesar de vários pacientes apresentarem, clinicamente, sinais de insuficiência cardíaca direita, no momento do implante, principalmente aqueles com etiologia chagásica, nos quais seria esperado um maior grau de disfunção ventricular direita.

Com uma incidência de 20-25%^{33, 34}, a disfunção ventricular direita é uma entidade temida, já que, se não controlada com drogas inotrópicas e vasodilatadoras pulmonares, pode causar prejuízo no enchimento do dispositivo mecânico por baixo retorno ao átrio esquerdo, determinando até a necessidade de implante de assistência biventricular, o que aumenta significativamente a

morbi-mortalidade. Também pode causar disfunção hepática pelas elevadas pressões de câmaras direitas, podendo predispor a sangramento e necessidade de reoperações^{35, 36}. Vários autores tentam determinar fatores preditivos de disfunção ventricular direita^{37, 38}. Ochiai e colaboradores³⁹ sugerem através de análise univariada que a utilização de suporte circulatório prévio, o sexo feminino e a etiologia não-isquêmica seriam os principais fatores clínicos preditivos de disfunção ventricular direita, enquanto pressão de artéria pulmonar e índice de trabalho de ventrículo direito baixos seriam os parâmetros hemodinâmicos mais importantes. Juntamente com as informações da condição clínica e medidas ecocardiográficas poder-se-ia considerar, para os pacientes de alto risco, a instalação de assistência biventricular ou até mesmo o coração artificial total, enquanto os pacientes de baixo risco de desenvolver disfunção ventricular direita importante poderiam ser candidatos ao implante de dispositivos totalmente implantáveis para o ventrículo esquerdo.

Em nosso estudo, a disfunção do ventrículo direito foi manuseada com drogas inotrópicas e vasodilatadores pulmonares, não houve necessidade de implante de assistência ventricular direita em nenhum caso, e em quatro pacientes, foi possível o desmame de drogas inotrópicas com manutenção dos fluxos adequados através do dispositivo. No entanto, apesar da redução significativa das pressões de enchimento (PCP e PVC), estes valores não chegaram aos níveis normais. 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 para um aumento na incidência de disfunção destes órgãos. Neste sentido, outro aspecto

encontrado em nosso estudo foi a presença de congestão hepática e dilatação de câmaras cardíacas em todos os pacientes submetidos à necropsia.

Resposta neuro-humoral

A resposta neuro-humoral foi avaliada neste estudo por meio da determinação dos níveis do peptídeo BNP (Brain Natriuretic Peptide). A liberação de BNP na circulação é diretamente 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 portador de insuficiência cardíaca⁴⁰.

O implante de DAVs determina uma diminuição mecânica de carga para o miocárdio e recuperação hemodinâmica, revertendo a situação de desequilíbrio volêmico no interior dos ventrículos, podendo normalizar a condição neuro-humoral. Sodian e colaboradores⁴¹ demonstraram uma queda significativa nos níveis de BNP após implante de DAV sugerindo uma relação entre a queda precoce e uma possibilidade de recuperação miocárdica; enquanto Kemperman e colaboradores⁴², mesmo demonstrando a queda dos níveis de BNP, não obtiveram nenhum caso de recuperação miocárdica.

Por outro lado, Milting e colaboradores⁴³ verificaram queda, mas não normalização dos níveis de BNP dependentes do dispositivo empregado, sendo que esta queda foi observada para o Novacor® e para o Heartmate®, mas não

para o Thoratec® nem para o outro dispositivo estudado (LionHeart® - pneumático).

Desta 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 de uma possível recuperação. 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.

Sangramento e fenômenos tromboembólicos

A incidência de reoperação por sangramento varia, na literatura, entre 20% e 60%^{44,45,46}, independente do tipo de dispositivo e da etiologia de indicação do implante. 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.

Já o aparecimento de fenômenos tromboembólicos sintomáticos tardios varia na literatura entre 20 e 40%⁴⁷. Este fato levou algumas empresas a desenvolver superfícies heparinizadas na tentativa de minimizar este efeito trombogênico⁴⁸.

Claramente existe uma tendência inicial para sangramento enquanto tardiamente esta tendência se reverte para a trombose, sendo que nem mesmo os modelos mais novos e com maior desenvolvimento tecnológico estão isentos

deste problema, e todos eles necessitam de alguma forma de anticoagulação e/ou antiagregação plaquetária a partir de determinado momento, dependendo do protocolo adotado⁴⁹.

Em nosso estudo, houve necessidade de reintervenção cirúrgica por sangramento em três pacientes (42,8%), e fenômeno tromboembólico em um paciente (14,2%), dados compatíveis com a literatura.

O controle adequado da anticoagulação é um processo bastante sutil, uma vez que a importância deste controle não se restringe à proteção contra fenômenos tromboembólicos, mas também em 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.

Resposta Inflamatória sistêmica

Nas experiências internacionais foi observado que a duração da assistência pode afetar significativamente o resultado do transplante. Pacientes mantidos em assistência por mais de 30 dias tiveram mortalidade hospitalar menor do que aqueles mantidos por menos de um mês⁵⁰. Esse fato pode ser atribuído à reversão dos efeitos da insuficiência cardíaca sobre a função dos outros órgãos após a instalação da assistência, propiciando melhores condições para o transplante.

Paralelamente, 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, através da ativação de sistemas de resposta celular e de proteínas plasmáticas. Os principais sistemas envolvidos nesta resposta sistêmica são: cascata de coagulação/fibrinólise; sistema complemento; e citocinas relacionadas à ativação celular.

A resposta inflamatória sistêmica associada à insuficiência cardíaca e à CEC estão relativamente bem descritas^{51,52}. Já nos pacientes com DAVs, os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias TNF alfa, IL-6 e IL-8 não têm seu papel bem definido. Os dados de literatura indicam que as citocinas pró-inflamatórias e os fatores de complemento estão elevados no pré-operatório de pacientes que implantam DAVs. O suporte circulatório parece estar associado a um melhor prognóstico quando há mudanças favoráveis nos níveis séricos destes mediadores.

Goldstein e colaboradores⁵³ analisaram os níveis das citocinas pró-inflamatórias TNF alfa, IL6 e IL8 em pacientes com choque cardiogênico antes e depois do implante de DAV e demonstraram níveis significativamente elevados em comparação com pacientes normais, sugerindo uma ativação da resposta inflamatória sistêmica no choque cardiogênico. Esses níveis diminuíram significativamente após implante de DAV e estabilização hemodinâmica. Concluem sugerindo que os níveis séricos destas citocinas podem representar marcadores de lesão tecidual e não descartam o papel modulador destes mediadores na disfunção miocárdica. Goldstein chama atenção para o fato de que o período das dosagens feitas foi curto e que não houve nenhum caso de infecção, o que poderia alterar os níveis séricos das citocinas por motivo distinto da condição hemodinâmica.

Segundo Clark e colaboradores⁵⁴, apesar de haver uma queda dos níveis de citocinas e fatores da cascata do complemento após o implante de DAV, estes níveis voltam a se elevar entre a primeira semana e o primeiro mês de pós-operatório. Deng e colaboradores⁵⁵ demonstraram níveis de citocinas maiores para pacientes com indicação de implante de DAV quando comparados a pacientes em lista espera para transplante cardíaco e um processo inflamatório sistêmico persistente mesmo após quatro meses de implante sem prejuízo para o resultado clínico final. Hummel e colaboradores⁵⁶, no entanto, sugerem que níveis elevados de IL-6 e IL-8 durante o período de assistência seriam fatores de mau prognóstico na evolução dos pacientes com DAV antes do transplante cardíaco.

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 outro lado, 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 sistêmica devido ao contato do sangue com a superfície de contato do dispositivo.

Complicações infecciosas

A dificuldade da caracterização da incidência de infecção em pacientes com dispositivos de assistência ventricular esta na falta de padronização dos estudos, podendo variar entre 30 e 40%^{57, 58}. As definições utilizadas variam entre os estudos: infecções não relacionadas ao dispositivo, por exemplo

broncopneumonia ou infecção do trato urinário, e infecções relacionadas ao dispositivo, que podem ser da corrente sanguínea ou do trajeto das cânulas, ou linhas.

Outro aspecto importante é a identificação de fatores predisponentes para infecções. Ankersmit e colaboradores⁵⁹ demonstraram que existe aumento do risco de candidíase para pacientes com dispositivo de assistência ventricular em comparação com um grupo controle em tratamento de ICC, sugerindo que existem fatores que interferem na resposta imunológica dos pacientes com dispositivos de assistência ventricular. Outros fatores estariam relacionados à condição do paciente, como desnutrição, hiperglicemia, presença de sondas e cateteres, má higiene (pacientes acamados) e infecções ocultas (sinusites, infecção do trato gastrointestinal), ou ainda a condições relacionadas ao período perioperatório (técnica cirúrgica, sangramento, mobilização do paciente)⁶⁰. Nas séries internacionais, a presença de infecção foi responsável por aumento da morbi-mortalidade, no entanto não foi fator de contra-indicação ao transplante^{61, 62, 63}.

Em nosso estudo, houve uma incidência de complicações infecciosas mais elevada do que na experiência internacional, podendo corresponder a uma maior gravidade no grupo de pacientes estudados, uma vez que estes pacientes encontravam-se todos em UTI por longos períodos, com monitorização invasiva, e apresentavam-se com períodos prolongados de baixo débito cardíaco, que pode determinar a ocorrência de translocação bacteriana. Uma maior preocupação com as condições clínicas do paciente, a troca ou retirada de sondas e cateteres

presentes no período pré-operatório, bem como maiores cuidados no manejo dos pacientes, são fatores que poderiam prevenir o aparecimento de infecções.

Limitações do estudo

O pequeno número de pacientes e seu curto período de seguimento são as principais limitações encontradas 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. Desta forma, há necessidade de realização novos e maiores estudos nesta área.

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

6. CONCLUSÕES

Observando os resultados obtidos, podemos concluir que:

A influência do desempenho do DAV-Incor, no comportamento hemodinâmico dos pacientes estudados, foi adequada para a manutenção de uma condição circulatória adequada durante o período estudado.

Na evolução clínica dos pacientes estudados, houve alta incidência de complicações, compatíveis com a experiência internacional. Contudo, não foram demonstradas complicações relacionadas ao dispositivo que comprometam a segurança da utilização do mesmo.

Durante o período estudado, houve melhora dos parâmetros de perfusão tecidual e manutenção de sinais de resposta inflamatória sistêmica elevada após o implante do DAV-Incor.

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**1. NOME DO PACIENTE**DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA** Avaliação do Emprego Clínico do Dispositivo de Assistência Ventricular InCor como Ponte para o Transplante Cardíaco.....

PESQUISADOR: João Galantier.....

CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduando..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .81.871.....

UNIDADE DO HCFMUSP: .Unidade Cirúrgica de Pesquisa

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☐RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : .03 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O transplante cardíaco enfrenta atualmente o grave problema da falta de doadores. Calcula-se que entre 20% e 40% dos pacientes que entram na fila de transplante morrem na espera de um órgão em todo o mundo e uma grande parte desses pacientes por falência cardíaca. Em levantamento a respeito da fila de espera para o transplante cardíaco no Instituto do Coração, 43,6% dos 186 pacientes listados nos últimos 5 anos morreram antes do procedimento, sendo o choque cardiogênico (condição de má circulação do sangue no corpo por mau funcionamento do coração) foi a causa da morte na maioria dos casos. Para esses pacientes, em que todos os esforços de tratamento foram realizados, e o paciente já esta recebendo doses elevadas de drogas, e mesmo assim permanece com piora do quadro clínico, a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica (aparelhos que ajudam o coração a bombear o sangue) é a única possibilidade de sobrevivência durante a espera do doador. (**Ponte para o transplante**)

O objetivo deste estudo é avaliar o desempenho clínico da utilização do dispositivo de assistência ventricular InCor como ponte para posterior realização de transplante cardíaco, uma vez que em sua avaliação em modelo experimental em laboratório, demonstrou bom desempenho e a capacidade de substituir a função cardíaca em índices superiores a 90%.

O procedimento proposto consiste no implante de um aparelho que garanta as condições circulatórias do paciente para a posterior realização do transplante cardíaco. A operação é realizada sob anestesia geral, através de abertura do esterno e com o uso de circulação extra-corpórea, da mesma forma que é feita uma cirurgia cardíaca. Serão colocadas cânulas no coração e conectadas ao aparelho que por sua vez será exteriorizado sobre o abdômem, o que não impedirá a mobilização do paciente.

O paciente será encaminhado para a Unidade de Terapia Intensiva pós-operatória, ainda sob efeito anestésico, onde terá acompanhamento médico contínuo desde o implante do dispositivo até a realização do transplante. Nas primeiras horas, o paciente ficará entubado e com drenos, sondas e cateteres, de maneira semelhante a uma cirurgia cardíaca.

Após um período inicial de estabilização do quadro do paciente, o mesmo estará em condições de aguardar um órgão adequado para o transplante. No entanto, poderão ocorrer complicações como sangramento, infecção e comprometimento de outros órgãos, dependendo do quadro clínico e da evolução do paciente.

Até o momento nenhum outro procedimento se mostrou eficaz na manutenção de pacientes que apresentem esta grave condição.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

João Galantier

InCor: Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César, São Paulo SP – CEP: 05403-000

Telefones de Contato: 3069-5656 / 9304-9203

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
 2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
 3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
 4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
 5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.
-

Anexo B – Cartas de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.03.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **917/03**, intitulado: **"Avaliação de Emprego Clínico do Dispositivo de Assistência Ventricular Incon como Ponte para o Transplante Cardíaco"**, apresentado pela COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cumpre lembrar que de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, os protocolos de pesquisa só poderão ser iniciados após a aprovação da CONEP/MS.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira

Pesquisador(a) Executante: Dr. João Galantier

CAPPesq, 25 de Março de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

2504/03/118

Memo. CAPPesq -265/04

São Paulo, 14 de Julho de 2004.

Ilmo. Sr.

Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira

DD. Pesquisador

Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração

Encaminhamos para conhecimento, cópia do parecer nº 1282/2004, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/MS referente à **APROVAÇÃO** do Protocolo de Pesquisa nº 917/03 - intitulado "Avaliação de emprego clínico do dispositivo de assistência ventricular Incor como ponte para o transplante cardíaco".

Destacamos que as considerações contidas no referido parecer, deverão ser respondidas e encaminhadas através do Departamento a esta CAPPesq, no prazo de **15 (quinze dias)**.

Atenciosamente,

Silésio

MARCIA APARECIDA T. CARVALHO

Secretária

CAPPesq

8. REFERÊNCIAS

1. Barnard CN. Human cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1968; 22:584.
2. Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Cardiac Failure* 2006; 12:10-38.
3. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. {on-line} Registro Brasileiro de Transplantes. Gráficos de 2005. Disponível em: <http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp#>
4. Moreira LFP, Galantier J, Benicio A, Leirner AA, Fiorelli AI, Stolf NAG, Oliveira SA. Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2005; 20(3): 261-269.
5. Cooley DA, Liotta D, Rallman GL. Orthotopic cardiac prosthesis for two staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24:723.
6. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, Naftel DC, Kirklin JK, Taylor DO; 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. 1: *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep; 24(9): 1182-7.
7. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky, McCarthy P, Radovansevic B, Poirier VL, Dasse KA. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patient awaiting heart transplantation. *J Thorac Card Surg* 2001; 122(6): 1186-95.
8. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Jul; 12(3): 243-50.
9. Dagenais F, Portner PM, Robbins RC and Oyer PE. The Novacor Left Ventricular Assist System: Clinical Experience from the Novacor Registry. *J Card Surg* 2001; 16:267-71.
10. Goullon A, Ries D. Experience with Berlin Heart Assist Device. *Art Organs* 1994; 18(7): 490-3.
11. Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-Recovery *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S109–13.
12. Richenbacher WE, Naka Y, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, Damme L, VanMeter CH, Magovern GJ, Gupta L, Seemuth SC, Weinberg AD, Long JW, for the REMATCH Investigators. Surgical

- management of patients in the REMATCH Trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S86-92.
13. 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.
 14. 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; 62:23-27.
 15. Benício A, Moreira LFP, Hayashida S, Cestari IA, Leirner AA, Stolf NAG, Jatene AD. Avaliação do desempenho hemodinâmico do dispositivo de assistência ventricular Incor como substituto do coração esquerdo. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1999; 14: 237-246.
 16. Andrade A, Ohashi Y, Lucchi J, Nicolosi D, Dinkhuysen JJ, Biscegli J, Arruda ACF, Cunha WC, Nosé Y. 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.
 17. Kubrusly LF, Martins AF, Madeira J, Savytzky S, Wollman D, Melhem A, Adam R, Bairro F R, Gonçalves EC, Kubrusly D. Dispositivo de assistência circulatória mecânica intraventricular de fluxo axial: estudo in vitro. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2000;15(2): 169-72.
 18. Leirner AA. Assistência mecânica no tratamento da insuficiência cardíaca grave. Projeto, construção e teste de um ventrículo artificial. Tese de Livre Docência apresentada à 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; 19:274-79.
 20. De Bakey ME. A simple continuous flow blood transfusion instrument. *New Orleans Med Surg J* 1934; 87:386-9.
 21. Gibbon JH. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of the pulmonary artery. *Arch Surg* 1937; 34:1105-31.
 22. Dennis C. Spreng DS Jr, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV,

- Eder WP, Varco RL. Development of a pump oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one man. *Ann Surg* .1951; 134(4): 709-21.
23. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.* 1954; 37(3): 171-85.
 24. Stuckey JR, Newman MM, Dennis C. Berg EH, Goodman SE, Fries CC, Karlson KE, Blumenfeld M, Weitzner SW, Binder LS, Winston A. The use of heart-lung machine in selected cases of acute massive myocardial infarction. *Surg Forum* 1957;8:342-4.
 25. Mouloupoulos SD, Topaz SR, Kolff WJ. Extracorporeal assistance to the circulation and intraaortic balloon pumping. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1962; 8:85-9.
 26. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL Jr. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968; 203(2): 113-8.
 27. Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49:56-73.
 28. Rosenbaum AM, Murali S, Uretsky BF. Intra-aortic ballon counterpulsation as a “bridge” to cardiac transplantation. Effects in nonischemic and ischemic cardiomyopathy. *Chest* 1994; 106(6): 1683-88.
 29. Joyce LD, Kiser JC, Eales F, King RM, Toninato CJ, Hansen J. Experience with the Sarns centrifugal pump as a ventricular assist device. *ASAIO Trans.* 1990 Jul-Sep;36(3):M619-23.
 30. Emery RW, Levinson MM, Icenogle TB. Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75:2.
 31. De Vries WC, Anderson JL, Joyce LD. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984;310(5):273-8.
 32. Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M. 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.
 33. 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.
34. Kormos RL, Gasior T, Antaki J, Armitage JM, Miyamoto Y, Borovetz HS, Hardesty RL, Griffith BP. Evaluation of right ventricular function during clinical left ventricular assistance. *ASAIO Trans.* 1989; 35(3): 547-549.
 35. Chen JM, Rose EA. Management of perioperative right-sided circulatory failure. In: Goldstein DJ, Oz MC, Eds. *Cardiac assist devices*. New York: Futura Publishing Co, 2000:83-102.
 36. El-Banayosy A, Körfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, Tenderich G, Fey O, Minami K. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(3S): S98–S102; discussion S114–5.
 37. Van Meter CH Jr. Right heart failure: best treated by avoidance. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(3S): S220–2.
 38. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68(6): 2181–2184.
 39. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, BudaT, Hoercher KJ, Howard MW, Takagaki M, Kazuyoshi D, Fukamachi K. Predictors of Severe Right Ventricular Failure After Implantable Left Ventricular Assist Device Insertion: Analysis of 245 Patients. *Circulation* 2002; 106(12S):I198-202.
 40. Hampton CR, Verrier ED. Systemic consequences of Ventricular Assist Devices: Alterations of Coagulation, Immune Function, Inflammation, and the Neuroendocrine System. *Artif Org* 2002; 26(11): 902-8.
 41. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Muller J, Hausmann H, Zurbuegg HR, Weng Y, Hetzer R. 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 Dec; 38(7): 1942-9.
 42. Kemperman H, Van den Berg M, Kirkels H, de Jonge N. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP in patients with end-stage heart failure supported by a left ventricular assist device. *Clin Chem.* 2004; 50(9): 1670-2.

43. Milting H, El Banayosy A, Kassner A, Fey O, Sarnowski P, Arusoglu L, Thieleczek R, Brinkmann T, Kleesiek K, Korfer R. The time course of natriuretic hormones as plasma markers of myocardial recovery in heart transplant candidates during ventricular assist device support reveals differences among device types. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20(9): 949-55.
44. Goldstein DJ, Beauford RB. Left Ventricular Assist Devices and Bleeding: Adding Insult to Injury. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(6S): S42-7.
45. Van Meter CH, Perioperative management of bleeding. In: Goldstein DJ, Oz MC, eds. *Cardiac assist devices*. New York: Futura Publishing Co, 2000:75-82.
46. Livingston ER, Fisher CA, Bibidakis EJ, Pathak AS, Todd BA, Furukawa S, McClurken JB, Addonizio VP, Jeevanandam V. Increased activation of the coagulation and fibrinolytic systems leads to hemorrhagic complications during left ventricular assist implantation. *Circulation* 1996; 94(9S):II227-34.
47. Himmelreich G, Ullmann H, Reiss H, Rosch R, Loebe M, Schiessler A, Hetzer R. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of ventricular assist device. *ASAIO J* 1995; 41(3): M790-4.
48. Rose EA, Levin HR, Oz MC, Frazier OH, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA. Artificial circulatory support with texture interior surfaces: a counterintuitive approach to minimize thromboembolism. *Circulation* 1994; 90(5 pt2):II87-91.
49. Spanier T, Oz MC, Levin H, Weinberg A, Stamatis K, Stern D, Rose E, Schmidt AM.. Activation of coagulation and fibrinolytic pathways in patients with left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(4): 1090-7.
50. Gammie JS, Edwards LB, Griffith BP, Pierson RN 3rd, Tsao L. Optimal timing of cardiac transplantation after ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127(6): 1789-99.
51. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure. *Int J Cardiol*. 2000 15; 72(3): 209-13.
52. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann*

- Thorac Surg. 1998; 66(5 S): S12-6.
53. Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, Laio H, Ashton RC Jr, Naka Y, Pinsky DJ, Oz MC. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(4): 971-4.
 54. Clark AL, Loebe M, Potapov EV, Egerer K, Knosalla C, Hetzer R, Anker SD. Ventricular assist device in severe heart failure: effects on cytokines, complement and body weight. *Eur Heart J.* 2001; 22(24): 2275-83.
 55. Deng MC, Erren M, Tjan TD, Tamminga N, Werntze B, Zimmermann P, Weyand M, Hammel D, Schmidt C, Scheld HH. Left ventricular assist system support is associated with persistent inflammation and temporary immunosuppression. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 47 (2S): 326-31.
 56. Hummel M, Czerlinski S, Friedel N, Liebenthal C, Hasper D, von Baehr R, Hetzer R, Volk HD. 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.
 57. Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, Bourge RC, Pinderski LJ, Kirklin JK Infection in Ventricular Assist Devices: Prevention and Treatment. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(6S): S48-57.
 58. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, Smedira NM, Goormastic M, Banbury MK, Yeager M, Serkey J, Hoercher K, McCarthy PM. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 725-30.
 59. Ankersmit HJ, Tugulea S, Spanier T, Weinberg AD, Artrip JH, Burke EM, Flannery M, Mancini D, Rose EA, Edwards NM, Oz MC, Itescu S. Activation-induced T-cell death and immune dysfunction after implantation of left-ventricular assist device. *Lancet.* 1999; 354(9178): 550-5.
 60. Chinn R, Dembitsky W, Eaton L, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, Pagani F. Multicenter Experience: Prevention and Management of left Ventricular Assist Device Infections. *ASAIO J* 2005; 51: 461-470.
 61. Grossi P, Dalla Gasperina D, Pagani F, Marone P, Vigano M, Minoli L. Infectious complications in patients with Novacor left ventricular assist system. *Transpl Proc* 2001; 33(1-2): 1969-71.
 62. Argenziano M, Catanese KA, Moazami N, Gardocki MT, Weinberg AD,

Clavenna MW, Rose EA, Scully BE, Levin HR, Oz MC. The influence of infection on survival and successful transplantation in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(8): 822-31.

63. Hermann M, Weyand M, Greshake B, von Eiff C, Proctor RA, Scheld HH, Peters G. Left ventricular assist device infection is associated with increased mortality but is not a contraindication to transplantation. *Circulation* 1997; 95(4): 814-7.