

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Artigo de Revisão Bibliográfica

**Insuficiência Cardíaca Terminal:
Suporte circulatório mecânico prolongado**

Mariana Ramos de Sequeira Amaral

Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Dra. Filomena da Assunção Gomes de Oliveira

Porto, 2013

Mariana Ramos de Sequeira Amaral

Insuficiência Cardíaca Terminal: Suporte circulatório mecânico prolongado

Dissertação de Candidatura ao grau de
Mestre em Medicina

Submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientadora – Dra. Filomena da Assunção Gomes de Oliveira
Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia e Professora Convidada do ICBAS
Afiliação – Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

À Dra. Filomena pelo apoio, disponibilidade e paciência demonstrada ao longo deste últimos meses.

Ao Dr. Andrej Pernat pelo incentivo e esclarecimentos prestados.

Ao Dr. José Pinheiro Torres pelas informações fornecidas.

A Matt Adams, Alexander Vehling e Renata Sheets pela cedência de figuras dos dispositivos de suporte circulatório mecânico incorporadas nesta dissertação.

À minha família e amigos, pela paciência demonstrada, o meu muito obrigada.

Índice

I-	Resumo.....	5
II-	Palavras-chave	5
III-	Abstract.....	6
IV-	Key-words	6
V-	Material e Métodos	7
VI-	Siglas	7
VII-	Insuficiência Cardíaca.....	8
	VI.1- Epidemiologia	8
	VI.2- Classificação	9
	VI.3- Terapia	10
VIII-	Suporte Circulatório Mecânico.....	14
	VII.1- Objetivos da sua utilização.....	14
	VII.2- O passado dos sistemas de suporte circulatório mecânico	14
	VII.3.a- Coração Artificial Total.....	17
	VII.3.b- Sistemas de Assistência Ventricular	21
	VII.4- Indicações	28
	VII.5- Complicações	29
	VII.6- Abordagem médica	31
	VII.7- Terapia de destino. Transplante versus Suporte Circulatório Mecânico?	32
	VII.8- Utilização em Portugal.....	34
IX-	Conclusão	35
X-	Referências Bibliográficas	36

I- Resumo

Introdução: A Insuficiência cardíaca é uma síndrome com alta prevalência, apresentando-se como uma epidemia global, com tendência a aumentar. Apesar dos avanços terapêuticos as taxas de mortalidade e morbidade são ainda significativas. Nos casos de insuficiência cardíaca terminal, o tratamento *gold standard* é o transplante cardíaco, altamente limitado pelo número de órgãos disponíveis. No entanto, os sistemas de suporte circulatório mecânico (SCM) prolongado, em especial os dispositivos de assistência ventricular (DAV) são cada vez mais uma opção a ponderar.

Objetivos: Descrição breve da epidemiologia, classificação e terapia da insuficiência cardíaca terminal. Descrição dos diferentes dispositivos de SCM prolongado e sua evolução histórica. Previsão da evolução tecnológica e novas indicações terapêuticas. Discussão da utilização dos SCM como terapia de destino.

Desenvolvimento: O desenvolvimento dos dispositivos de SCM prolongado foi iniciado há mais de 40 anos. No entanto, só recentemente a sua utilização foi aprovada pela comunidade científica. Apesar de estar associada a efeitos secundários relevantes, os resultados na diminuição da taxa de mortalidade e aumento da qualidade de vida são encorajadores. A indústria está em expansão e atualmente mais de 20 novos dispositivos estão em desenvolvimento. As suas indicações terapêuticas estão a ser alargadas e discute-se a sua utilização em doentes menos graves. Uma das principais limitações prende-se com o desconhecimento da sua durabilidade, sendo o tempo máximo de suporte 8 anos.¹

Conclusão: Os sistemas de SCM prolongado começam a ser encarados como uma opção viável de tratamento a longo prazo da insuficiência cardíaca terminal. O seu aperfeiçoamento mecânico e diminuição de complicações associadas encorajam a sua utilização.

II- Palavras-chave

insuficiência cardíaca terminal, suporte circulatório mecânico, coração artificial total, dispositivos de assistência ventricular, ponte para transplante, terapia de destino, transplante cardíaco

III- Abstract

Introduction: Heart failure is a syndrome with high prevalence, presenting itself as a global epidemic, with an upward trend. Despite therapeutic advances, the mortality and morbidity rates are still significant. In cases of terminal heart failure, the gold standard treatment is heart transplantation, which is highly limited by the number of available organs. However, systems for long-term mechanical circulatory support, especially ventricular assist devices are increasingly often an option to consider.

Aims: Brief description of epidemiology, classification and treatment of terminal heart failure. Description of the different devices capable of long-term mechanical circulatory support (MCS) and its historical evolution. Discussion of possible new therapeutic indications and technological evolution of the devices. Discussion of the use of SCM as destination therapy.

Content: The evolution of long-term MCS devices started more than 40 years ago. However, only recently its use has been approved by the scientific community. Although being associated with significant side effects, the results in decreased mortality and increased quality of life associated with its use are encouraging. The industry is expanding and currently more than 20 new devices are under developmental research and or clinical research. Its indications are being widened and its use in less severely ill patients is under discussion. A major limitation relates to the lack of knowledge about the devices durability, since the known maximum time support is 8 years.

Conclusions: The long-term MCS systems begin to be seen as a viable option for long-term treatment of terminal heart failure. Its mechanical refinement and decreasing associated complications is encouraging their use.

IV- Key-words

terminal heart failure, mechanical circulatory support, total artificial heart, ventricular assist devices, bridge to transplant, destination therapy, heart transplant

V- Material e Métodos

Para a realização desta dissertação, foi realizada consulta bibliográfica e de artigos científicos na base de dados eletrônica PUBMED. Participei na conferência Heart Failure 2013, organizada pela Sociedade Europeia de Cardiologia, de 25 a 28 de Maio de 2013, em Lisboa. Nesta tive contato pessoal com especialistas na área e representantes de alguns dos dispositivos objeto deste trabalho. Estes contatos foram reforçados posteriormente por correio eletrônico, nomeadamente com representantes das empresas HeartWare® e Thoratec®, com vista à autorização da utilização de imagens.

VI- Siglas

BiDAV- Dispositivo assistência biventricular

CAT- Coração artificial total

DAV- Dispositivo assistência ventricular

DAVE- Dispositivo assistência ventricular esquerda

DAVD- Dispositivo assistência ventricular direita

FE- Fração ejeção ventrículo esquerdo

IC- Insuficiência Cardíaca

NYHA- New York Heart Association

PC- Ponte para candidatura

PD- Ponte para decisão

PR- Ponte para recuperação

PT- Ponte para transplante

SMC- Suporte Mecânico Circulatório

TD- Terapia de destino

VII- Insuficiência Cardíaca

Segundo as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) de 2008, esta pode ser definida como uma anomalia na estrutura ou função cardíaca, que leva a uma deficiência na função do coração em fornecer oxigênio necessário aos tecidos, apesar de pressões de enchimento capilar normal (ou à custa da sua elevação).²

É definida clinicamente como um síndrome em que os pacientes apresentam sintomas (dispneia, edema nos membros inferiores e fadiga) e sinais típicos (elevação da pressão venosa jugular, crepitações pulmonares basais ou deslocamento do ápice cardíaco), resultantes de anomalias na estrutura ou função cardíaca. No entanto, os sintomas são pouco específicos, estando presentes em variadas patologias, o que dificulta o seu diagnóstico.^{3,4}

O fator mais comum é a disfunção sistólica ventricular, mas pode também ser devida a anomalias da função diastólica ventricular, do pericárdio, do endocárdio, do ritmo e da condução. As três causas mais comuns para a IC são a doença arterial coronária, hipertensão arterial e cardiomiopatia dilatada, podendo haver mais que uma causa simultaneamente.

VI.1- Epidemiologia

Nos Estados Unidos da América, estima-se que a insuficiência cardíaca afete 5,7 milhões de pessoas, aproximadamente 2,6% da população total acima dos vinte anos. Estima-se também que entre 250 e 500 mil pessoas se encontrem em fase terminal da IC refratária ao tratamento médico.⁵ Segundo o estudo EPICA (Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem), publicado em 2002, a prevalência estimada de insuficiência cardíaca em Portugal continental é de 1,36% no grupo etário dos 25-50 anos e atinge os 16,1 % nos indivíduos com mais de 80.⁶ Apesar dos avanços recentes, o prognóstico da IC é ainda pouco favorável. A mortalidade em pacientes sob terapia médica ao fim de 1 e 5 anos é, respetivamente, de 30 e 60%.⁷

A insuficiência cardíaca crónica é responsável por um elevado número de hospitalizações e de gastos com a saúde.⁸ As re-hospitalizações são frequentes, o que contribui para uma diminuição da qualidade de vida. Segundo uma recente publicação da Associação Americana do Coração, após o primeiro internamento, 20% dos doentes regressa ao hospital ao fim de um mês e 50% ao fim de seis meses.^{9,10}

VI.2- Classificação

Uma forma de classificar a insuficiência cardíaca assenta na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), o quociente entre o volume de ejeção (que se obtém subtraindo o volume telesistólico ao volume telediastólico ventricular esquerdo) e o volume telediastólico. A FE tem valor prognóstico, quanto menor a FE menor a sobrevida.¹¹ Consideram-se normais valores da FE se forem superiores a 50/55%. Este valor não é consensual. O termo “IC com fração ejeção preservada”- (IC-FEP) é utilizado nos casos em que a FE não se encontra abaixo do patamar definido. O seu diagnóstico é difícil, e a sua definição concreta está ainda sob estudo. Muitos destes doentes apresentam evidência de disfunção diastólica. No passado a IC-FEP era frequentemente utilizada como sinónimo de “IC diastólica”.^{12, 13} A presença de disfunção diastólica em doentes com insuficiência cardíaca foi estimada em 15, 33, e 50 % nos grupos etários <50, 50 a 70, e > 70 anos, respetivamente.¹⁴

A New York Heart Association (NYHA) estabeleceu uma classificação funcional da IC, que consiste em 4 estádios, resumidos na tabela 1.

Capacidade Funcional	
Classe I	Sintomas apenas com esforços extra-habituais. Nenhuma limitação, apesar de doença cardíaca diagnosticada.
Classe II	Paciente assintomático em repouso. Limitação física leve.
Classe III	Sintomas com esforços menores que os habituais. Limitação física moderada.
Classe IV	Sintomas em repouso. Grave limitação Física.

Tabela 1- Classificação funcional da Insuficiência Cardíaca segundo New York Heart Association

Outra classificação foi proposta pelo Colégio Americano de Cardiologia (American College of Cardiology-ACC) em associação com a Associação Americana do Coração (American Heart Association- AHA), propondo também 4 estádios da IC, apresentados na tabela 2.¹⁵

Estadio	
Estadio A	Doentes em alto risco de desenvolver IC no futuro, mas sem distúrbio cardíaco funcional ou estrutural.
Estadio B	Presença de doença cardíaca estrutural, sem sintomatologia
Estadio C	Presença de doença cardíaca estrutural, com presença de sintomas. Controláveis com tratamento médico.
Estadio D	Presença de doença cardíaca estrutural, com presença de sintomas, não controláveis com terapia médica otimizada. IC avançada

Tabela 2- Classificação funcional da Insuficiência cardíaca segundo ACC/AHA

O estadio A corresponde a “pré-insuficiência cardíaca”, em que a intervenção precoce poderá prevenir a progressão da doença. Neste grupo estão incluídos os pacientes com hipertensão arterial, diabetes ou doença arterial coronária; história de febre reumática, alcoolismo ou exposição a fármacos cardio-tóxicos, além de doentes com história familiar de cardiomiopatia.

A IC *de novo* pode apresentar-se em contexto agudo, por exemplo após enfarte agudo do miocárdio ou sub-agudo, num paciente com disfunção cardíaca prévia assintomática.

É importante referir que estabelecer IC como diagnóstico não é satisfatório, deve-se sempre procurar objetivar a causa.

VI.3- Terapia

Os objetivos do tratamento dos doentes diagnosticados com IC são o alívio dos sinais e sintomas, prevenir as hospitalizações frequentes e melhorar a sobrevida, não apenas reduzindo a mortalidade mas também aumentando a qualidade de vida. No tratamento da IC crónica, é essencial o aconselhamento médico sobre a dieta e alteração dos estilos de vida.

Terapia médica

O modelo neuro-hormonal de IC salienta a importância do eixo renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático na progressão da doença.

A terapêutica farmacológica mais estudada centra-se no tratamento da insuficiência com FE reduzida. No caso da IC com FE preservada ainda não foram

realizados estudos capazes de demonstrar, com significância estatística, a eficácia de fármacos em reduzir a mortalidade e morbidade.¹¹

O uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) é recomendado e tem particular relevo nos casos em que a isquemia miocárdica é a causa primordial da IC. É recomendado o seu uso combinado com um fármaco beta-bloqueador. Estes estão associados a melhoria da FE. É importante lembrar que ao iniciar a terapia com beta-bloqueadores em doentes com IC crónica existe o risco de redução aguda da função ventricular esquerda e degradação do estado clínico.

Os antagonistas de recetores mineralocorticóides como a espironolactona e eplerenona devem o seu efeito terapêutico mais ao antagonismo da aldosterona que ao efeito diurético *per se*. Estudos como o RALES (Randomized Evaluation Aldactone Evaluation Study) e EPHEUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) trial demonstraram uma diminuição significativa do risco de mortalidade no contexto de cardiomiopatia dilatada crónica e pós enfarte agudo do miocárdio, respetivamente.^{16, 17}

O uso dos fármacos bloqueadores do recetor da angiotensina (BRA) está recomendado como alternativa aos IECAs, no caso de ocorrerem efeitos secundários como angioedema ou tosse crónica.

A Digoxina é um fármaco de segunda-linha. A sua utilização leva à diminuição do número de hospitalizações e à melhoria sintomática; no entanto, não confere um benefício em relação à taxa de sobrevivência.¹⁸

Uma terapia combinada de vasodilatadores como hidralazina ou derivados de nitrato pode ser considerada se o doente, já tratado com IECAs e beta-bloqueadores, ainda apresentar classe III ou IV da NYHA.¹⁹

O fármaco Ivabradine, extensamente estudado no estudo SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) inibe seletivamente o canal I_f no nó sinusal. Reduz o ritmo cardíaco e não altera a pressão arterial, preservando a contratilidade e relaxamento miocárdico, condução auriculoventricular e repolarização ventricular.²⁰

Terapia cirúrgica

As doenças da válvula aórtica e mitral evoluem frequentemente para insuficiência cardíaca. As cirurgias de substituição valvular estão associadas a melhoria sintomática e de sobrevivência.

A cirurgia de *bypass* coronário está associada à melhoria da sobrevida em doentes com disfunção ventricular esquerda causada por isquemia.²¹

A cirurgia de restauração/remodelamento ventricular tem como objetivo reduzir o volume ventricular esquerdo e restaurar a sua geometria elíptica. O estudo RESTORE (Reconstructive Endoventricular Surgery returning Torsion Original Radius Elliptical shape to the left ventricle) evidenciou que num grupo de 1198 doentes com IC pós enfarte agudo do miocárdio, a FE aumentou de 29.6% para 39.5%.²²

A terapia de ressincronização cardíaca baseia-se no conceito de pacing biventricular, em que se tenta atingir a contração sincronizada dos ventrículos. Esta terapia apresenta benefícios em pacientes com sintomatologia de moderada a grave, com terapêutica otimizada, presença de BCRE e fração de ejeção <35%.^{23,24}

Recentemente tem sido utilizada a técnica de transplante de células estaminais, sendo os resultados mais satisfatórios obtidos em doentes pós enfarte agudo do miocárdio. No estudo BOOST (Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) foram transferidas células da medula óssea autólogas não selecionadas. A FE melhorou seis meses após a implantação, com recuperação do movimento da parede ventricular na zona peri-necrosada.²⁵

Transplante cardíaco

Este continua a ser o tratamento gold-standard para a insuficiência cardíaca terminal refratária ao tratamento médico otimizado. O primeiro transplante cardíaco foi realizado em 1967, na África do Sul, pelo cirurgião Christiaan Barnard. O doente faleceu após 18 dias, devido a pneumonia. Segundo dados da Sociedade Portuguesa de Transplantação foram efetuados em 2011, quarenta e seis transplantes de coração em Portugal, 20 destes no Hospital Universitário de Coimbra.²⁶

É tendência mundial o número de candidatos em lista de espera estar a aumentar, não sendo, no entanto, acompanhado pelo aumento do número total de transplantações. A figura 1 ilustra a evolução do número de transplantes cardíacos isolados realizados em Portugal entre 2002 e 2011.

Nos países englobados na grupo Eurotransplant (aproximadamente 125 milhões de pessoas: Austria, Bélgica, Croácia, Alemanha, Luxemburgo, Países Baixos e Eslovénia) o número de candidatos em lista de espera duplicou no período de 2003 a 2011, mantendo-se o número de transplantes realizados constante.²⁷

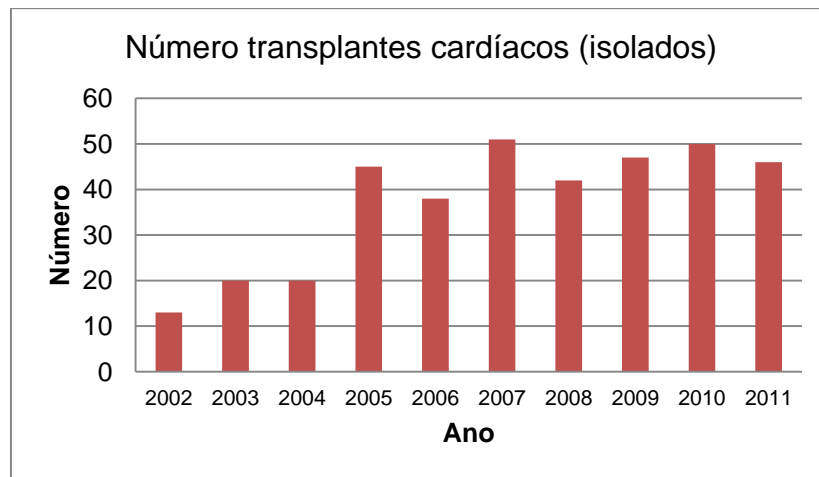


Figura 1- Dados de Sociedade Portuguesa de Transplantação²⁸

Há uma população crescente de doentes com IC terminal que não são considerados candidatos a transplante devido, por exemplo, à idade avançada ou doenças co-existentes. Embora prolongue a esperança média de vida, a terapia médica não tem sido capaz de prevenir a progressão da IC. A imunossensibilização, vasculopatia e malignidade são ainda importantes complicações a longo-termo.

A taxa de sobrevivência um ano após transplante é atualmente de 84% e 80% ao fim de dois anos, segundo os dados da Sociedade Internacional de Transplantação Cardíaca e Pulmonar (ISHLT). Ao fim de 5 anos esse valor desce para 70%.²⁹

VIII- Suporte Circulatorio Mecânico

VII.1- Objetivos da sua utilização

Os sistemas de suporte circulatorio mecânico são atualmente utilizados em 5 situações, segundo as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica, publicadas em Maio de 2012.

Ponte para decisão (PD), quando se implanta um sistema de suporte circulatorio mecânico em pacientes em colapso circulatorio agudo e em risco imediato de vida, de modo a estabilizar o doente e avaliar as opções terapêuticas disponíveis.

Ponte para candidatura (PC). Pode-se utilizar um dispositivo de SCM de modo a melhorar o estado geral e a função dos órgãos alvo, de modo a que seja possível o doente ser elegível para transplante.

Ponte para transplante (PT), de modo a permitir a sobrevivência de um doente até ser encontrado dador compatível.

Terapia de destino (TD). Em doentes com insuficiência cardíaca terminal refratária e que não sejam elegíveis para transplante. No entanto, estudos recentes apontam para a possibilidade destes sistemas de SCM serem usados em doentes com IC terminal em estado não tão avançado ou mesmo em alternativa ao transplante.

Ponte para recuperação (PR), uso de dispositivo com objetivo de recuperar a função miocárdica. A sua utilização é mais comum em contexto agudo, em que se prevê que a lesão ou incapacidade funcional seja reversível. No entanto, foram já descritos casos em que foi implantado um dispositivo de assistência ventricular (DAV) como TD ou PT e, após recuperação funcional, foi possível a explantação do dispositivo.

VII.2- O passado dos sistemas de suporte circulatorio mecânico

O sistema de *bypass* cardiopulmonar começou a ser inicialmente desenvolvido em 1930 por John H. Gibbon e colaboradores. O seu uso clínico ocorreu apenas em 1953, numa cirurgia de reparação de um defeito septal auricular, com sucesso.³⁰ No entanto, a alta taxa de mortalidade nos primeiros casos levou a que Gibbon abandonasse o seu dispositivo. Em 1960, as equipas de Kirklin e Lillehei e de DeBakey e Cooley tinham já aperfeiçoado o dispositivo e as técnicas de *bypass* cardiopulmonar.

O desenvolvimento destas técnicas cirúrgicas incutiu nos médicos a vontade de desenvolver um aparelho que fosse capaz de substituir por completo as funções do coração. O primeiro coração artificial total desenvolvido foi implantado num cão em 1957, por Willem Kolff e T. Akutsu. Em 1963, DeBakey implantou o primeiro sistema de assistência ventricular num paciente que sofreu paragem cardíaca no pós-operatório após cirurgia de substituição de válvula aórtica. O seu funcionamento foi satisfatório tendo conseguido realizar o suporte circulatório durante 4 dias. O doente faleceu em consequência de lesões neurológicas irreversíveis sofridas anteriormente.

Em 1964, o Instituto Nacional do Coração e Pulmões Norte Americano (National Institute of Heart and Lungs) estabeleceu o programa de desenvolvimento de dispositivos para suporte circulatório de curto e longo prazo, incluindo o coração artificial total.

Em 1966 DeBakey desenvolveu e implantou um dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE), que suportou a circulação sanguínea durante 10 dias e permitiu a recuperação miocárdica, tendo o paciente sobrevivido após a sua remoção.³¹

VII.3- Tipos de Sistemas de Suporte Circulatório

Os sistemas de suporte circulatório podem ser classificados em quatro categorias: aparelhos de contra pulsação, funcionamento centrífugo, fluxo pulsátil e de fluxo contínuo/axial.

Os sistemas de contra-pulsação são usados primariamente em situações de curta-duração, que requerem suporte desde algumas horas até duas semanas.³⁰ São exemplos o balão de contra pulsação aórtico, aplicado clinicamente pela primeira vez em 1968.³²

Os aparelhos de tipo centrífugo, dos quais os mais utilizados são o BioMedicus Bio-Pump[®], St. Judes[®] e Sarns[™], têm as seguintes utilizações: *bypass* cardiopulmonar ou suporte ventricular direito, esquerdo ou duplo.³³ São responsáveis por bombear sangue em fluxo contínuo não pulsátil através de um circuito. As principais vantagens da sua utilização são a sua disponibilidade alargada, facilidade de utilização e menor custo relativamente a outros tipos de dispositivos.³⁴ O uso do dispositivo Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) está particularmente bem descrito na população pediátrica e são adequados a suporte de curta duração. O dispositivo de assistência ventricular esquerda TandemHeart percutâneo utiliza uma bomba centrífuga efetuando ligação aurículo-femoral.

Os sistemas de fluxo pulsátil são constituídos por um compartimento ou saco que se enche e esvazia ciclicamente. A direção do fluxo é mantida por válvulas de entrada e de saída.

Os mecanismos de fluxo axial caracterizam-se essencialmente pela sua simplicidade e longevidade em relação aos de deslocamento de volume e por fornecerem um fluxo sanguíneo contínuo não-pulsátil.

Tendo em conta o objetivo desta revisão bibliográfica, isto é, sobre a utilização destes sistemas nos casos de insuficiência cardíaca terminal, proceder-se-á a uma descrição mais detalhada sobre os dispositivos que permitem um suporte prolongado.

VII.3.a- Coração Artificial Total

A primeira implantação do coração artificial total (CAT) num ser humano ocorreu a 4 de Abril de 1969, pela equipa do Dr. Cooley do Texas Heart Institute, apenas dois anos após o primeiro transplante de coração em humanos.³⁵



Figura 2- Primeiro coração artificial Liotta-Cooley, 1969

O aparelho foi implantado num doente de 47 anos após uma cirurgia de remoção de aneurisma ventricular esquerdo, cuja remoção de *bypass* cardiopulmonar não foi bem-sucedida.³⁶ Funcionou corretamente durante 64 horas, até ser realizado um transplante cardíaco. No entanto, o doente faleceu devido a pneumonia 32 horas após a transplantação. Embora o dispositivo tenha funcionado corretamente, uma nova implantação só ocorreu passados doze anos.

Em 1981 foi implantado um coração artificial de modelo Akutsu-III, que assegurou a sobrevivência do doente durante seis horas, até ser encontrado dador compatível.³⁷ Em 1982, DeVries da Universidade do Utah implantou o modelo Jarvik-7, com o objetivo de assegurar a função cardíaca por semanas a meses.³⁸ As suas características implicavam a permanência hospitalar e apresentava uma alta taxa de complicações associadas, como tromboembolismo e infeções.³⁹ O primeiro doente sobreviveu 112 dias após a cirurgia. Mais quatro dispositivos foram implantados entre 1984 e 1985. No total de 5 dispositivos implantados pela equipa do Dr. De Vries, apenas dois sobreviveram mais de um ano, e a maior duração foi de 620 dias pós-cirurgia.⁴⁰

Syncardia

Em 1985 o dispositivo Jarvik-7 passou a ser denominado Symbion, mais tarde CardioWest e atualmente o seu nome é *SynCardia temporary Total Artificial Heart*. (Syncardia Systems Inc, Tucson, Az)



Figura 3- SynCardia temporary Total Artificial Heart. Cortesia: syncardia.com

Este foi o primeiro coração artificial total a receber aprovação da FDA como ponte para transplante, em 2004. É colocado ortotopicamente e substitui os dois ventrículos e as quatro válvulas cardíacas. A consola que fornece energia é ligada ao CAT através de fios transcutâneos, que contactam com o exterior no flanco esquerdo. Apresenta um volume de ejeção máximo em cada ventrículo de 70 ml e pode gerar uma velocidade de fluxo até 9,5 L/min. Em janeiro de 2013 foi aprovada para terapia de destino, uma nova versão para adultos, com volume ventricular de 50 ml, adequada a pacientes com área de superfície corporal entre 1,2 e 1,7m².

A consola original deste dispositivo pesava 190 kg e, como tal, os doentes viam-se confinados ao ambiente hospitalar. Desde então foi desenvolvido um novo aparelho, de dimensões menores e portátil.⁴¹ Já foi ultrapassada a barreira dos 1150 implantes a nível mundial e no primeiro trimestre de 2013 foram já implantados 40 dispositivos.

Abiocor

Foi implantado pela primeira vez em 2001, num paciente de 59 anos com insuficiência cardíaca terminal e sobrevivência estimada inferior a 30 dias.⁴² É um aparelho electro-hidráulico completamente implantável, que comunica com uma consola externa através de ondas de radiofrequência, sem necessidade de fios transcutâneos.

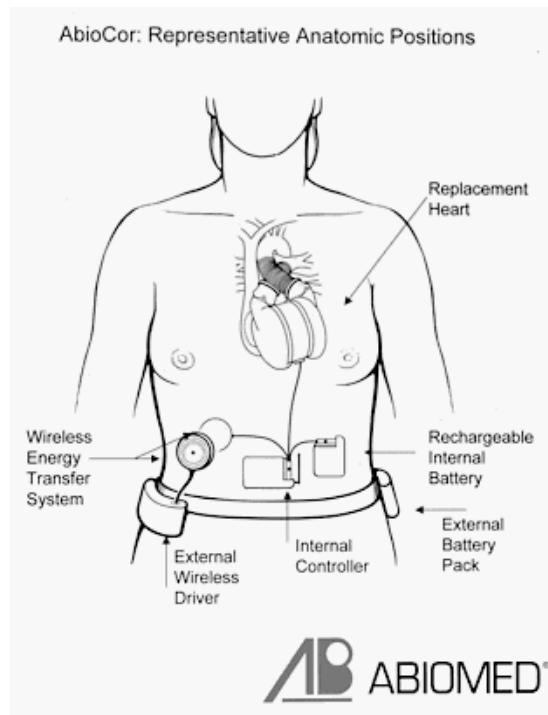


Figura 4- Ilustração do dispositivo AbioCor

O coração artificial “per se”, isto é, a unidade torácica pesa aproximadamente 900g e é composta por dois ventrículos e 4 válvulas. As válvulas são compostas por plástico, ao contrário do dispositivo Syncardia, minimizando o ruído produzido pelo dispositivo. É implantado no abdômen do doente um dispositivo eletrônico capaz de monitorizar e controlar o ritmo cardíaco, a relação entre a função ventricular esquerda e direita e a velocidade do motor hidráulico. Apresenta um volume de ejeção de 65 ml e pode gerar uma velocidade de fluxo até 8 litros por minuto.⁴³ Entre 2001 e 2006 foram implantados 14 dispositivos. Os resultados permitiram que, em setembro de 2006, fosse concedida a aprovação da FDA sob a alçada Humanitarian Device Exemption (i.e.: o dispositivo pode ser utilizado antes de ter sido provada a sua eficácia em casos específicos). O tamanho do dispositivo implica que ele não possa ser implantado em crianças, em 20% das mulheres e 50% dos homens, segundo a área de superfície corporal. O seu uso está ainda reservado em casos de insuficiência cardíaca terminal em pacientes não elegíveis para transplante e sem outras opções de tratamento viáveis.

Complicações

As complicações associadas a estes dispositivos são um problema significativo e as mais comuns são: hemorragia, infeção e tromboembolismo.^{44,45} Foram relatadas disfunção hepática, renal, pulmonar e neurológica bem como problemas técnicos com o próprio aparelho.⁴⁶ Outros fatores limitantes da sua utilização são a difícil seleção dos doentes, o tamanho dos dispositivos, a implantação em centros hospitalares especializados e autorizados e a duração estimada do dispositivo e equipamento de suporte.

É importante definir a diferença entre o uso de um aparelho “coração artificial total” e dispositivo de assistência biventricular. Os últimos são implantados como assistência ao coração, enquanto que o CAT envolve a remoção deste, com a substituição de ambos os ventrículos e as quatro válvulas. Uma vantagem dos dispositivos de assistência ventricular assenta no facto de geralmente o doente recuperar a capacidade de compensar o stress físico do exercício, uma vez que os ventrículos mantidos não estão sob sobrecarga fisiológica.⁴⁷

VII.3.b- Sistemas de Assistência Ventricular

O desenvolvimento do coração artificial total antecedeu o dos dispositivos de assistência ventricular (DAV). No entanto, a investigação destes avançou mais rapidamente, existindo maior diversidade de dispositivos e sendo mais frequentemente utilizados.

Os DAV foram desenvolvidos de modo a apoiarem o ventrículo esquerdo (DAVE), direito (DAVD) ou ambos (BiDAV). As indicações diferem primariamente na doença cardíaca subjacente e da existência, ou não, de doença pulmonar associada. Os DAVE são os mais comumente utilizados, no entanto, se a resistência arterial pulmonar for elevada, pode ser necessário apoio ao ventrículo direito.

Na tabela 1 apresento um sumário dos dispositivos de suporte circulatório mecânico prolongado disponíveis.

Geração	Coração Artificial Total	Dispositivo Assistência Ventricular
Primeira	Jarvik 7, Abiocror	HeartMate I (HeartMate XVE), Novacor, LionHeart LVAD 2000
Segunda	CardioWest	MicroMed DeBakey, Jarvik 2000, HeartMate II
Terceira		HeartMate III, Incor, VentrAssist, Levacor, Terumo DuraHeart, CorAide, Heartware (mais em investigação)

Tabela 3- Classificação dos dispositivos de SCM prolongado

Primeira geração dos Dispositivos de Assistência Ventricular

A primeira geração de DAV baseia-se em mecanismos de fluxo pulsátil através de propulsão pneumática. Estes dispositivos eram implantados em posição infra-diafragmática.⁴⁸ As principais desvantagens consistiam no seu tamanho, no ruído produzido, risco de infeção e embolização e a sua durabilidade mecânica, estimada em apenas 2 anos.⁴⁹

HeartMate I

O dispositivo HeartMate XVE (Thoratec, Pleasanton, CA), mais tarde renomeado com HeartMate I, foi aprovado em 2001 pela FDA para utilização como ponte para transplante. Foi o primeiro DAVE aprovado como terapia de destino, em 2003.



Figura 5- Comparação de dispositivo HeartMate I (esquerda) com HeartMate II (direita)

O estudo REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Congestive Heart Failure) foi realizado entre 1998 e 2001 em 20 centros de transplante cardíaco nos Estados Unidos da América.⁴⁸ Tinha como objetivo a comparação entre a utilização de um DAV vs terapia médica otimizada em doentes com insuficiência cardíaca terminal não elegíveis para transplante, ou seja, como terapia de destino. De uma amostra de 129 pacientes em classe IV da classificação de IC da NYHA, foram randomizados 68 para receber HeartMate I e 61 mantiveram a terapia médica máxima (em 70% dos casos incluía suporte inotrópico). A sobrevivência no 1.º ano foi de 52% para o grupo que recebeu o DAVE vs. 25% do grupo da terapia médica, e ao 2.º ano 23% para o grupo DAVE vs. 8% do grupo clínico, com valor de prova (p) =0,009, como se pode analisar na figura 6. A sobrevivência média no grupo DAVE foi de 408 dias e 150 no grupo da terapia médica.^{50,51}

No entanto, a utilização do HeartMate I não foi tão generalizada como previsto. Tal fato deveu-se essencialmente ao seu tamanho, à necessidade de cuidados em centros especializados e à falência mecânica do dispositivo, comum após 18 meses de uso continuado.⁵² Um estudo de follow-up de 280 doentes que implantaram este dispositivo entre 2001 e 2005 mostrou que, 2 anos após a implantação, 72,9% dos doentes necessitaram da substituição do dispositivo ou faleceram por causas diretamente relacionadas com falha mecânica deste.⁵³

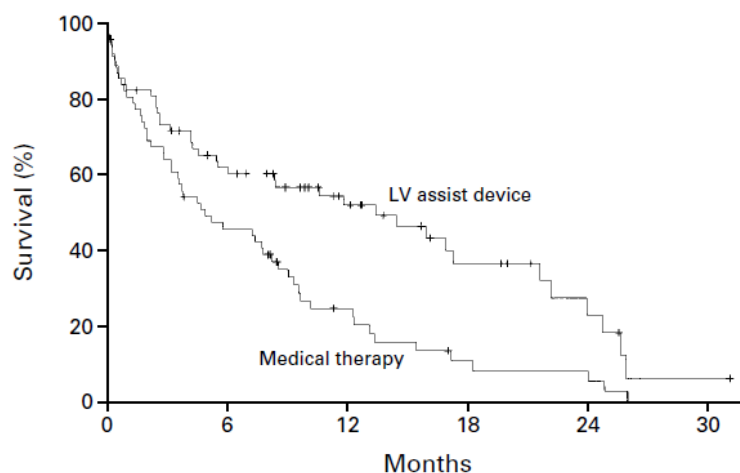


Figura 6- Comparação de taxa de sobrevivência entre grupo sob terapia médica otimizada e grupo sujeito a implantação de DAV no estudo REMATCH⁴⁸

Novacor

O dispositivo Novacor LVAS (World Heart Inc., Oakland, CA) foi implantado pela primeira vez como ponte para transplante em 1984 e o seu uso com este objetivo está aprovado pela FDA. O seu fabrico foi descontinuado em 2008.

O estudo INTRePID (Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent) decorreu entre 2000 e 2003. O seu objetivo era comparar a sobrevida de 55 doentes com IC terminal não elegíveis para transplante e dependentes de fármacos inotrópicos em dois grupos. O primeiro recebeu o dispositivo NOVACOR como terapia de destino, enquanto no segundo foi mantido o suporte inotrópico. O primeiro grupo apresentou melhor sobrevida aos seis meses (46% vs. 22%, $p = 0,03$) e no 1.º ano (27% vs. 11%, $p = 0,02$). No entanto, o seu uso foi associado a maior risco de acidente vascular cerebral.⁵⁴

LionHeart LVAD 2000

O dispositivo Arrow LionHeart LVAD 200 (Arrow International, Reading, PA) foi o primeiro a ser submetido a ensaios clínicos exclusivamente como terapia de destino. A sua produção foi descontinuada em 2005.⁵⁵

Segunda geração dos Sistemas de Assistência Ventricular (SAV)

A segunda geração de SAV caracteriza-se pela utilização de sistemas axiais de fluxo contínuo. O sangue é bombeado através de um *impeller*, com um pequeno sistema de alta rotação, não necessitando de válvulas. Esta inovação permitiu diminuição do tamanho e peso dos dispositivos, redução do ruído, cirurgia de implantação envolvendo uma área mais limitada e possibilidade de implantação em doentes com menor área corporal.

HeartMate II

Estudos recentes comprovam que este dispositivo é capaz de fornecer um suporte hemodinâmico eficaz, melhorar o *status* funcional e a qualidade de vida do doente.⁵⁶ Entre 2005 e 2006, a equipa do Dr. Miller estudou a utilização do HeartMate II como terapia de destino em 133 doentes em lista de espera para transplante e sob suporte inotrópico. A duração média do suporte foi de 126 dias (1 a 600 dias) e a taxa de sobrevivência aos 6 meses foi de 75% e 68% aos 12 meses.⁵⁷ Recebeu aprovação da FDA como terapia de destino em Janeiro de 2010.

Um estudo europeu, publicado em 2010, sobre a utilização do dispositivo HeartMate II como ponte para transplante, demonstrou que com a utilização do dispositivo os pacientes apresentaram sobrevivência de 69% até ao transplante, recuperação ou suporte prolongado ao fim de 6 meses.⁵⁸

O estudo prospetivo e randomizado REVIVE-IT (The Randomized Evaluation of VAD InterVention Before Inotropic Therapy) iniciará em Junho de 2013. Tem como objetivo comparar a utilização do dispositivo HeartMate II com a terapia médica otimizada em pacientes com insuficiência cardíaca cujo estadio não é avançado o suficiente para orientar o doente para transplante cardíaco ou implantação de DAV de acordo com as guidelines atuais.^{59,60} A hipótese a avaliar é que os DAV são eficazes na melhoria da taxa de sobrevivência, capacidade funcional e qualidade de vida. A publicação dos primeiros resultados está prevista para Janeiro de 2015.

Os dados clínicos sobre a recuperação da função cardíaca durante suporte com DAVE de fluxo contínuo são limitados. Uma análise recente de 1108 doentes que receberam HeartMate II como ponte para transplante ou terapia de destino mostraram taxa de recuperação de 1,8%. Nestes doentes em que foi possível a explantação 65% apresentavam insuficiência cardíaca há menos de 1 ano e 67% tinham idade inferior a 40 anos.⁶¹

É dos DAV mais frequentemente implantados, com uma taxa alta de sobrevivência, tendo estudos recentes atingido patamares de 85%, comparáveis com a taxa após transplante cardíaco.⁵⁹ O número de implantações ultrapassa já as 4000.

Jarvik 2000

Consiste numa pequena bomba, cuja câmara impulsora é colocada no ventrículo esquerdo através do ápex e a porção de ejeção do sangue pode ser anastomosada na aorta ascendente ou descendente. A implantação pode ser realizada através de esternotomia mediana ou toracotomia esquerda.⁶² O seu uso não está aprovado pela FDA, encontrando-se em fase de ensaios clínicos.

De modo a comparar os dispositivos de fluxo pulsátil (1.^a geração) com os de fluxo contínuo (2.^a geração) foi realizado um estudo comparativo da sua eficácia como terapia de destino em doentes com IC classe IIIb ou IV da NYHA não elegíveis para transplante. No 1.^o grupo, 59 doentes receberam o dispositivo HeartMate I e, no 2.^o, 139 receberam HeartMate II. A sobrevida ao fim do 1.^o e 2.^o ano foi de 55% e 24% para o grupo 1 e 68% e 58% para o grupo 2, $p = 0,008$.⁶³ No 2.^o grupo a taxa de ocorrência de efeitos adversos foi menor e 10% dos doentes necessitaram de substituir o dispositivo, enquanto no 1.^o grupo essa taxa foi de 36%. A taxa de sobrevida a 1 ano do dispositivo HeartMate I foi semelhante à do estudo REMATCH, realizado 8 anos antes, (55% vs 52%) indicando que o progresso no desenvolvimento deste dispositivo pulsátil não foi eficaz, apesar da melhoria das condições pré e pós operatórias.⁶⁴

O interesse nestes dispositivos e a sua crescente utilização levaram à criação de bases de dados reunindo informação sobre a implantação de dispositivos de SCM. Nos Estados Unidos da América foi criado o INTERMACS (Interagency for Mechanically Assisted Circulatory Support).⁶⁵ Na Europa foi criado um registo semelhante, o EUROMACS (European registry for patients in mechanical circulatory support), incluindo dados de doentes com dispositivos implantados a partir de 1 de Janeiro de 2011. O primeiro relatório anual deverá ser publicado durante 2013. Os autores do INTERMACS sugeriram a definição de 7 perfis diferentes de insuficiência cardíaca terminal. Os níveis de 1 a 5 são considerados graus de NYHA classe IV da IC. (Tabela 4) Têm sido reunidos dados da implantação de todos dos dispositivos de SCM desde Junho de 2006.

Nível	Descrição
1	Choque cardiogénico
2	Declínio progressivo apesar de suporte inotrópico
3	Estável mas dependente de suporte inotrópico
4	Sintomas em repouso, em terapia oral domiciliária
5	Intolerante a esforços físicos
6	Limitação a esforços físicos
7	NYHA classe III

Tabela 4- Classificação INTERMACS, Interagency for Mechanically Assisted Circulatory Support⁸⁰

Os dispositivos de fluxo contínuo são cada vez mais preferidos em relação aos de fluxo pulsátil, como se pode analisar na figura 7. Estes apresentam taxas de sobrevivência superiores. (Figura 8)

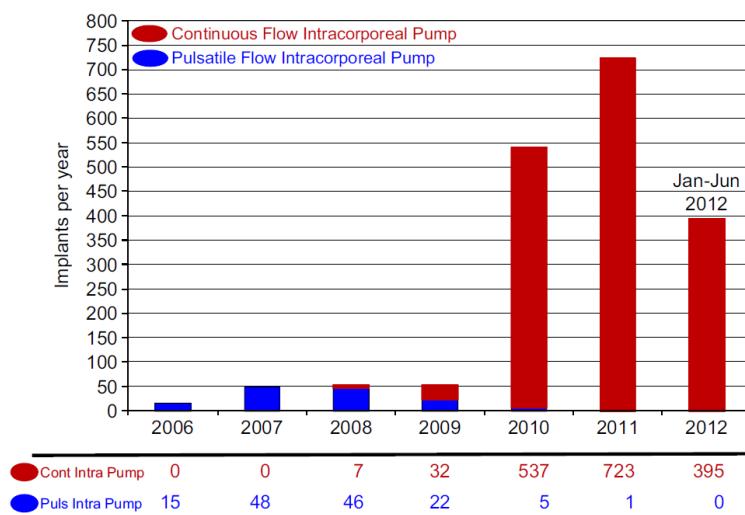


Figura 7- Comparação do número de dispositivos de fluxo contínuo vs pulsátil implantados como terapia de destino, por ano de implantação⁶⁷

Os dados do INTERMACS mostram que a sobrevivência a um ano com a utilização de DAV tem vindo a aumentar, desde 52% no estudo REMATCH, a 74% no segundo relatório INTERMACS e 82% no 4.º relatório anual.⁶⁶ Em 2010, mais de 90% dos dispositivos implantados eram de segunda geração. Em Fevereiro de 2013, foi publicado o 5º relatório, após implantação de mais de 6000 dispositivos e focou-se na análise dos fatores de risco inerentes à sua implantação e utilização.⁶⁷ Os fatores de risco para mortalidade encontrados foram: idade do recetor, disfunção ventricular direita, implantação em perfil 1 INTERMACS (choque cardiogénico) e uso de dispositivos de fluxo pulsátil.

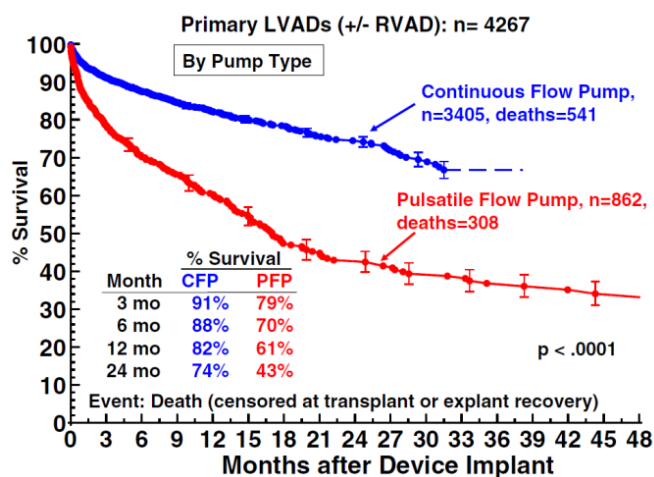


Figura 8- Comparação da taxa de sobrevivência após implantação de dispositivo pulsátil vs fluxo contínuo, segundo dados da quarta atualização do estudo INTERMACS⁶⁶

Ainda se discutem os efeitos fisiológicos a longo prazo do fluxo sanguíneo ser contínuo e não pulsátil. No entanto, os estudos divulgados até à data têm sido encorajadores.^{68,69,70} Mostram que a função dos órgãos-alvo pode ser mantida por tempo prolongado sem levar a uma aumento da morbidade ou mortalidade.^{71,72}

Terceira geração dos Sistemas de Assistência Ventricular

Atualmente estão a ser desenvolvidos mais de 20 novos dispositivos. Utilizam essencialmente um sistema de levitação magnética em que o *impeller* é magneticamente suspenso numa coluna de sangue, diminuindo o desgaste mecânico sobre os componentes. Também são dispositivos completamente implantáveis, e muitos deles dispensam a presença de contacto percutâneo.³⁰

O seu tamanho é cada vez mais reduzido tendo, por exemplo o Synergy (CircuLite, Inc.) dimensões semelhantes a uma pilha AA.⁷³ O dispositivo HeartWare está aprovado para uso na Europa desde 2009. Nos Estados Unidos o seu uso é ainda investigacional, mas estudos mostram que a sua performance e resultados não são inferiores ao HeartMate II.⁷⁴



Figura 9- Dispositivo HeartWare HVAD®. Cortesia da empresa HeartWare Inc.

Outros exemplos são o Incor® LVAD, VentrAssist™, Levacor™ VAD, HeartMate III, Terumo DuraHeart™ ou CorAide.

VII.4- Indicações

Segundo as recomendações mais recentes das guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica, a implantação de DAV em caso de ponte para transplante é de classe I, nível B e no caso de terapia de destino é de classe IIa, nível B.^{48,63} Os critérios para implantação de um dispositivo de SCM (DAV ou CAT) foram baseados nos dados gerados pelo INTERMACS.⁷⁵ Atualmente discute-se se a utilização destes dispositivos deve ser alargada a doentes em estado clínico menos grave.⁷⁶ No entanto, à luz dos estudos mais recentes, não se justifica a implantação de DAV em doentes com classe III da classificação da NYHA.

Em termos gerais, segundo a SEC, consideram-se potencialmente elegíveis para implantação de dispositivos de assistência ventricular os doentes que apresentem sintomas severos há mais de dois meses apesar de terapia otimizada e mais de um dos seguintes critérios: - Fração de ejeção <25%; - Pressão pico de consumo de O₂ < 12 ml/kg/min; Três ou mais hospitalizações nos doze meses anteriores sem fator precipitante conhecido; - Dependência de medicação inotrópica endovenosa; - Disfunção orgânica progressiva (em especial renal ou hepática) devido a perfusão reduzida ou função ventricular direita em declínio.¹¹

A seleção de pacientes assenta num equilíbrio entre a escolha de doentes cujo estado de saúde prévio lhes permitirá obter uma maior melhoria da qualidade de vida evitando altas taxas de mortalidade per-operatórias devido a risco pré-operatório proibitivo.

Existem diversos modelos de cálculo de risco de mortalidade ou ocorrência de eventos adversos após implantação de DAVE. São exemplos o modelo de insuficiência cardíaca de Seattle (SHFM- Seattle Heart Failure Model), o Score de risco de terapia de destino (Destination Therapy Risk Score) ou o Score de risco HeartMate II (HeartMate II Risk Score).⁵³ O modelo de insuficiência cardíaca Seattle é utilizado de modo estimar a sobrevivência de um doente ao fim de 1, 2 e 5 anos e o efeito da implementação de novas medidas como medicação ou dispositivos nesse indivíduo.⁷⁷ Os critérios de seleção para transplante cardíaco são mais restritos e estão melhor definidos que os critérios aplicados na seleção para DAV.

VII.5- Complicações

As complicações mais comuns da implantação e utilização dos sistemas de SCM são: hemorragia, infecção e eventos trombo-embólicos.

A *hemorragia*, tanto no local de implantação como no sistema gastro-intestinal são um efeito secundário frequente. No estudo conduzido por Miller e cols., o sangramento foi o evento adverso mais comum.⁷⁸ No segundo relatório do INTERMACS essa complicação foi o segundo evento adverso mais frequente superado apenas por infecção. O uso de dispositivos de fluxo contínuo foi associado a incidência aumentada de deficiência adquirida do fator de Von Willenbrand.⁷⁹ Apesar da sua frequência, a hemorragia foi responsável apenas por 6,7% dos falecimentos.⁸⁰ O seu uso foi associado ao aparecimento de mal formações arteriovenosas como, por exemplo fístulas, que podem causar hemorragia no aparelho gastro-intestinal.^{81,82} Com a diminuição do índice INR a atingir, uso menos frequente de heparina e a reavaliação da necessidade do uso de anti-agregantes plaquetários estima-se que estes efeitos adversos serão menores.

A taxa de *infecção* em pacientes implantados com DAV é aproximadamente 50%.^{83,84} No estudo REMATCH, sépsis foi a principal causa de morte nos doentes implantados com DAVE de primeira geração, e o seu pico de incidência ocorreu nos 30 dias iniciais. As bactérias capazes de produzir bio-filme são microorganismos como *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* e *Candida*.^{85,86} Um dos locais mais comuns de infecção é o fio de alimentação transcutâneo. O desenvolvimento de dispositivos que dispensam a existência destes cabos minimizará os riscos de infecção.

Os *eventos tromboembólicos* ocorrem entre 30 e 50% dos doentes no período pós-operatório e são um fator importante no dano neurológico e de outros órgãos-alvo. No estudo REMATCH, o grupo a quem foi implantado DAVE apresentou taxa de eventos neurológicos 4,35 vezes superior à do grupo sob tratamento farmacológico. O uso do DAV pode associar-se também a complicações neurológicas como acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquémico transitório (AIT) ou disfunções cognitivas, sendo responsáveis por 34% de todas as mortes em pacientes a quem foi implantado um DAV.⁸²

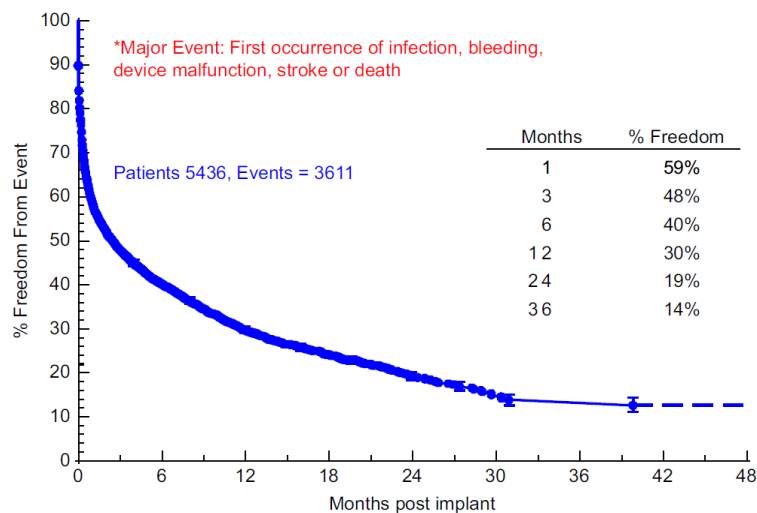


Figura 10- Evolução da porcentagem de doentes sem ocorrência de evento adverso major: infecção, hemorragia, disfunção do dispositivo, AVC ou morte após implantação de DAV de fluxo contínuo, como PT ou TD⁶⁷

A *falência ventricular direita* ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes após implantação de DAVE.⁸⁷ A sua definição no contexto pós-implantação de LVAD ainda não foi ainda estabelecida, especialmente no contexto a longo-prazo. No entanto, o estudo INTERMACS adotou a seguinte definição a ser usada em contexto pós-operatório: necessidade de DAV direito (DAVD) ou necessidade de suporte inotrópico durante 14 dias. A sua disfunção leva a um aumento da permanência na unidade de cuidados intensivos, taxa de mortalidade e diminuição da taxa de transplante.^{88, 89} Foi elaborado um score de risco de falência ventricular direita, capaz de identificar os doentes mais suscetíveis de alta taxa de mortalidade pós-operatória e necessidade de suporte biventricular.⁹⁰ Outros estudos identificaram como fator de risco para falência ventricular direita pós-implantação de LVAD a fração de ejeção do ventrículo direito, pressão arterial pulmonar, cirurgia cardíaca prévia e pressão arterial sistólica.^{91,92} A avaliação da função ventricular direita previamente à implantação do DAV é fundamental.

O uso de DAV está relacionado com o desenvolvimento de alterações nas válvulas cardíacas, em especial na válvula aórtica, tanto nas nativas como próteses.⁹³ No entanto, é necessária a realização de mais estudos sobre o assunto e em especial, de tipo follow-up. É importante definir o efeito que a insuficiência aórtica (e os seus diferentes graus de gravidade) pode exercer no funcionamento dos DAV.⁹⁴

A utilização dos dispositivos de SCM foi associada à desregulação do sistema imunitário, em particular com hiperreatividade e desregulação da função dos linfócitos B.

Este fator predispõe a risco acrescido de infecção e também de alo sensibilização, o que pode ser crítico especialmente se após a utilização do dispositivo se proceder ao transplante cardíaco.⁹⁵

É ainda sugerido que a velocidade do dispositivo deve ser ajustada de modo a maximizar a saída de sangue do ventrículo esquerdo mas evitando o desvio para a esquerda do septo interventricular.⁹⁶ Reduzir a velocidade de funcionamento de modo a manter algum grau de pulsatilidade previne o colapso do ventrículo esquerdo e obstrução da válvula aórtica.⁹⁷ É necessária a elaboração de estudos que estudem o modo ideal de funcionamento do dispositivo de modo a maximizar o potencial de recuperação cardíaca.⁹⁸

VII.6- Abordagem médica

A gestão correta dos doentes a quem foi implantado ou se prevê implantar um dispositivo de SCM é essencial para otimizar os resultados e aumentar a taxa de sobrevivência. Antes da implantação é importante melhorar o estado nutricional, diminuir a resistência vascular pulmonar (de modo a otimizar a função ventricular direita, reduzir a pressão auricular direita e congestão hepática secundária) com valores alvo de pressão auricular direita <15 mmHg e pressão de encravamento capilar pulmonar <24 mmHg, controlar excesso de volume, otimizar coagulação: INR <1,2 (se possível), concentração de hemoglobina > 10 g/dl e número de plaquetas superior a 150,000/mm, otimizar função renal, pulmonar e neurológica, tratar infecção presente ou fornecer antibioterapia profilática.⁹⁹

Utilizando DAV de fluxo contínuo recomenda-se o uso de aspirina (81 a 325mg diariamente) associado a varfarina (INR 1,5-2,5).^{100,96} Se sub-terapêutico usa-se frequentemente heparina até atingir o valor adequado. No entanto, recentemente o seu uso tem vindo a ser contestado.¹⁰¹ O esquema apropriado de anti-coagulação está ainda sob investigação e depende do dispositivo utilizado e das co-morbilidades do doente.

Os dispositivos de fluxo contínuo utilizados em velocidade elevada estão associados a pressão arterial diastólica elevada. Deve-se utilizar a medição Doppler direta para medir a pressão arterial (PA) sistémica. Estudos recentes sugerem 80mmHg como valor máximo da PA média. Se superior a 90 mmHg é aconselhado a diminuição da velocidade do dispositivo ou o afterload ventricular.¹⁰²

Quanto à *qualidade de vida* proporcionada, é de referir que as readmissões hospitalares são frequentes após o implante dos DAV e as complicações associadas podem ser sérias. Esta possibilidade leva a que os doentes sejam aconselhados a residirem perto da instituição responsável pela operação. No entanto, os doentes apresentam em geral uma boa qualidade de vida e muitos podem habitar fora do ambiente hospitalar na maior parte do tempo, sem limitações do ponto de vista de sintomas da insuficiência cardíaca.¹⁰³

VII.7- Terapia de destino. Transplante versus Suporte Circulatório Mecânico?

Comparando a taxa de sobrevivência nas implantações de DAV como terapia de destino ou ponte para transplante, esta é inferior no primeiro grupo, o que se pode explicar especialmente devido às co-morbilidades existentes nesse grupo. Limitam a esperança de vida e são muitas contra-indicações para transplante cardíaco.

A Figura 11 representa os dados obtidos no estudo INTERMACS (dados da quinta atualização) comparando a implantação de DAVE ou BiDAV de fluxo contínuo de acordo com o objetivo de implante: Terapia de Destino vs Ponte para Transplante (incluindo ponte para candidatura).

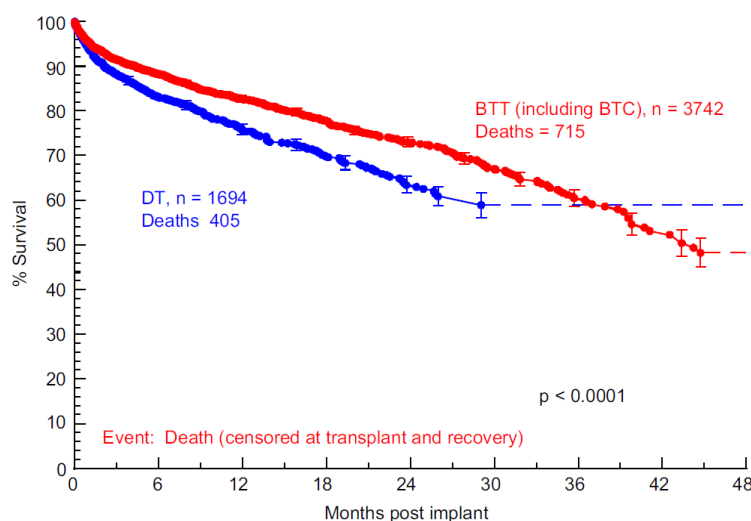


Figura 11- Comparação da taxa de sobrevivência após implantação de DAVE ou BiDAV de fluxo contínuo de acordo com o objetivo de implante: Terapia de Destino vs Ponte para Transplante (incluindo ponte para candidatura).⁶⁷

Estudos como INTERMACS mostram que a taxa de sobrevida após implantação de DAV é superior nos grupos com score superior, do estadio 4 a 7, ou seja, doentes que não necessitam de controlo inotrópico, (figura 12) É importante debater se os dados favoráveis obtidos, como a taxa de sobrevida a um ano ou dois anos são suficientes para

alargar as indicações de implantação dos dispositivos e mesmo ponderar a sua implantação vs transplante cardíaco. Deve-se ponderar o fato de que é expectável (pré-implantação) que estes indivíduos sobrevivam mais tempo contra a falta de dados sobre a sobrevivência a longo prazo com o uso destes dispositivos.¹⁰⁴ A experiência de follow-up após transplante cardíaco atualmente aproxima-se dos 30 anos, com resultados muito favoráveis.²⁹

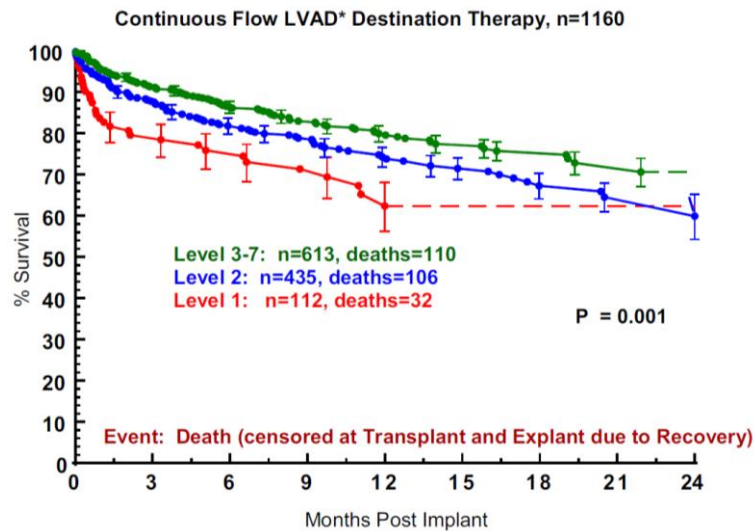


Figura 12- Comparação da taxa de sobrevivência após implantação de DAVE de fluxo contínuo como terapia de destino, estratificados pelo estadio INTERMACS no momento do implante¹⁰⁴

Há um número grande de novos dispositivos que se propõem essencialmente não a “substituir” a função de um ventrículo severamente ineficiente mas sim a “apoiar” a sua função. Apresentam dimensões menores e também menor capacidade de ejeção sanguínea. São mais apropriados a doentes com menor grau de incapacidade funcional e num estado clínico mais precoce. Por exemplo foi aprovada em fevereiro de 2013 a realização do estudo piloto IMPACT (Safety Evaluation of the CircuLite SYNERGY Circulatory Assist Device in a Non-Inotrope Dependent, Ambulatory Patient with End-StAge Chronic Heart Failure), para avaliar a implantação do dispositivo Circulite em doentes estadio INTERMACS 4 a 7.¹⁰⁵

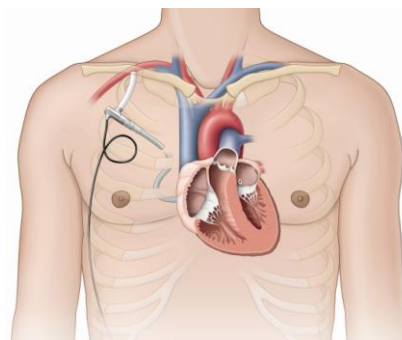


Figura 13- Ilustração do DAVE Synergy. Cortesia da empresa CircuLite®

É importante referir que o uso mais alargado destes dispositivos tem sido também limitado pelo seu *custo financeiro*. Poucos estudos se têm debruçado sobre este assunto, no entanto, os dados atuais mostram que em doentes que receberam DAVE como suporte a longo termo apresentam óbvios benefícios clínicos no entanto a relação custo eficácia não é favorável.¹⁰⁶ Um estudo norte-americano, coordenado por Dr. Digiorgi demonstrou que os doentes a quem foi implantado um DAV apresentam tempo de internamento pré e pós-cirúrgico superior aos sujeitos a transplante cardíaco: 36,8 vs 18,2 dias e 21,3 vs 1,6 dias respetivamente.¹⁰⁷ Os custos hospitalares são também superiores no primeiro grupo.

VII.8- Utilização em Portugal

Não existe nenhuma base de dados oficial sobre a implantação dos dispositivos de SCM. A sua utilização restringe-se a DAV de suporte de curta e média duração. É ainda esporádica e reservada a casos pontuais e como ponte para transplante.

Na Unidade de Cuidados Intensivos do Serviço de Cirurgia Cardio-torácica do Hospital de Santa Marta, a implantação de dispositivos de Assistência Ventricular Paracorporal teve início em 2003, utilizando os dispositivos Berlin Heart® EXCOR e Thoratec®. No mesmo hospital foi realizado em 2007 um estudo sobre a assistência cardio-circulatória como ponte para transplantação cardíaca. Foram implantados oito dispositivos, dois BerlinHeart e seis Thoratec. Como ponte para transplante, o uso destes dispositivos permitiu uma sobrevida de 44% aos 4 anos mas apresenta uma alta taxa de complicações como hemorragia ou sépsis.¹⁰⁸

No norte do país, nomeadamente no Centro Hospitalar de Gaia/Espinho e no Centro Hospitalar de São João, foram já utilizados os dispositivos ECMO e BerlinHeart, em situações de choque cardiogénico e como ponte para transplante.

É de notar que estes dispositivos são extremamente dispendiosos. Sendo Portugal um país com menos de onze milhões de habitantes, a aposta nestes aparelhos de suporte circulatório mecânico prolongado deve ser equacionada de um modo sustentável e organizando. Por exemplo, poderia ser criado um centro nacional especializado, onde se concentraria o esforço monetário e conhecimento clínico dos especialistas.

IX- Conclusão

Os dispositivos de suporte circulatório apresentam uma longa história, estando atualmente a ganhar popularidade entre os cardiologistas e cirurgiões cardio-torácicos de todo o mundo atendendo aos seus efeitos já demonstrados e às suas potencialidades, especialmente na terapia de destino e ponte para transplante.

As dificuldades têm vindo a ser superadas e as novas tecnologias em investigação visam a redução cada vez maior do tamanho dos dispositivos, dos geradores e das complicações, no intuito de permitir maior sobrevida, com mais autonomia e melhor qualidade de vida.

Atualmente os dispositivos mais utilizados são o HeartMate II e HeartWare, de segunda e terceira geração respetivamente, contudo, mais de 20 novos dispositivos encontram-se em fase de ensaios clínicos ou de conceção laboratorial, como o diminuto Synergy.

Esperamos no futuro próximo conseguir obter, com segurança e resultados igualáveis ou superiores aos do transplante cardíaco, superando deste modo a escassez de órgãos para transplante. Para tal, é necessário continuar a investigação em curso, mantendo um espírito empreendedor e inovador, alicerçado numa base de dados organizada, como as INTERMACS ou EUROMACS, pois uma das principais lacunas, é a falta de dados sobre a taxa de sobrevida e complicações a longo prazo.

Assim, com a evolução tecnológica, prevê-se que dentro de alguns anos seja possível propor ao doente a escolha entre transplante e suporte mecânico prolongado. Tanto nos casos em que o transplante cardíaco seja contra-indicado, como nas situações de doença menos grave, mesmo antes de serem considerados candidatos a transplante.

X- Referências Bibliográficas

- ¹ Pellmann K. Meet Ms. Joe Ann Bivins, The World's Longest-Supported Recipient Of A Single Heart Assist Device [press release]. Thoratec Corporation; March 19, 2013. Disponível em: <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=95989&p=irol-newsArticle&ID=1797838&highlight=>, consultado em 29/05/13
- ² Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10:933–989.
- ³ Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518-527.
- ⁴ Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95-107.
- ⁵ Thompson KA, Philip KJ, Barbagelata A, Schwarz ER. Review article: the new concept of interventional heart failure therapy--part 1: electrical therapy, treatment of CAD, fluid removal, and ventricular support. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(2):102-11.
- ⁶ Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Gouveia-Oliveira A, on behalf of the EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531-539.
- ⁷ Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM; HeartWare Investigators. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1375-82.
- ⁸ Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin.* 2001;19(4):547-55.
- ⁹ Itchhaporia D. Heart failure readmission rates. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(1):40-1.
- ¹⁰ Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):e18-e209.
- ¹¹ McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–847.
- ¹² Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
- ¹³ Paulus WJ, Tschope C, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
- ¹⁴ Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387.
- ¹⁵ Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- ¹⁶ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999;41:709-17.

-
- ¹⁷ Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- ¹⁸ The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336: 525-33.
- ¹⁹ Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-57.
- ²⁰ Swedberg K. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875-885.
- ²¹ Langenburg SE, Buchanan SA, Blackburne LH, Scheri RP, et al. Predicting survival after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1193-6.
- ²² McManus DD, Shah SJ, Fabi MR, Rosen A, Whooley MA, Schiller NB. Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:190–7.doi:10.1016/j.echo.2008.11.005.
- ²³ Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
- ²⁴ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.]
- ²⁵ Wollert KC, Meyer GP, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141—8.
- ²⁶ Macário F, Filipe R. Transplantação em Portugal- Estatísticas, Sociedade Portuguesa de Transplantação. 2010. [Consultado em 23/04/2013] Disponível em: <http://www.spt.pt/?lop=conteudo&op=149e9677a5989fd342ae44213df68868&id=149e9677a5989fd342ae44213df68868>.
- ²⁷ Oosterlee A, Rahmel A. Eurotransplant International Foundation – Annual report 2011. [Consultado em 23/04/2013] Disponível em: <http://www.eurotransplant.org>
- ²⁸ Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. Colheita e Transplantação, Dados Preliminares-2011. [Internet]. [Consultado em 17/05/13]. disponível em: http://www.portugal.gov.pt/media/442954/transplantacao_2011.pdf
- ²⁹ Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report –2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1078–94.
- ³⁰ Kozik DJ, Plunkett MD. Mechanical circulatory support. *Organogenesis*. 2011;7(1):50-63.
- ³¹ DeBaakey ME, Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience. *Am J Cardiol* 1971; 27:3-11
- ³² Papaioannou TG, Stefanadis C. Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. *ASAIO* 2005; 51:296-300.
- ³³ Baughman KL, Jarcho JA. Bridge to life - cardiac mechanical support. *N Engl J Med* 2007; 357:846-9.
- ³⁴ Curtis JJ, Walls JT, Wagner-Mann CC, et al: Centrifugal pumps: description of devices and surgical techniques. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:666

-
- ³⁵ Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, et al. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24: 723-730
- ³⁶ Gray NA Jr, Selzman CH. Current status of the total artificial heart. *Am Heart J* 2006; 152:4-10.
- ³⁷ Frazier OH, Akutsu T, Cooley DA. Total artificial heart (TAH) utilization in man. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28:534-8.
- ³⁸ DeVries WC. The permanent artificial Heart: Four case reports. *JAMA* 1988; 259:849-859
- ³⁹ Griffith BP, Hardesty RL, Kormos RL, Trento A, Borovetz HS, Thompson ME, et al. Temporary use of the Jarvik-7 total artificial heart before transplantation. *N Engl J Med* 1987; 316:130-4.
- ⁴⁰ Johnson KE, Liska MB, Joyce LD, et al. Registry report. Use of total artificial hearts: summary of world experience. *ASAIO J* 1992; 38(3), 486-492
- ⁴¹ Slepian MJ, Smith RG, Copeland JG. *Treatment of Advanced Heart Disease*. New York: Taylor and Francis. p 473-490
- ⁴² SoRelle R. Totally contained AbioCor artificial heart implanted July 3, 2001. *Circulation* 2001; 104:9005-6.
- ⁴³ Dowling RD, Etoch SW, Stevens KA, Johnson AC, Gray LA Jr. Current status of the AbioCor Implantable Replacement Heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:147-9.
- ⁴⁴ Quaini E, Pavie A, Chieco S, Mambrito B. The Concerted Action 'Heart' European registry on clinical application of mechanical circulatory support systems: bridge to transplant. The Registry Scientific Committee. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:182-8.
- ⁴⁵ Mehta SM, Aufiero TX, Pae WE Jr, Miller CA, Pierce WS. Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation: sixth official report. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:585-93.
- ⁴⁶ Conger JL, Inman RW, Tamez D, Frazier OH, Branislav R. Infection and thrombosis in total artificial heart technology: past and future challenges-a historical review. *ASAIO J* 2000;46:22-7.
- ⁴⁷ Akimoto T, Yamazaki K, Litwak P, et al. Rotary blood pump flow spontaneously increases during exercise under constant pump speed: results of a chronic study. *Artif Organs* 1999;23:797-801.
- ⁴⁸ Rose EA, Moskowitz AJ, Heitjan DF, et al. Long term use of mechanical left ventricular assistance for end stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1434–1443.
- ⁴⁹ Potapov EV, Krabatsch T, Ventura HO, Hetzer R. Advances in mechanical circulatory support: year in review. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(5):487-93.
- ⁵⁰ Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9.
- ⁵¹ Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol*.1992;69(1):103-7.
- ⁵² Hunt SA: Mechanical circulatory support: new data, old problems. *Circulation* 2007, 116:461–462.
- ⁵³ Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al.: Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post- REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007, 116:497–505.
- ⁵⁴ Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al.: Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:741–747.
- ⁵⁵ DeBakey ME. Development of mechanical heart devices. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:2228-31.

-
- ⁵⁶ Loforte A, Montallo A, Ranocchi F, Casali G, Luzi G, Della Monica PL, et al. Long-term mechanical support with the HeartMate II LVAS. *Transplant Proc* 2009; 41:1357-9.
- ⁵⁷ Frazier OH, Gemmato C, Myers TJ, Gregoric ID, Radovancevic P, Loyalka P, et al. Initial clinical experience with the HeartMate® II Axial-Flow left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J* 2007; 34:275-81.
- ⁵⁸ Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, Pavie A, Friedrich I, Sander K, et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(2):357-61.
- ⁵⁹ Miller LW. Left ventricular assist devices are underutilized. *Circulation*. 2011;123(14):1552-8.
- ⁶⁰ Baldwin JT, Mann DL. NHLBI's program for VAD therapy for moderately advanced heart failure: the REVIVE-IT pilot trial. *J Card Fail*. 2010;16(11):855-8.
- ⁶¹ Goldstein DJ, Maybaum S, MacGillivray TE, Moore SA, et al. HeartMate II Clinical Investigators. Young patients with non-ischemic cardiomyopathy have higher likelihood of left ventricular recovery during HeartMate II support: data from the bridge and destination therapy trials. *Circulation*. 2010;122:A18067.
- ⁶² Noon GP, Morley DL, Irwin S, Abdelsayed SV, Benkowski RJ, Lynch BE. Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:133-8.
- ⁶³ Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009, 361:2241–2251. = [18 d0 A3]
- ⁶⁴ Fang JC. Rise of the machines – Left ventricular assist devices as permanent therapy for advanced heart failure. *N Engl J Med*.2009;361:2282–5.
- ⁶⁵ Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):115-23.
- ⁶⁶ Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117–26.
- ⁶⁷ Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fifth INTERMACS Annual Report: Risk Factor Analysis from more than 6000 mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Feb; 32(2):141-56.
- ⁶⁸ Ootaki Y, Kamohara K, Akiyama M, Zahr F, Kopcak MW, Dessoffy R, et al. Phasic coronary blood flow pattern during a continuous flow left ventricular assist support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:711-6.
- ⁶⁹ Saito S, Westaby S, Piggot D, Dudnikov S, Robson D, Catarino PA, et al. End-organ function during chronic nonpulsatile circulation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1080-5.
- ⁷⁰ Zimpfer D, Wieselthaler G, Czerny M, Fakin R, Haider D, Zrunek P, et al. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J* 2006; 52:24-7.
- ⁷¹ Sezai A, Shiono M, Orime Y, Nakata K, Hata M, Iida M, et al. Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation. *Artificial Organs* 1999; 23:280-5.
- ⁷² Reddy RC, Goldstein AH, Pacella JJ, Cattivera GR, Clark RE, Magovern GJ Sr. End organ function with prolonged nonpulsative circulatory support. *ASAIO J* 1995; 41:547-51.
- ⁷³ Klotz S, Meyns B, Simon A, et al.: Partial mechanical long-term support with the CircuLite Synergy pump as bridge-to-transplant in congestive heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 58(Suppl2):S173–S178.

-
- ⁷⁴ Aaronson K, Salughter M, et al. Use of an Intrapericardial, Continuous Flow, Centrifugal Pump in Patients awaiting heart transplantation. 2012; 125(25):3191-200
- ⁷⁵ Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
- ⁷⁶ Jeevanandam V. Are we ready to implant left ventricular assist devices in “less sick” patients? *Semin Thoracic Surg*. 2012;24:8–10.
- ⁷⁷ Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
- ⁷⁸ Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(9):885-96.
- ⁷⁹ Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, et al. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 33:679–684.
- ⁸⁰ Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(1):1-10. *Engl J Med*. 2007;357(9):885-96.
- ⁸¹ Boilson BA, Raichlin E, Park SJ, Kushwaha SS. Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2010;35(1):8-64.
- ⁸² Rizzieri AG, Verheijde JL, Rady MY, McGregor JL. Ethical challenges with the left ventricular assist device as a destination therapy. *Philos Ethics Humanit Med*. 2008;3:20.
- ⁸³ Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, et al. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:1359-65.
- ⁸⁴ Nurozler F, Argenziano M, Oz MC, Naka Y. Fungal left ventricular assist device endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:614-8.
- ⁸⁵ Holman WL, Skinner JL, Waites KB, Benza RL, McGiffin DC, Kirklin JK. Infection during circulatory support with ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:711-6.
- ⁸⁶ Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, Bourge RC, et al. Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:48-57.
- ⁸⁷ Minami K, El-Banayosy A, Sezai A, Arusoglu L, Sarnowsky P, Fey O, et al. Morbidity and outcome after mechanical ventricular support using Thoratec, Novacar and HeartMate for bridging to heart transplantation. *Artif Organs* 24:421-6.
- ⁸⁸ Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998; 339:1522-33.
- ⁸⁹ Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC, et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:745-50.
- ⁹⁰ Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD: The right ventricular failure risk score: a preoperative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:2163–2172.
- ⁹¹ Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, et al.: Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008, 27:1286–1292.
- ⁹² Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, et al.: Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:2181–2184.

-
- ⁹³ Butany J, Leong SW, Rao V, Borger MA, David TE, Cunningham KS, Daniel L. Early changes in bioprosthetic heart valves following ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol* 2007;117(1):e20–e23.
- ⁹⁴ John R, Mantz K, Eckman P, Rose A, May-Newman K. Aortic valve pathophysiology during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1321–1329.
- ⁹⁵ Itescu S, John R: Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: immunological and clinical implications. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S58.
- ⁹⁶ Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG: Clinical management of continuous-flow ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010, 29(Suppl 4):S1–S39.
- ⁹⁷ Pak SW, Uriel N, Takayama H, Cappleman S, Song R, Colombo PC, Charles S, Mancini D, Gillam L, Naka Y, Jorde UP. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1172–1176.
- ⁹⁸ Slaughter MS. Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end organ function: prospects for destination therapy. *J Cardiac Surg*. 2010;25:490–4.
- ⁹⁹ Rigatelli G, Santini F, Faggian G. Past and present of cardiocirculatory assist devices: a comprehensive critical review. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 389–400.
- ¹⁰⁰ Rossi M, Serraino GF, Jiritano F, *et al*. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device? *Inter Cardiovasc Thor Surg* 2012; 1–8.
- ¹⁰¹ Slaughter MS, Naka Y, John R, *et al*.: Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy. *J Heart Lung Transplant* 2010, 29:616–624.
- ¹⁰² Shreenivas SS, Rame JE, Jessup M. Mechanical Circulatory Support as a Bridge to Transplant or for Destination Therapy. *Curr Heart Fail Rep* (2010) 7:159–166
- ¹⁰³ Allen JG, Weiss ES, Schaffer JM, Patel ND, Ullrich SL, Russell SD, *et al*. Quality of life and functional status in patients surviving 12 months after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):278-85.
- ¹⁰⁴ Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, *et al*. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): On track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:584– 603.
- ¹⁰⁵ Teaneck, NJ. CircuLite® Receives Approval to Begin CE Mark Trial Synergy® ICCirculatory Support System [press release]. CircuLite, Inc. Mar 5, 2013. Disponível em: <http://www.circulite.net/news-events/press-releases-TEMPLATE.php> , consultado em 25/05/13
- ¹⁰⁶ Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, *et al*. The clinical and costeffectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1–132.
- ¹⁰⁷ Digiorgi PL, Reel MS, Thornton B, Burton E, Naka Y, Oz MC. Heart transplant and left ventricular assist device costs. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(2):200-4.
- ¹⁰⁸ Baquero L, Coelho P, Soares RM, Nogueira G, Trigo C, Fragata I, *et al*. Assistência cardiocirculatória como ponte para transplantação cardíaca. Comunicação Oral no XXVIII Congresso Português de Cardiologia; 2007 Abril 21-25; Vilamoura, Portugal