

Anastomose cavo-pulmonar associada ao suporte circulatório esquerdo comparada à assistência biventricular na falência cardíaca aguda

Cavo-pulmonary anastomosis associated with left ventricular in comparison with biventricular circulatory support in acute heart failure

Luis Alberto Saraiva Santos¹, Anderson Benício², Ewaldo de Mattos Júnior³, Luiz Alberto Benvenuti⁴, Idágene Aparecida Cestari⁵, Noedir Antonio Groppo Stolf⁶, Luiz Felipe Pinho Moreira⁷

DOI: 10.5935/1678-9741.20120097

RBCCV 44205-1422

Resumo

Objetivo: Este estudo avaliou o desempenho hemodinâmico e as alterações miocárdicas decorrentes do emprego de dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE), associado ou não à descompressão do ventrículo direito por meio de derivação cavo-pulmonar, sendo esses achados comparados ao emprego de assistência circulatória biventricular.

Métodos: Vinte e um suínos foram submetidos à indução de insuficiência cardíaca através de fibrilação ventricular, sendo a atividade circulatória mantida por DAVE durante 180 minutos. No grupo controle, foi apenas implantado o DAVE. No grupo derivação, além do DAVE foi realizada cirurgia de derivação cavo-pulmonar. No grupo biventricular, foi instituída assistência biventricular. Foram monitoradas

as pressões intracavitárias por 3 horas de assistência e amostras do endocárdio dos dois ventrículos foram coletadas e analisadas à microscopia óptica e eletrônica.

Resultados: O lactato sérico foi significativamente menor no grupo biventricular ($P=0,014$). A diferença observada entre o fluxo do DAVE nos grupos derivação e controle ($+55\pm 14$ ml/kg/min, $P=0,072$) não foi significativa, enquanto que o fluxo no grupo biventricular foi significativamente maior ($+93\pm 17$ ml/kg/min, $P=0,012$) e se manteve estável durante o experimento. A pressão arterial média (PAM) se manteve constante apenas no grupo biventricular ($P<0,001$), que também apresentou diminuição significativa das pressões em câmaras direitas. Na análise ultraestrutural, notou-se menor presença edema miocárdico no ventrículo direito no grupo biventricular ($P=0,017$).

1. Universidade Federal do Amazonas; Médico cirurgião cardíaco. Autor principal.
2. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Doutor em ciências (Cirurgia Torácica e Cardiovascular) pela Universidade de São Paulo, professor colaborador médico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Pesquisador colaborador do Departamento de Bioengenharia do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
4. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médico do Serviço de Patologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
5. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Diretora de Pesquisa e Desenvolvimento da Divisão de Bioengenharia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.
6. Doutor em ciências pela Universidade de São Paulo; Professor emérito da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo. Autor colaborador.

7. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Professor Livre Docente pela Universidade de São Paulo Professor Associado da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Luis Alberto Saraiva Santos

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2º andar, bloco 2, sala 13

São Paulo, SP, Brasil – CEP 05403-000.

E-mail: l_saraiva@ig.com.br

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Artigo recebido em 8 de maio de 2012

Artigo aprovado em 5 de setembro de 2012

Abreviaturas, acrônimos & símbolos	
AE	Átrio esquerdo
DAVE	Dispositivos de assistência ventricular esquerda isolada
FV	Fibrilação ventricular
ME	Microscopia eletrônica de transmissão
MO	Microscopia óptica
PAE	Pressão de átrio esquerdo
PAM	Pressão arterial média
PAP	Pressão de artéria pulmonar
PTFE	Politetrafluoroetileno expandido
PVC	Pressão venosa central
PVD	Pressão de ventrículo direito
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

Conclusão: Os resultados apresentados demonstram que o desempenho hemodinâmico da assistência ventricular esquerda associada à derivação cavo-pulmonar, neste modelo experimental, não foi superior ao observado com a assistência de ventrículo esquerdo isolada e não substituiu a assistência biventricular de maneira efetiva.

Descritores: Coração auxiliar. Insuficiência cardíaca. Disfunção ventricular direita. derivação cardíaca direita. Suínos.

Abstract

Objective: Right ventricular (RV) failure during left ventricular assist device (LVAD) support can result in severe hemodynamic compromise with high mortality. This study investigated the acute effects of cavo-pulmonary anastomosis on LVAD performance and RV myocardial compromise in

comparison with biventricular circulatory support, in a model of biventricular failure.

Methods: LVAD support was performed by centrifugal pump in 21 pigs with severe biventricular failure obtained by FV induction. Animals were randomized to be submitted to cavo-pulmonary anastomosis, to biventricular circulatory support or to control group. They were maintained under circulatory support and hemodynamic monitoring for 3h. Venous lactate and cytokines serum levels were also obtained. Endocardium samples were analyzed by electronic microscopy.

Results: FV maintenance was responsible for acute LVAD impairment after 180 min in the control group. cavo-pulmonary anastomosis resulted in non-significant improvement of LVAD pump flow in relation to control group (+55±14 ml/kg/min, $P=0.072$), while animals under biventricular support maintained higher LVAD flow (+93±17 ml/kg/min, $P=0.012$). Mean arterial pressure remained constant only in biventricular group ($P<0.001$), which also presented decrease of right atrial and ventricular pressures. Similar increases in lactate and cytokines levels were observed in the three groups. Ultra-structural analysis documented low levels of myocardial swelling in the biventricular group ($P=0.017$).

Conclusion: The concomitant use of cavo-pulmonary anastomosis during LVAD support in a pig model of severe biventricular failure resulted in non-significant improvement of hemodynamic performance and it did not effectively replace the use of biventricular support.

Descriptors: Heart-assist devices. Heart failure. Ventricular dysfunction, right. Heart bypass, right. Swine.

INTRODUÇÃO

A falência cardíaca tem sido associada com prognóstico ruim e alta morbidade e, apesar do tratamento clínico otimizado, permanece com taxas de mortalidade inaceitavelmente altas, fato que justifica a busca de tratamentos alternativos. Nesse contexto, estão inseridos os dispositivos de assistência circulatória mecânica, que proporcionam para esse grupo de doentes melhor qualidade e expectativa de vida [1-3].

Uma das principais complicações do implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda isolada (DAVE) é a disfunção circulatória do ventrículo direito (VD), que tem incidência que pode variar entre 13% e

44% [1,3,4]. Apesar de controverso, a maioria dos autores relata que a instituição de assistência biventricular deve ser realizada o mais precoce possível, se a falência do VD for hemodinamicamente importante [4,5]. Porém, com o dobro de “sites” de canulação e bombas, aumentam os efeitos adversos dessa modalidade de assistência circulatória [6].

Outra alternativa que tem sido sugerida recentemente para a falência aguda de VD é o emprego da cirurgia de descompressão volumétrica do mesmo por meio da derivação cavo-pulmonar [7,8]. A eficácia desse procedimento foi comprovada previamente em estudos experimentais [9] e existe na literatura um relato de paciente que obteve sucesso clínico do desmame do

dispositivo de assistência circulatória de VD, facilitado pela confecção de derivação cavo-pulmonar, quando em uso de dispositivo de assistência biventricular [8].

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho hemodinâmico e as alterações miocárdicas decorrentes do emprego de DAVE, associado ou não a descompressão do VD por meio da anastomose cavo-pulmonar em modelo experimental de disfunção biventricular aguda em suínos, bem como comparar esses efeitos aos observados com o emprego de assistência circulatória biventricular. Foi também avaliada a influência dos tipos de assistência circulatória instituídos sobre resposta inflamatória e perfusão tecidual dos animais.

MÉTODOS

Vinte e um suínos, com peso variando entre 25 a 35 kg, foram submetidos à indução de falência biventricular aguda, obtida a partir do desencadeamento do ritmo de fibrilação ventricular (FV) por contato direto com bateria com carga elétrica de 12 volts com a parede anterior do coração. A atividade circulatória foi mantida pela instituição de DAVE. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição como protocolo de pesquisa (SDC-1649/00/10) e todos os animais foram operados de acordo com as normas estabelecidas no “Manual Sobre Cuidados e Usos de Animais de Laboratório” e na “Convenção Europeia de Cuidados Animais”.

Protocolo de experimentação animal

Os animais foram randomicamente divididos em três grupos de sete suínos, denominados grupo controle, grupo derivação e grupo biventricular. A preparação cirúrgica foi similar nos três grupos. No grupo controle, foi instalado DAVE com bomba centrífuga (*Biopump*, Medtronic, Inc.), com canulação da aorta, com cânula arterial aramada angulada de 12 Fr (Medtronic, Inc.) e da ponta do ventrículo esquerdo (VE), com cânula venosa aramada, estágio único de 24 Fr (Medtronic, Inc.). No grupo derivação (Figura 1A), além da *biopump* do lado esquerdo do coração, foi realizada confecção de anastomose cavo-pulmonar entre a veia cava superior e o tronco da artéria pulmonar com tubo de politetrafluoroetileno expandido (PTFE) não-aramado nº 16, o qual foi confeccionado antes da assistência circulatória. No grupo biventricular (Figura 1B), além do suporte circulatório esquerdo, foi instalada também *biopump* do lado direito do coração, através da canulação do tronco da artéria pulmonar e do apêndice atrial direito, com cânulas semelhantes às anteriormente descritas.

Preparação anestésico-cirúrgica

Os animais foram submetidos à anestesia geral com ketamina (30 mg/kg, intramuscular), midazolam (0,2 mg/

kg, endovenosa) e fentanil (0,005 mg/kg, endovenosa). Doses adicionais de fentanil foram administradas conforme necessário. Foi realizada intubação orotraqueal com cânula de 6,5 Fr e, em seguida, instituída ventilação mecânica (ventilador Harvard 708, South Natick, MA, USA). Antes do procedimento cirúrgico, eletrodos foram colocados no animal, para registro contínuo do eletrocardiograma.

Uma linha venosa (veia femoral direita) foi acessada para coleta de amostras séricas e, se necessário, realizada infusão adicional de volume. Foi estabelecida para infusão de fluidos, uma quantidade máxima de 100 ml/kg, no intuito de manter a pressão venosa central (PVC) em valores normais (10-14 mmHg). A temperatura foi obtida por meio de sensor inserido no reto; o débito urinário foi aferido por sondagem vesical, através de cistostomia. Não foram utilizadas neste protocolo drogas vasoativas. Uma linha arterial (artéria femoral direita) foi obtida para monitorização da pressão arterial média (PAM) e avaliação de gases sanguíneos e a veia jugular interna direita foi dissecada para monitorização da PVC.

A exposição do coração foi obtida através de esternotomia mediana e, após abertura do saco pericárdico, foram confeccionadas suturas em bolsa no átrio esquerdo (AE) e no VD e inseridos micromanômetros (5F, modelo PC-350; Millar Instruments, Inc. Houston, USA), para monitorização contínua de pressões intracavitárias. Todas as suturas em bolsas foram realizadas com fio prolene 4.0, com exceção da ponta do VE, que foi confeccionada com fio polifilamentar de Mersilene 2.0.

Após o término da monitorização e canulação dos animais, foi induzida a FV, que foi mantida por si só pelo fato de não ser revertida por meio de desfibrilação elétrica. O fluxo mantido foi o maior possível, tomando-se como parâmetro a pressão do AE, a qual teve como meta o valor próximo a zero, conotando assim bom retorno sanguíneo para o território pulmonar e boa drenagem do VE. No grupo biventricular, o início da assistência do lado direito do coração foi simultâneo ao lado esquerdo e neste o fluxo foi mantido em valores 20% menores que os do lado esquerdo.

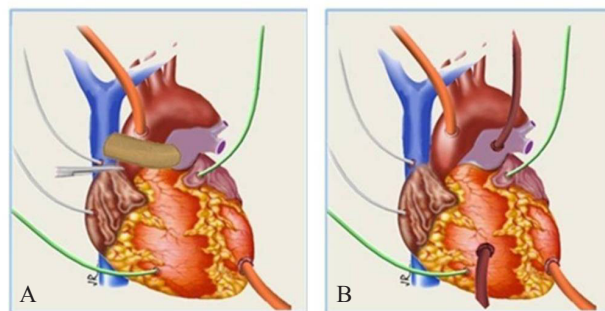


Fig. 1 - Desenho esquemático da preparação cirúrgica. A: grupo derivação; B: grupo biventricular

Avaliação hemodinâmica

O ritmo de FV foi mantido por 180 minutos e, durante esse período, foram registradas PAM, PVC, pressão de VD (PVD) e pressão de átrio esquerdo (PAE) em intervalos de 30 minutos, até o final do protocolo.

Avaliação da perfusão tecidual e resposta inflamatória

As alterações da perfusão tecidual e do miocárdio foram analisadas antes do início do procedimento e, a cada 30 minutos, através de coletas de amostras sanguíneas para análise dos gases arteriais, hematócrito e lactato. Foram colhidas amostras para análise das alterações da resposta inflamatória no momento inicial do preparo e, posteriormente, a cada 60 minutos, durante o período de assistência circulatória. Foram realizadas dosagens sanguíneas das citocinas TNF α , interleucina-1 β e interleucina-6 através de anticorpos específicos para porcos (Duo-set; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Avaliação ultramicroscópica

As alterações das células miocárdicas foram analisadas nos três grupos através da microscopia óptica (MO) e da microscopia eletrônica de transmissão (ME). As amostras foram colhidas na parede livre do VD, no septo interventricular e na parede livre do VE, obtidas ao final do experimento através da retirada do coração. O examinador foi “cego” para os grupos analisados, após o resultado/laudo do patologista responsável, os grupos foram revelados e o resultado final desse dado foi então confeccionado.

As amostras foram analisadas ao microscópio óptico, sendo notado que poderiam ser agrupadas em 3 padrões distintos, de gravidade progressiva, abaixo descritas:

- Grau 0/+ : Miocárdio preservado ou apresentando pequenos e esparsos focos de necrose recente dos cardiomiócitos, caracterizada por hipereosinofilia citoplasmática, bandas de contração e picnose nuclear, presentes apenas na região subendocárdica, que não apresenta hemorragia intersticial.

- Grau ++ : Múltiplos focos de necrose recente dos cardiomiócitos em região subendocárdica, englobando grupos de células, caracterizada por hipereosinofilia citoplasmática, bandas de contração e picnose nuclear, com ou sem focos pequenos, esparsos, de necrose na camada médio-mural. É usual a presença de focos de hemorragia no subendocárdio.

- Grau +++ : Múltiplos focos de necrose recente dos cardiomiócitos em região subendocárdica e médio-mural, englobando grupos de células, caracterizada por hipereosinofilia citoplasmática, bandas de contração e picnose nuclear. Focos de hemorragia no subendocárdio e nítido edema intersticial.

À ME, foi analisada a presença ou ausência de

edema celular e edema mitocondrial, corpos elétron-densos e lise de miofilamentos, sendo as duas primeiras consideradas lesões de intensidade leve a moderada, e as duas últimas, lesões de intensidade moderada a grave. O edema celular foi caracterizado pela presença de uma ou mais áreas de nítida separação das organelas por edema. O edema mitocondrial foi definido pela presença de áreas irregulares de vacuolização da matriz mitocondrial, por vezes com ruptura de cristas, presentes em várias mitocôndrias. Os corpos elétron-densos foram definidos pela presença de múltiplos corpúsculos elétron-densos na matriz mitocondrial e, por fim, a lise de miofilamentos foi caracterizada pela presença de múltiplas áreas de dissolução dos miofilamentos dos sarcômeros.

Para evitar o aparecimento de lesões post-mortem, que poderiam falsear a análise do material após a retirada do coração, foi estipulado o tempo máximo de 15 minutos entre a exérese do órgão e a fixação do material em glutaraldeído.

Análise estatística

A análise estatística foi obtida com auxílio do software Graphpad Prism 5.2. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, de acordo com o tipo de distribuição das variáveis. As variáveis paramétricas foram expressas em média \pm erro padrão da média e foram analisadas por meio do teste de análise de variância de duplo fator, com medidas repetidas no fator “tempo”, complementado pelo teste t de Bonferroni. As variáveis de distribuição não-paramétrica foram expressas em medianas e percentis, e foram analisadas por meio da análise de perfil. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

RESULTADOS

Após a fase de padronização do protocolo, foram conduzidos 21 experimentos completos, sendo sete em cada grupo. O peso dos animais variou de 25 a 32 kg, sendo em média de 29 ± 3 kg, 30 ± 3 kg e 27 ± 4 kg, nos grupos controle, derivação e biventricular, respectivamente. Comparável quantidade de fluidos foi administrada nos três grupos. Os valores dos gases arteriais, hematócrito e hemoglobina foram similares entre os grupos. O lactato sérico foi significativamente menor nos animais do grupo biventricular (Tabela 1).

Avaliação do desempenho hemodinâmico

Os dados hemodinâmicos estão apresentados na Tabela 2. Os fluxos observados no DAVE foram semelhantes nos grupos controle e derivação cavo-pulmonar, ao passo que se observou fluxo significativamente mais elevado nos animais do grupo biventricular durante todo o experimento (Figura 2).

Tabela 1. Resultado do lactato sérico.

	Pré	1 hora	Lactato		P=0,014
			2 horas	3 horas	
Controle	0,81±0,06	2,47±2,06	3,31±2,90	3,62±2,87	
Derivação	1,20±0,50	3,55±3,59	4,34±4,11	5,21±4,76	
Biventricular	0,72±0,34	1,60±1,31	1,75±1,36	1,98±1,61	

Controle = grupo controle; Derivação = grupo derivação, Biventricular = grupo biventricular

Tabela 2. Resultados hemodinâmicos.

	Pré	30'	60'	90'	120'	150'	180'
PAM							
Controle	51,99 ± 7,53	42,66 ± 14,49	38,93 ± 15,24	36,97 ± 15,02	37,63 ± 14,12	36,07 ± 15,87	32,52 ± 15,61
Derivação	58,95 ± 9,81	45,49 ± 12,21	43,51 ± 10,89	44,66 ± 13,49	42,58 ± 13,81	42,07 ± 12,91	42,02 ± 11,92
Biventricular	58,19 ± 5,03	53,80 ± 11,13	55,03 ± 11,97	52,55 ± 14,34	53,24 ± 11,43	51,43 ± 12,68	51,12 ± 12,84
PVC							
Controle	5,20 ± 1,37	10,68 ± 2,98	10,97 ± 1,94	11,21 ± 2,04	10,88 ± 2,44	11,08 ± 2,72	10,37 ± 3,00
Derivação	5,60 ± 2,99	13,19 ± 5,35	13,54 ± 4,39	13,48 ± 3,14	13,26 ± 3,04	13,39 ± 2,85	13,48 ± 2,98
Biventricular	5,20 ± 1,13	9,03 ± 2,14	8,55 ± 3,12	8,08 ± 3,28	10,37 ± 2,42	9,60 ± 3,92	8,89 ± 3,71
PAE							
Controle	7,78 ± 2,84	3,09 ± 3,25	2,71 ± 3,33	1,39 ± 1,86	2,44 ± 2,34	2,61 ± 2,77	2,87 ± 2,84
Derivação	8,35 ± 2,59	2,57 ± 3,13	3,45 ± 3,23	3,84 ± 3,44	3,21 ± 3,66	3,01 ± 3,05	1,72 ± 2,60
Biventricular	8,15 ± 1,98	2,87 ± 2,96	2,50 ± 1,38	3,58 ± 2,16	4,13 ± 2,36	3,42 ± 2,74	3,29 ± 3,02
PVD							
Controle	12,14 ± 2,63	13,89 ± 5,45	14,84 ± 5,84	13,75 ± 5,62	15,32 ± 6,38	15,82 ± 5,28	16,74 ± 5,64
Derivação	11,09 ± 3,68	13,31 ± 6,07	14,01 ± 4,94	14,12 ± 3,79	14,01 ± 3,62	14,00 ± 3,20	14,02 ± 3,47
Biventricular	9,77 ± 3,45	11,66 ± 2,74	12,09 ± 2,69	12,51 ± 2,13	12,32 ± 2,05	12,35 ± 2,05	11,54 ± 2,10

Controle = grupo controle; Derivação = grupo derivação; Biventricular = grupo biventricular; PAM = pressão arterial média; PVC = Pressão venosa central; PAE = pressão de átrio esquerdo; PVD = pressão de ventrículo direito

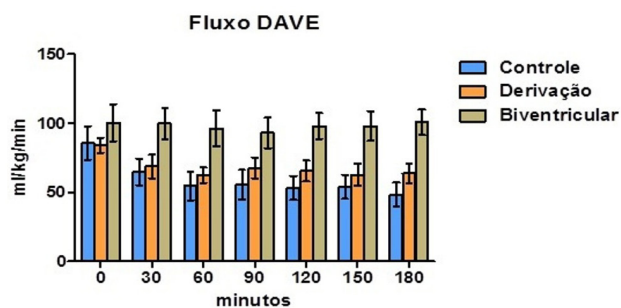


Fig. 2 - Fluxo do dispositivo de assistência ventricular. Fluxo do Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE). Valores em média ± erro padrão da média. Diferença entre grupos: P=0,012

O estudo do comportamento das pressões na circulação esquerda demonstrou a manutenção de níveis normais da PAM durante todo o período de assistência circulatória apenas no grupo biventricular, enquanto que os outros grupos apresentaram queda progressiva desse parâmetro.

Essa queda, no entanto, não foi estatisticamente significativa e demonstra a manutenção de níveis ainda satisfatórios ao final dos experimentos nos três grupos de estudo (Figura 3A). A avaliação da PAE demonstrou o desempenho efetivo da assistência ventricular esquerda em todos os experimentos (Figura 3B).

Em relação ao comportamento das pressões em câmaras direitas, observou-se a existência de valores mais baixos apenas no grupo biventricular, sendo observados valores semelhantes da pressão em veia cava superior e no VD dos animais dos grupos controle e derivação cavo-pulmonar (Figuras 4A e 4B).

Avaliação da resposta inflamatória

Os resultados da avaliação da resposta inflamatória por meio da dosagem das citocinas séricas são apresentados em medianas e percentis. Embora tenha sido observada a tendência a valores mais elevados do TNF α com a manutenção da assistência circulatória por períodos mais longos no grupo biventricular, essa diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico. Também não

foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores das interleucinas 6 e 1 β (Figura 5).

Avaliação das alterações das células miocárdicas

A Tabela 3 demonstra as alterações observadas à MO nos grupos. Não foram observadas diferenças significativas no grau de lesão das fibras miocárdicas no VE e no VD, enquanto que o grupo biventricular apresentou menor quantidade de alterações consideradas de maior gravidade na região septal.

Os resultados das alterações observadas na ME são apresentadas na Tabela 4. Pode-se observar a ocorrência de maior número de casos com a presença de edema celular e de edema mitocondrial nos grupos controle e derivação cavo-pulmonar em relação ao grupo biventricular na parede livre do VD. A maior presença de edema celular no septo interventricular também observada nos grupos controle e derivação cavo-pulmonar, porém não foi significativa do ponto de vista estatístico.

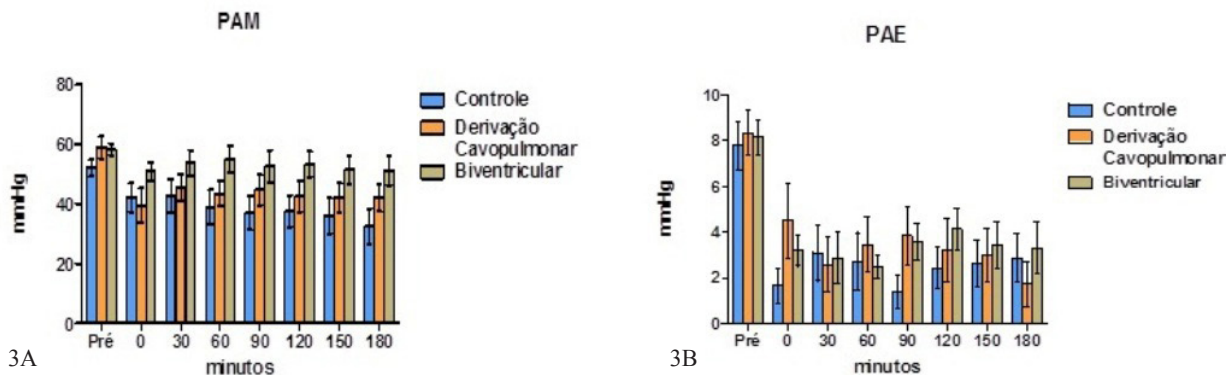


Fig. 3 - Pressões lado esquerdo do coração. Figura 3A. Pressão Arterial Média (PAM). Valores em média \pm erro padrão da média. Diferença entre grupos: $P=0,074$. Figura 3B. Pressão Média de Átrio Esquerdo (PAE). Valores em média \pm erro padrão da média. Diferença entre grupos: $P=0,665$

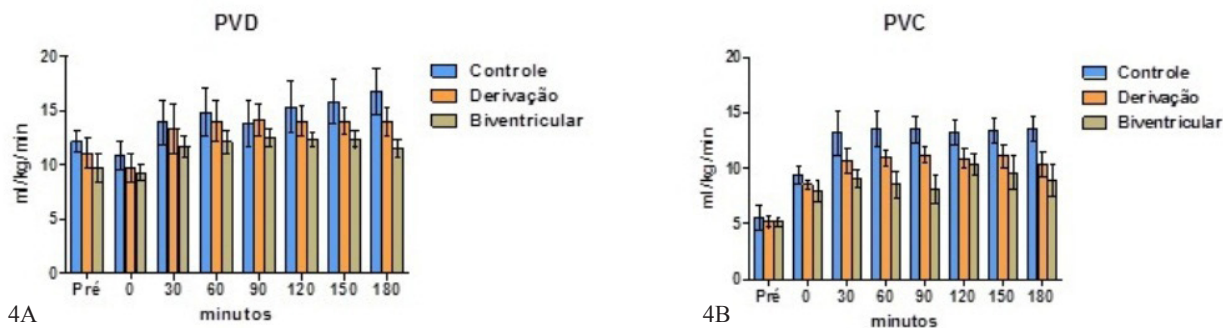


Fig. 4 - Pressões do lado direito do coração. Figura 4A. Pressão de Ventriculo Direito (PVD). Valores em média \pm erro padrão da média. Diferença entre grupos: $P=0,341$. Figura 4B. Pressão Venosa Central (PVC). Valores em média \pm erro padrão da média. Diferença entre grupos: $P=0,043$

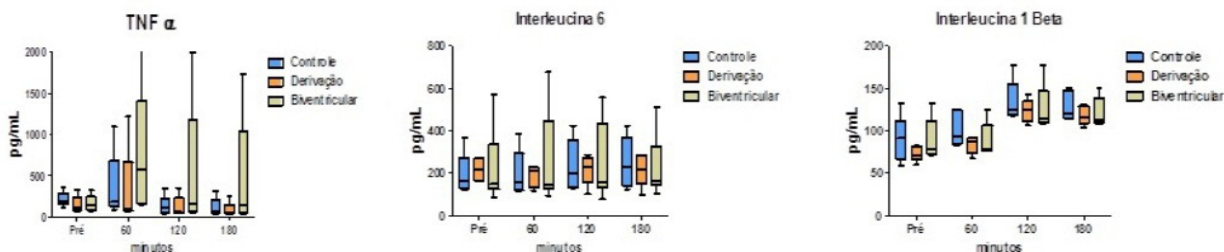


Fig. 5 - Marcadores de resposta inflamatória

Tabela 3. Resultados da microscopia óptica.

	Controle	Derivação	Biventricular	
Padrão de alterações celulares				
Ventrículo Direito	Grau 0/+ (5)	Grau 0/+ (4)	Grau 0/+ (4)	$P = 0,885$
	Grau ++ (1)	Grau ++ (1)	Grau ++ (2)	
	Grau +++ (1)	Grau +++ (2)	Grau +++ (1)	
Septo	Grau 0/+ (3)	Grau 0/+ (1)	Grau 0/+ (5)	$P = 0,053$
	Grau ++ (0)	Grau ++ (3)	Grau ++ (0)	
	Grau +++ (4)	Grau +++ (3)	Grau +++ (2)	
Ventrículo Esquerdo	Grau 0/+ (1)	Grau 0/+ (1)	Grau 0/+ (3)	$P = 0,462$
	Grau ++ (2)	Grau ++ (2)	Grau ++ (0)	
	Grau +++ (4)	Grau +++ (4)	Grau +++ (4)	

Números indicam os casos positivos (total de casos)

Tabela 4. Alterações de microscopia eletrônica.

	Controle	Derivação	Biventricular	
Edema Celular				
Ventrículo Direito	6 (7)	5 (7)	1 (7)	$P=0,017$
Septo	6 (7)	5 (7)	2 (7)	$P=0,072$
Ventrículo Esquerdo	2 (7)	5 (7)	5 (7)	$P=0,173$
Edema Mitocondrial				
Ventrículo Direito	2 (7)	4 (7)	0 (7)	$P=0,061$
Septo	4 (7)	2 (7)	1 (7)	$P=0,223$
Ventrículo Esquerdo	2 (7)	2 (7)	4 (7)	$P=0,446$
Corpos Elétron-densos				
Ventrículo Direito	0 (7)	1 (7)	1 (7)	$P=0,575$
Septo	2 (7)	0 (7)	1 (7)	$P=0,311$
Ventrículo Esquerdo	1 (7)	3 (7)	4 (7)	$P=0,243$
Lise Miofibrilar				
Ventrículo Direito	0 (7)	0 (7)	1 (7)	$P=0,349$
Septo	2 (7)	0 (7)	1 (7)	$P=0,311$
Ventrículo Esquerdo	0 (7)	3 (7)	2 (7)	$P=0,159$

Números indicam os casos positivos (total de casos)

DISCUSSÃO

A falência de VD ocorre em 13% a 44% dos pacientes submetidos ao implante de dispositivos de DAVE isolada, sendo a maior causa de mortalidade no pós-operatório desse procedimento [1]. O uso de assistência uni ou biventricular é a chave do sucesso terapêutico no tratamento de pacientes em falência cardíaca [10,11]. Porém, é difícil prever quais os pacientes que têm maior risco de desenvolver falência de VD, pois não existe consenso sobre critérios de risco pré-operatório entre esses estudos [10-12].

A anastomose cavo-pulmonar parece ser capaz de aumentar o fluxo pulmonar efetivo, pois descomprime

volumetricamente o VD, restabelecendo a forma geométrica do mesmo [7,13]. Existem na literatura sugestões clínicas [8] e experimentais [7,9] de que a exclusão parcial do VD traz benefícios no tratamento da falência direita.

Danton et al. [9] demonstraram, em modelo experimental de infarto agudo do miocárdio em porcos, a eficácia da anastomose cavo-pulmonar na descompressão volumétrica do VD. Succi et al. [7] obtiveram êxito ao demonstrar em modelo experimental em cães que a anastomose cavo-pulmonar é capaz de proporcionar suporte adequado ao VD, quando associada à assistência mecânica ao VE, na falência biventricular. No entanto, apesar da melhora hemodinâmica atestada neste trabalho,

os autores receberam críticas importantes em relação a certos aspectos técnicos, como o local de drenagem do sistema esquerdo, que foi feita pelo AE, o tempo curto em que o animal foi mantido em falência (90 minutos), além de questionamentos sobre a escolha do uso de bombas de fluxo contínuo e não de fluxo pulsátil.

No presente estudo, quando a anastomose cavo-pulmonar associada ao DAVE foi comparada à DAVE isolada, ao contrário do estudo anterior, não foi observada melhora hemodinâmica significativa com o uso do método em relação ao controle, sendo ambos inferiores à assistência circulatória biventricular. Talvez mudanças técnicas na realização da anastomose cavo-pulmonar, como a anastomose no tronco da artéria pulmonar e a utilização de tubo sintético ao invés de tecido autólogo, tenham influenciado no resultado.

A anastomose cavo-pulmonar clássica já demonstrou clinicamente sua eficácia na vigência de assistência circulatória, em situação em que foi útil em caso de paciente portador assistência biventricular e teve o desmame do suporte circulatório direito facilitado por esse tipo cirurgia [8]. A opção pela realização da anastomose cavo-pulmonar modificada foi motivada por dificuldades técnicas na realização da forma clássica. Como consequência optou-se pela utilização de tubo sintético (PTFE nº 16), que, apesar de ter calibre adequado, especula-se que tenha complacência inferior ao tecido nativo da veia cava. Danton et al. [9] realizaram estudo experimental de falência aguda de VD e obtiveram descompressão satisfatória dessa câmara, quando realizaram anastomose cavo-pulmonar modificada utilizando veia cava inferior autóloga, demonstrando a eficácia do método em descomprimir o VD na falência aguda deste.

Outro fator que deve ser considerado é novamente o tempo, pois apesar de os animais terem sido expostos no presente estudo à FV o dobro do tempo em relação ao protocolo realizado previamente no estudo de Succi et al. [7], não ocorreu deterioração hemodinâmica importante no período de observação, e talvez por isso a descompressão da anastomose cavo-pulmonar não tenha demonstrado a eficácia hemodinâmica esperada.

Deve ser também levado em questão que, no presente estudo, o local escolhido para drenagem esquerda foi o VE, que é definido como local padrão para esse tipo de assistência [14], talvez contribuindo para a falência hemodinâmica menos acentuada observada nesse modelo. O uso de suínos nesse experimento, ao invés de cães, influenciou diretamente o resultado final, pois são espécies diferentes com comportamento fisiológicos e respostas diferentes ao trauma.

Inúmeras são as causas de falência da cirurgia de Glenn, entre elas variações na pressão arterial pulmonar, além de elevada resistência vascular pulmonar figuram

entre as principais. Nesse sentido existem recomendações, não consensuais, de se realizar esse tipo de cirurgia só em casos onde a pressão de artéria pulmonar (PAP) for menor que 18 mmHg, e idealmente menor que 15 mmHg, com resistência vascular pulmonar menor que 2.0 U Wood [13]. No presente estudo, foram utilizados animais jovens sem doenças prévias, fato que torna pouco provável que os mesmos tenham algum tipo de doença vascular pulmonar nativa. Além disso, foi mensurada previamente a PAP em todos os animais, a qual estava dentro dos limites da normalidade.

Por outro lado, sabe-se que a assistência biventricular é eficaz em descomprimir o VD dilatado, quando o mesmo entra em falência e existem sugestões na literatura que tal conduta deve ser instituída o mais precocemente possível, a fim de se evitar lesões irreversíveis em órgãos “alvo” [14,15]. Porém, apesar da melhora hemodinâmica observada, sabe-se que, nesse tipo de assistência, a despeito dos avanços tecnológicos proporcionados pelos novos dispositivos, ainda permanece alta a incidência de complicações [7,14,16]. Nesse intuito, inúmeros são os estudos arrolados na tentativa de elucidar quais os critérios que poderiam prever quais pacientes estão em maior risco de desenvolver falência de VD após a instituição de DAVE.

No modelo experimental aqui apresentado, a assistência circulatória foi instituída através de bomba centrífuga. Esse sistema está amplamente disponível no meio especializado, tem baixo custo, é de fácil manuseio e na literatura existem diversos relatos do seu uso clínico com sucesso. No entanto, existem orientações que o seu uso não deve ser prolongado, pois esse tipo de mecanismo de assistência exacerba a resposta inflamatória com o decorrer do tempo [17]. Tal afirmativa é controversa e alguns estudos afirmam que o hipofluxo resultante do colapso circulatório, comum no momento da instituição desse tipo de assistência, seria o principal responsável por essa exacerbação, e de tal modo demonstraram com êxito que, após a normalização da perfusão tecidual obtida com a assistência, há decréscimo das citocinas inflamatórias [18]. Essa observação corrobora os achados deste protocolo, onde não houve aumento significativo das citocinas inflamatórias estudadas, assumindo dessa maneira que houve adequada perfusão tissular no período do experimento.

Com relação à avaliação das células miocárdicas, já foi demonstrado em modelo experimental de infarto em porcos que as lesões ultraestruturais irreversíveis se iniciam em apenas 15 minutos e que, em 30 minutos, ocorre destruição mitocondrial, caracterizando dessa forma morte celular [19]. Além disso, é amplamente aceito que durante o infarto agudo do miocárdio a isquemia miocárdica se propaga da região subendocárdica para a região epicárdica, fenômeno chamado de “Wavefront Phenomenon” [20]. Também já

foi demonstrado que na miocardiopatia dilatada ocorrem alterações ultraestruturais precoces, caracterizadas por degeneração mitocondrial e lise miofibrilar [21].

Partindo desses conceitos, foram avaliadas à MO e ME amostras coletadas da região subendocárdica do VD, VE e septo. À ME observou-se diminuição da ocorrência de edema celular e mitocondrial no VD no grupo biventricular. Tal fato pode ser explicado pela adequada drenagem proporcionada com esse tipo de assistência, o que diminui a chance de lesão endocárdica por aumento de tensão intracavitária.

Os resultados demonstrados neste estudo estão sujeitos a uma série de limitações. Novamente, o curto período de observação figura como uma das principais destas. Além disso, problemas técnicos, como a assistência proporcionada por bombas centrifugas e as cânulas utilizadas nos experimentos que não foram manufaturadas com essa finalidade, podem ter influenciado sobremaneira na qualidade da assistência circulatória proporcionada no modelo. Vale ressaltar que estas estão mais próximas da realidade vivenciada pela maioria dos centros especializados no nosso país. Métodos de avaliação funcional, como ecocardiograma, têm na literatura sua eficácia comprovada na avaliação cardíaca funcional em porcos e seriam úteis neste protocolo [22]. Somado a esses métodos, recentemente foi demonstrado que as bombas de fluxo pulsátil são tão efetivas quanto as de fluxo contínuo em relação à performance hemodinâmica, porém com menor ativação de uma parte do sistema inflamatório [23]. Outro fator de suma importância seria a mensuração direta da PAP, através da qual seria possível o cálculo da resistência vascular pulmonar, o que pode ter influenciado o adequado funcionamento da derivação cavo-pulmonar.

Os resultados deste estudo demonstraram que a descompressão volumétrica do VD através da anastomose cavo-pulmonar modificada na falência aguda biventricular, durante o uso de mecanismos de DAVE isolada, não foi superior ao observado pela instituição de assistência biventricular e, portanto, não deve ser usada como rotina na prática cirúrgica. No entanto, mais estudos são necessários para definir o uso da assistência biventricular como conduta padrão na vigência de falência aguda do VD.

REFERÊNCIAS

1. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krasbatsch T, Redlin M, Mladenow A, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(1):64-9.
2. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATH) Study Group. Long-term use of left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-43.
3. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(1):1-9.
4. Chen JM, Levin HR, Rose EA, Addonizio LJ, Landry DW, Sistino JJ, et al. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):305-10.
5. Hetzer R, Portner PM. Discussion of univentricular versus biventricular support. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:357-8.
6. Loforte A, Monica PL, Montalto A, Musumeci R. HeartWare third-generation implantable continuous flow pump as biventricular support: mid-term follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(3):458-60.
7. Succi GM, Moreira LF, Leirner AA, Silva RS, Stolf NA. Cavo-pulmonary anastomosis improve left ventricular assist device support in acute biventricular failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(3):528-33.
8. Martin JP, Allen JG, Weiss ES, Vricella LA, Russel SD, Conte JV. Glenn shunt facilitated weaning of right ventricular mechanical support. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):e16-7.
9. Danton MH, Byrne JG, Flores KQ, Hsin M, Martin JS, Laurence RG, et al. Modified Glenn connection for acutely ischemic right ventricular failure reverses secondary left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(1):80-91.
10. Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG, McBride LR, Holman WL, Kormos RL. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and bivaentricular support with the thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):202-9.
11. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative toll for assessing the risk of ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2163-72.
12. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular

-
- mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1286-92.
13. Freedom RM, Nykanen D, Benson LN. The physiology of bidirectional cavo-pulmonary connection. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(2):664-7.
14. Stone ME. Current status of mechanical circulatory assistance. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;11(3):185-204.
15. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hiesinger W, Hsu VM, McCormick RC, Kozin ED, et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared to delayed conversion of left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;173(4):971-7.
16. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Bhama JK, Bermudez CA, et al. Early adverse events as predictors of 1-year mortality during mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(9):981-8.
17. Pedemonte VO, Aránguiz Santander E, Torres HH, Merello NL, Vera PA, Díaz NR, et al. Asistencia ventricular derecha com bomba centrifuga. *Rev Med Chile*. 2008;136(3):359-66.
18. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(5):761-5.
19. Spinale FG, Schulte BA, Crawford FA. Demonstration of early ischemic injury in porcine right ventricular myocardium. *Am J Pathol*. 1989;134(3):693-704.
20. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-94.
21. Jindal N, Talwar KK, Chopra P. Ultrastructural and histological study of endomyocardial biopsies from patients of dilated cardiomyopathy: a comparative evaluation and their clinical correlation. *Indian Heart J*. 1994;46(6):329-34.
22. Korosoglou G, Hansen A, Bekeredjian R, Filusch A, Hardt S, Schellberg D, et al. Usefulness of myocardial parametric imaging to evaluate myocardial viability in experimental and clinical studies. *Heart*. 2006;92(3):350-6.
23. Loebe M, Koster A, Sanger S, Potapov EV, Kuppe H, Noon GP, et al. Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device: comparison between the axial flow MicroMed DeBakey VAD and pulsatile Novacor device. *ASAIO J*. 2001;47(3):272-4.