

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL
TESE DEFENDIDA POR Aron José Pazin
de Andrade E APROVADA
COMISSÃO JULGADORA EM 09.12.98

ORIENTADOR

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA**

**Projeto, Protótipo e Testes “In Vitro” e
“In Vivo” de um Novo Modelo de
Coração Artificial Total (TAH) por Princípio
Eletro-Mecânico de Funcionamento**

(Parte 1)

Autor: **Aron José Pazin de Andrade**
Orientador: **Antônio Celso F. de Arruda**

39/98

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA**

**Projeto, Protótipo e Testes “In Vitro” e
“In Vivo” de um Novo Modelo de
Coração Artificial Total (TAH) por Princípio
Eletro-Mecânico de Funcionamento**

**Autor: Aron José Pazin de Andrade
Orientador: Antônio Celso F. de Arruda**

Curso: Engenharia Mecânica
Área de Concentração: Materiais e Processos

Tese de doutorado apresentada à comissão de Pós Graduação da Faculdade de Engenharia Mecânica, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Campinas, 1998
S.P. - Brasil

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	An24p
V. Ex.	
TOMBO BC/	41073
PREÇO	278/00
G	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13.06.00
N.º CPD	

CM-00140566-5

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

An24p Andrade, Aron José Pazin de
Projeto, protótipo e testes "in vitro" e "in vivo" de um novo modelo de coração artificial total (TAH) por princípio eletro-mecânico de funcionamento / Aron José Pazin de Andrade.--Campinas, SP: [s.n.], 1998.

Orientador: Antônio Celso F. de Arruda.
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica.

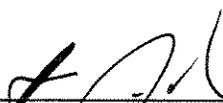
1. Coração. 2. Órgãos artificiais. 3. Biocompatibilidade. 4. Sangue - Circulação. I. Arruda, Antônio Celso F. de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Mecânica. III. Título.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA TÉRMICA E FLUIDOS

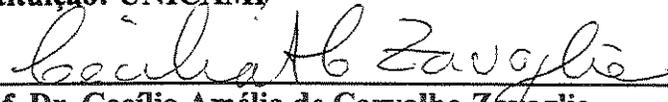
TESE DE DOUTORADO

**Projeto, Protótipo e Testes “In Vitro” e
“In Vivo” de um Novo Modelo de
Coração Artificial Total (TAH) por Princípio
Eletro-Mecânico de Funcionamento**

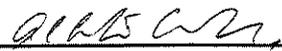
Autor: Aron José Pazin de Andrade
Orientador: Antônio Celso F. de Arruda



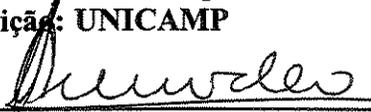
Prof. Dr. Antônio Celso Fonseca de Arruda, Presidente
Instituição: UNICAMP



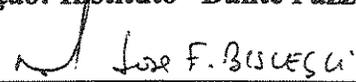
Prof. Dr. Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia
Instituição: UNICAMP



Prof. Dr. Alberto Cliquet Júnior
Instituição: UNICAMP



Prof. Dr. Celso Amodeo
Instituição: Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia



Prof. Dr. José Francisco Biscegli
Instituição: Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia

Campinas, 09 de dezembro de 1998.

Dedicatória:

Dedico este trabalho ao meu pai e à minha mãe. Meu pai costumava dizer: “Um homem não deve nunca pensar pequeno, deve sempre pensar grande”. Eles criaram e educaram seus quatro filhos com tudo de melhor que o mundo pode oferecer. Sempre nos orientaram e incentivaram. Sabiam reconhecer uma vitória, por menor que ela fosse, e sabiam tirar lições dos contratempos, por pior que eles fossem. Nunca se cansavam ou se deixavam derrotar.

Repentinamente, em uma manhã de agosto de 1992, o coração de meu pai parou, deixando de bombear o sangue necessário para que sua mente brilhante continuasse a funcionar. Tentamos substituir, com massagens cardíacas, tal função, porém, já era tarde. Ele partiu deixando, para aqueles que o conheceram, muitas saudades e boas recordações. Suas palavras e ensinamentos ecoam em nossas mentes de forma alegre e gratificante, continuando a nos incentivar. Minha mãe foi levada aos poucos, lutando contra um câncer nos pulmões. Infelizmente, dia 7 de maio de 1998, quatro dias antes do dia das mães ela não suportou mais e partiu. Tenho certeza de que, de onde eles se encontram, estão aprovando e ajudando na realização deste trabalho.

Rezamos para que esta pesquisa seja conduzida sob a benção de Deus, com grande esperança de que este estudo gere frutos e, um dia, se pelo menos uma pessoa puder ter sua vida prolongada pelo sistema que aqui está sendo apresentado, já estaremos satisfeitos, e teremos a certeza de que todo o esforço e dedicação não foi em vão.

Agradecimentos:

Tudo que se pretende realizar, nesta vida, só é conseguido com o apoio e auxílio das pessoas envolvidas. Este trabalho sempre contou com o apoio de todas as pessoas envolvidas direta ou indiretamente. Creio que este apoio espontâneo e, muitas vezes irrestrito, se dá ao fato de que todos percebem claramente a importância desta pesquisa, não somente para a Cardiologia brasileira, como também, para a população de uma forma geral que poderá contar com uma outra opção para o tratamento de cardiopatias graves, tendo assim, uma esperança maior de sobrevida.

Seria impossível citar todos os nomes dos colegas e amigos que colaboraram e me encorajaram na realização deste trabalho. E espero ter a oportunidade de retribuir todo o apoio e sugestões que me foram dados. Para prestar uma especial homenagem:

Gostaria de agradecer a todos, de uma forma geral, que ajudaram a levar até o fim os trabalhos que me conduziram ao meu doutorado.

Gostaria de agradecer à Universidade Estadual de Campinas e ao meu orientador Prof. Antônio Celso F. de Arruda por tornar possível esta tese, fornecendo o apoio necessário para a realização desta pesquisa, através do Departamento de Engenharia Mecânica.

Gostaria de agradecer ao “Baylor College of Medicine”, Departamento de Cirurgia, e especialmente ao Dr. Yukihiko Nosé, pela oportunidade de participar deste importante programa de pesquisa, orientando e auxiliando a melhorar meus conhecimentos e experiência nesse campo.

Gostaria de agradecer ao grupo de pesquisa do Coração Artificial Total: Drs. Yukio Ohashi, Sarah Hemmings, Jergen Müller e Joe Villard por sua contribuição essencial. Especialmente, agradecer muito ao Dr. Ohashi, por sua grande amizade e valorosa participação como responsável da área médica deste projeto.

Gostaria de agradecer meus colegas e professores do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia (IDPC), Universidade de Campinas (UNICAMP), Universidade de São Paulo (USP), Instituto do Coração (INCOR), Faculdade de Tecnologia de Sorocaba (FATEC), Fundação Adib Jatene (FAJ) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Brasília) que custeou parcialmente este projeto.

Finalmente, gostaria de agradecer minha esposa e dois filhos, pois sem eles, este estudo não teria sucesso.

*O futuro depende das pessoas que fazem as coisas acontecerem,
não das que deixam as coisas acontecerem.*

Sumário:

Parte 1

1 Introdução	001
1.1 Coração Artificial	002
1.2 Importância do Coração Artificial para o Brasil	004
2 Revisão da Literatura	008
2.1 O Surgimento da Primeira Bomba de Sangue	008
2.2 Conceito de Circulação Extracorpórea	011
2.3 Aplicações Clínicas das Bombas de Sangue	013
2.4 Estado da Arte	014
2.4.1 Assistência Ventricular Esquerda	014
2.4.2 Assistência Ventricular Esquerda Prolongada	014
2.4.3 Suporte Biventricular como Ponte para Transplante e Coração Artificial	016
3 Características Gerais do Sistema TAH e Sub-Sistemas	021
3.1 Descrição do Sub-Sistemas TAH Eletro-Mecânico	021
3.2 Alguns Sistemas TAH em Desenvolvimento em Outras Instituições	024
3.3 O TAH Desenvolvido	025
3.4 Outros Sub-Sistemas do Sistema TAH	025
4 Compatibilidade do TAH	033
4.1 Compatibilidade Anatômica	033
4.1.1 Considerações Gerais	033
4.2 Biocompatibilidade	034
4.2.1 Pesquisas Anteriores Relacionadas ao TAH (1960-1968)	034
4.2.2 Próteses Cardíacas Biolizadas	038
4.3 Prevenção de Infecção Localizada no Dispositivo	044
4.3.1 O TAH é Fisiologicamente Aceitável?	044
4.3.2 Infecção Localizada em Biomaterial	047
4.3.3 Outros Fatores que Influenciam a Infecção ao Redor do TAH	049
5 Considerações Clínicas e Cirúrgicas	056
5.1 Considerações Gerais	056
5.2 Procedimentos Cirúrgicos para Implante do Sistema TAH em Humanos	058

5.3 Considerações Humanas e de Conforto do Paciente	061
5.4 Esterilização, Estocagem e Preparação para Implantação	064
6 Características de Operação e Controle	066
6.1 Considerações Gerais	066
6.2 Possíveis Modos de Controle	073
6.3 Estudos de Comparação dos Modos de Controle	075
6.4 Modo de Controle Adotado para o Projeto TAH	082
6.5 Controle de Frequência do TAH Eletro-Mecânico	083
6.6 Sistema de Controle do TAH com Velocidade de Motor Variável	083
6.7 Sistema de Controle com Velocidade Fixa do Motor	087
7 Características Funcionais do TAH	094
7.1 Débito Cardíaco	094
7.2 Demanda de Energia	094
7.3 Efeitos Térmicos	095
8 Características Físicas do Sistema Totalmente Implantável	099
8.1 Ambiente Interno	099
8.2 Ambiente Externo	100
8.3 Seleção de Materiais	101
9 Descrição da Bomba de Sangue	103
9.1 Sub-sistema TAH	103
9.5 Conversor de Energia	105
10 Materiais Usados na Confeção dos TAHs	117
10.1 Diafragma da Bomba	117
10.2 Câmaras de Bombeamento	126
10.3 Processo de Biolização	128
10.4 Esterilização a Gás da Cobertura Biolizada Desidratada	133
10.5 Válvulas	137
11 Testes de Desempenho “In Vitro” do TAH	139
11.1 Testes Funcionais Hemodinâmicos	139
11.2 Visualização do Fluxo	148
11.3 Estudos de Hemólise	159
11.4 Teste de Durabilidade	161
12 Características “In Vivo” do TAH	165
12.1 Desempenho Hemodinâmico	165
12.2 Compatibilidade Sangüínea do TAH e seus Componentes	166
12.3 Caracterização “In Vivo” do TAH Eletro-Mecânico	173
12.3.1 Objetivos da Pesquisa	173
12.3.2 Programa de Testes “In Vivo”	173
12.3.3 Protocolo dos Testes “In Vivo”	174
12.4 Protocolo de Patologia	182

12.4.1	Objetivos do Exame Anatômico	182
12.4.2	Protocolo de Exame Anatômico e Retirada dos Implantes	184
12.4.3	Avaliação do Coração Natural e da Bomba de Sangue	185
12.4.4	Avaliação Microscópica de Interações dos Materiais	186
12.4.5	Estudos de Infecção Centralizada no Dispositivo	188
12.5	Registros de um dos Experimentos “In Vivo”	188
13	Integração do TAH com os outros Sub-sistemas	195
13.1	Controle do Volume Variável	195
13.1.1	Considerações sobre o Projeto	195
13.1.2	Projeto do Diafragma e Pressão x Volume	196
13.1.3	Permeabilidade à Água	199
13.1.4	Difusão de Gases	199
13.1.5	Monitoração dos Gases	203
13.1.6	Projeto do Dispositivo	203
13.2	Sistema de Transmissão de Energia Transcutâneo (TETS)	204
13.2.1	Dispositivo de Transmissão de Energia Transcutâneo	204
13.2.2	Cabos Elétricos e Conectores	208
13.3	Módulo de Baterias Internas	209
13.3.1	Descrição Geral	209
13.3.2	Seleção da Célula	210
13.4	Módulo de Baterias Externas	214
13.4.1	Descrição Geral	214
13.4.2	Seleção de Célula Externa	216
13.5	Monitoração para Diagnóstico	216
13.5.1	Considerações Gerais	216
13.5.2	Desenvolvimento de uma Monitoração para Diagnóstico	217
13.5.3	Desenvolvimento da Monitoração no Estágio Clínico Final	217
13.6	Procedimentos de Emergência	219
14	Aperfeiçoamento do Projeto e Planos para o Futuro	221
14.1	Descrição Resumida	221
14.2	Experimentos realizados com o ATAH	222
14.2.1	Estudos Anatômicos	222
14.2.2	Testes “In Vitro” de Desempenho Hidrodinâmico do ATAH	225
14.2.3	Futuros Estudos a Serem Realizados com o ATAH	226
15	Conclusões e Sugestões para Próximos Trabalhos	228
15.1	Conclusões	228
15.2	Sugestões para Próximos Trabalhos	230

Parte 2

Referências Bibliográficas

Anexos:

Trabalho apresentado à “Artificial Organs”: “The Auxiliary Total Artificial Heart – A Compact Electromechanical Artificial Heart Working Simultaneously with the Natural Heart”

Apêndice 1 Departamento de Cirurgia do “Baylor College of Medicine”

A1.1 Instalações Laboratoriais e Equipamentos do BCM

A1.1.1 Laboratório de Biomaterial

A1.1.2 Laboratório de Engenharia Eletrônica

A1.1.3 Laboratório de Engenharia Mecânica

A1.1.4 Laboratório de Fluidodinâmica

A1.1.5 Laboratório de Testes com Sangue

A1.1.6 Outras Instalações

A1.2 Instalações Cirúrgicas e de Animais

A1.2.1 Sala de Operação

A1.2.2 UTI para Animais

A1.2.3 Laboratório de Testes com Sangue Animal

Apêndice 2 Desenhos dos Componentes Mecânicos do TAH

Apêndice 3 Protocolo de Testes “In Vivo” com o TAH em Bezerros

Apêndice 4 Tabela dos Dados Registrados Durante os Testes “In Vivo”

Apêndice 5 Estudos Anatômicos

A5.1 Visão Geral dos Estudos Anatômicos

A5.2 Características Anatômicas Específicas

A5.3 Estudos Dimensionais do TAH em Pacientes

A5.4 Estudos de Dimensionamento com Bezerros

Apêndice 6 Reações Locais e Sistêmicas de Próteses Cardíacas

A6.1 Reação Local dos Tecidos Biológicos ao Coração Totalmente Artificial Jarvik-7

A6.2 Reação sistêmica após implante do TAH J-7

A6.3 Reações do Tecido Mecanicamente Induzidas

Apêndice 7 Procedimentos Cirúrgicos para Implante Experimental do TAH

Lista de Figuras

1.1-1	Sistema Coração Artificial Total (TAH) Eletro-Mecânico	006
1.1-2	Posicionamento do Sistema TAH	007
2.1-1	Bomba de sangue desenvolvida pelo Dr. DeBakey em 1934	010
2.4.1-1	Bomba Centrífuga Biopump®.	019
2.4.1-2	Bomba Centrífuga Capiox®	019
2.4.1-3	Bomba de Fuso	019
2.4.2-1	Novacor®	020
2.4.2-2	Bomba Axial “DeBakey/NASA”	020
3.1-1	Foto do Sub-Sistema TAH Eletro-Mecânico	022
3.4-1	Desenho Esquemático dos Módulos Internos e Externos do Sistema TAH	029
4.2.2-1	Hipótese sobre Biolização em 1971	042
4.2.2-2	Diagrama com Três Processos de Biolização	042
4.2.2-3	Desenho Esquemático de uma Cobertura de Gelatina	043
4.3.2-1	Infecção Localizada em Biomaterial	051
4.3.2-2	Infecção Localizada em Biomaterial	051
4.3.3-1	Infecção em Coágulo e Espaços na Superfície	052
6.1-1	Curvas de Desempenho de Bombas Não Pulsáteis (A) e Pulsáteis (B)	070
6.1-2	Duração e Tipo de Suporte Circulatorio Clinicamente	070
6.2-1	Vários Modos de Controle Aplicáveis ao TAH	074
6.3-1	Desenho Esquemático e Foto do TAH Pneumático da CCF	077
6.4-1	Conceito de Ejeção Alternada	085
6.6-1	Sistema de Controle do TAH com Velocidade de Motor Variável	085
6.7-1	Diagrama do Sistema de Controle com Velocidade Fixa do Motor	089
6.7-2	Novo Posicionamento dos Sensores de Efeito Hall e Imãs	092
6.7-3	Diagrama da Distribuição Temporal dos Sinais Provenientes dos Sensores Hall	093
7.2-1	Características de Consumo de Energia pelo Sistema TAH	098
9.1-1	Desenho Esquemático do TAH Eletro-Mecânico	108
9.1-2	Câmaras de Bombeamento Esquerda e Direita	109
9.1-3	Corpo central metálico (Alumínio) do TAH com algumas dimensões	110
9.1-4	Montagem da Porca do Parafuso de Roletes no Rotor do Motor	111

9.1-5	Desenho Esquemático do Posicionamento do Eixo Estabilizador	111
9.1-6	Montagem do Diafragma na Placa Propulsora	112
9.1-7	Enxerto de Entrada e Bordelete de Saída das Câmaras de Bombeamento	112
9.1-8	Foto Mostrando os Componentes dos Quatro TAHs Confeccionados	113
9.1-9	Foto Mostrando os Quatro TAHs Confeccionados	114
9.2-1	Conversor de Energia (Sistema Acionador) do TAH	115
9.2-2	Foto do Motor Sem Escovas de Corrente Contínua e o Parafuso de Roletes	115
9.2-3	Principais Componentes do Conversor de Energia Eletro-Mecânico do TAH	116
9.2-4	Conversor de Energia Montado no Corpo Central do TAH e Placa Suporte	116
10.1-1	Foto de um Diafragma de Borracha de Poliolefina (Hexsyn)	122
10.1-2	Micrografia Eletrônica da Superfície Texturizada de um Diafragma	122
10.1-3	Processo de Texturização dos Diafragmas de Borracha Hexsyn	123
10.1-4	Impressão Radiológica (Raio X), Mostrando Ausência de Defeitos	125
10.1-5	Impressão Radiológica (Raio X), Mostrando Presença de Defeitos	125
10.2-1	Processo de Texturização das Câmara de Bombeamento de Epoxi	127
10.2-2	TAH com as Câmaras Confeccionadas com Fibra de Carbono	129
10.2-3	LVAD com as Câmaras Confeccionadas com Fibra de Carbono	129
10.3-1	Representação da Orientação das Fibras de Tropocolágeno no Colágeno	131
10.3-2	Processo de Biolização do TAH	131
10.4-1	Processo de Desidratação e Rehidratação da Camada de Gelatina	135
10.4-2	Cobertura de Gelatina Biolizada e Desidratada	138
10.4-3	Seção Transversal da Gelatina Rehidratada Comparando com Original	138
11.1-1	Resultados de Volume de Ejeção Estática Versus o Deslocamento do Diafragma	142
11.1-2	Desenho Esquemático do Simulador do Sistema Circulatório (Testes "In Vitro")	143
11.1-3	Vista Lateral do Simulador do Sistema Circulatório para Testes "In Vitro"	143
11.1-4	Foto do Simulador do Sistema Circulatório Humano	144
11.1-5	Configuração do Simulador de Testes para ventrículos Independentes	144
11.1-6	Desempenho Típico Operando em modo de Frequência Variável (VR)	142
11.1-7	Fluxo versus Pressão de Entrada para a Bomba Esquerda do TAH	145
11.1-8	Fluxo versus Pressão de Saída para a Bomba Esquerda do TAH	145
11.1-9	Característica de Tempo de Enchimento em Função da Pré-carga	145
11.1-10	Sensibilidade à Pré-carga	147
11.1-11	Sensibilidade à Pós-carga em Modo VR	147
11.1-12	Configuração do Simulador de Testes para Ventrículos em Série	150
11.2-1	Desenho esquemático do Circuito de Visualização de Fluxo do TAH	151
11.2-2	Visualização de Fluxo no Início da Sístole Ventricular Direita	152
11.2-3	Visualização de Fluxo na Metade da Sístole Ventricular Direita	152
11.2-4	Efeito da Variação da Velocidade do Motor	153
11.2-5	Comportamento do Fluxo na Entrada do Ventrículo Esquerdo na Diástole	157
11.2-6	Comportamento do Fluxo na Saída do Ventrículo Esquerdo Durante a Sístole	158
11.4-1	Circuito de Teste de Hemólise	160
11.4-2	Índice Normalizado de Hemólise (NIH)	160
11.5-1	Vista Superior do Circuito Simulador para Testes de Durabilidade	162
11.5-2	Foto do Circuito Simulador para Testes de Durabilidade	163
11.5-3	Variações na Temperatura do Motor e do Meio Externo do TAH	163

11.5-4 Energia Elétrica (Potência) Requerida pelo TAH	164
12.2-1(a) Variações na Contagem de Células Vermelhas	170
12.2-1(b) Variações no Valor da Hemoglobina Total	171
12.2-1(c) Variações na Hemoglobina Livre no Plasma	171
12.2-2 Foto de um LVAD Biolizado Usado Clinicamente	172
12.2-3 Seção Transversal de uma Camada de Gelatina	172
12.3.3-1 Desenho Esquemático Mostrando o Posicionamento Anatômico do TAH	178
12.5-1 Dados Hemolíticos de Experimento "In Vivo"	194
13.1.1-1 Câmara de Complacência Inflada	197
13.1.1-2 Câmara de Complacência Desinflada	197
13.1.2-1 Dispositivo de Volume Variável	198
13.1.4-1 Desenho da Câmara de Complacência Preenchida com Gás	201
13.1.4-2 Diminuição de Volume Interno de Ar em Comparação com Gás	202
13.1.6-1 Seção Transversal da Montagem da Câmara de Complacência	205
13.1.6-2 Seção Transversal da Montagem do Conector de Preenchimento de Gás	205
13.2.1-1 Foto do Sistema de Transmissão de Energia Transcutâneo (TETS)	207
13.3.1-1 Módulo Interno de Baterias	212
13.4.1-1 Módulo de Baterias Externas Preso ao Ombro	215
13.6-1 Desenho Esquemático da Conexão de Emergência e de Diagnóstico	220
14.1-1 Posicionamento do ATAH Junto ao Coração Natural	223
14.1-2 Foto Mostrando o ATAH Parcialmente Desmontado	224
14.2.1-1 Foto do Modelo de Plástico do ATAH	224
14.2.1-2. Posicionamento do Modelo Plástico do ATAH Dentro da Cavidade Torácica	227
14.2.2-1 Desempenho Hidrodinâmico do ATAH em Diferentes Modos de Operação	227
A1.1-1 Distribuição dos Laboratórios do Departamento de Cirurgia	
A1.1.1-1 Laboratório de Biomaterial	
A1.1.1-2 Capela de Fluxo Laminar Classe 100	
A1.1.2-1 Laboratório de Engenharia Eletrônica	
A1.1.3-1 Oficina Mecânica 1	
A1.1.3-2 Oficina Mecânica 2	
A1.1.3-3 Oficina Mecânica 3	
A1.1.4-1 Laboratório de Mecânica dos Fluidos	
A1.2.1-1 Laboratório de Cirurgia Experimental	
A1.2.2-1 Sala de Recuperação e Experimentos Crônicos	
A1.2.2-2 Unidade de Terapia Intensiva para animais de grande porte	
A2-1 Corpo Central	
A2-2 Capa Esquerda do Motor	
A2-3 Capa Direita do Motor	
A2-4 Suporte dos Sensores Hall Comutadores do Motor	
A2-5 Espaçador Fixador Esquerdo da Porca do Parafuso de Roletes	
A2-6 Espaçador Fixador Direito da Porca do Parafuso de Roletes	
A2-7 Suporte dos Sensores Hall de Posicionamento e Controle do TAH	

- A2-8 Parafuso de Roletes
- A2-9 Eixo Guia da Placa Estabilizadora
- A2-10 Anel de Isolamento do Enrolamento do Motor
- A2-11 Bucha Guia da Placa Estabilizadora
- A2-12 Suporte do Imã da Placa Propulsora
- A2-13 Montagem do Conversor de Energia
- A2-14 Montagem do Conversor de Energia no Corpo Central
- A2-15 Montagem dos Sensores Hall de Comutação no Motor
- A2-16 Anel Metálico de Reforço da Aba da Câmara de Bombeamento
- A2-17 Eixo Guia e de Centralização das Placas Propulsoras
- A2-18 Placa Propulsora
- A2-19 Placa Suporte Estabilizadora
- A2-20 Angulação dos Sensores Hall de Comutação
- A2-21 Parte Superior do Molde do Diafragma
- A2-22 Parte Inferior do Molde do Diafragma

A.5.1-1 Quadro Resumo dos Estudos Anatômicos Realizados Anteriormente

A.5.2-1 Representação Esquemática do Tórax (Vista frontal)

A.5.2-2 Representação Esquemática do tórax (Vista transversal)

A.5.3-1 Medidas Intratorácicas

A.5.3-2 Modelo Plástico com os Contorno do TAH

A.5.3-3 Dispositivo para Estudos Anatômicos com o TAH

A.5.3-4 Foto do Dispositivo Ajustável para Estudos Anatômicos com o TAH

A.5.3-5 Medidas Obtidas com Corações Nativos Extraídos

A.6.3-1 Espessura do Tecido de Encapsulamento da Câmara de Complacência

A.6.3-2 Reações dos Tecidos às Diferentes Superfícies

Lista de Tabelas

3.3-1	Objetivos do Projeto Coração Artificial Total (TAH) Eletro-Mecânico	028
3.4-1	Módulos e Sub-Sistemas do Coração Artificial Total (TAH) Eletro-Mecânico	030
3.4-2	Resumo dos Pesos e Volumes dos Componentes do Sistema TAH	031
3.4-3	Objetivos de Desempenho do TAH Eletro-Mecânico	032
4.2.2-1	Testes “In Vivo” com Próteses Cardíacas Tipo Placas Propulsoras	041
4.2.2-2	Prótese Cardíacas Biolizadas Tipo Placas Propulsoras	043
6.1-1	Aplicações Clínica das Bombas Rotativas	069
6.3-1	Descrição de Cada Modo de Controle	078
7.2-1	Distribuição de Energia e Eficiência (8 L/min)	097
7.2-2	Distribuição de Energia e Eficiência (6 L/min)	097
7.2-3	Períodos de Operação do TAH com as Baterias	098
8.3-1	Materiais em Contato com o Sangue e Tecidos Biológicos	102
10.1-1	Vida Útil de Vários Polímeros	119
10.1-2	Propriedades Mecânicas da Borracha “Polyolefin”	119
10.1-3	Efeito da Hidrólise nos Polímeros (Hidrólise a 70°C)	120
10.1-4	Testes Biológicos	120
10.2-1	Fibra de Carbono Fiortafil	127
10.4-1	Tensões e Deformações Máximas de Gelatinas Originais e Rehidratadas	134
11.2-1	Velocidades do Motor, Tempos de Ejeção e os Tempos de Enchimento	153
11.2-2	Tempos de Ejeção e as Velocidades das Partículas no TAH	156
11.2-3	Tempo de Enchimento e Pré-carga (90 bpm)	156
11.2-4	Tempo de Enchimento e Pré-carga (150 bpm)	156
11.5-1	Resultados dos Testes de Durabilidade com o TAH	164
12.2-1	Espessura da Camada de Gelatina Após o Implante	170
12.3.3-3	Dados Monitorados Durante os Testes “In Vivo”	179
13.1.4-1	Permeabilidade a Gases	201

13.3.2-1 Características das Células Recarregáveis	213
13.3.2-2 Comparação entre os Tamanhos (12V e 20V)	213
13.3.2-3 Comparação entre os Desempenhos (NiCd e NiMH)	213
A5.2-1 Características Físicas dos Pacientes	
A5.2.2 Parâmetros da Parede Interna do Tórax	
A5.3-1 Medição Intratorácica	
A5.3-2 Medições com Corações Nativos Extraídos	
A5.3-3 Características dos Pacientes	
A5.3-4 Resumo dos Estudos Anatômicos com o Modelo de TAH em Humanos	
A5.4-1 Resultados de Estudos Anatômicos com o Modelo de TAH em Bezerros	
A.6.3-1 Reações dos Tecidos Vizinhos às Próteses Intratorácicas	

Nomenclatura

Superescritos

® = marca registrada

.....

Abreviações

A – Válvula aórtica

ALA – Alamina

AO – Aorta

AOP – Pressão Aórtica

AT – Limite Anaeróbico

Bi-VAD - Dispositivo de assistência bi-ventricular

bpm – Batimentos por Minuto

CA – Corrente Alternada

CBV – Volume Circulante de Sangue

CC - Corrente contínua

CPB - Circulação extracorpórea

ECG – Eletrocardiograma

ETO – Gás Óxido de Etileno

FR – Frequência Fixa

gel – Gelatina

GLY – Glicina

IND – Modo de Operação Independente

LA – Átrio esquerdo

LAP – Pressão Atrial Esquerda

LI – Entrada esquerda

LMA – Esquerdo mestre com ejeção alternada

LMA – Modo de Operação Esquerdo Mestre com Ejeção Alternada

LMS – Modo de Operação Esquerdo Mestre Sincronizado

LO – Saída esquerda

LVAD - Dispositivo de assistência ventricular esquerda

M – Válvula mitral

NMR – Ressonância magnética nuclear
P – Válvula pulmonar
PA – Artéria pulmonar
PAP – Pressão na Artéria Pulmonar
PMN – Polimorfonucleares
PVAD – Dispositivo de Assistência Ventricular Paracorpóreo
RA – Átrio direito
RAP – Pressão Atrial Direita
RES – Sistema Reticuloendotelial
RI – Entrada direita
RMA – Modo de Operação Direito Mestre com Ejeção Alternada
RMS – Modo de Operação Direito Mestre Sincronizado
RO – Saída direita
RTV – Vulcanização à Temperatura Ambiente
SEM – Microscopia de Varredura Eletrônica
T – Válvula tricúspide
TAH - Coração artificial total
TCA – Tempo de Coagulação Ativado
TETS – Sistema de Transmissão de Energia Transcutâneo
TETS – Sistema transmissor de energia transcutâneo
TP – Tempo de Protombina
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
VAD - Dispositivo de assistência ventricular
VR – Frequência Variável
VVD - Dispositivo de volume variável

.....

Siglas

ABIOMED – American Biomed, Inc.
BCM – Baylor College of Medicine
CCF – Cleveland Clinic Foundation
EUA – Estados Unidos da América
FDA – Food and Drug Administration
IDPC – Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia
INCOR – Instituto do Coração
NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute
NIH – National Institute of Health
TCI – Thermo CardioSystem, Inc.

.....

Letras Latinas

In Vivo – Testes experimentais em animais vivos

In Vitro – Testes laboratoriais com equipamento apropriado simulando condições reais

Resumo

ANDRADE, Aron José Pazin de, *Projeto, Protótipo e Testes "In Vitro" e "In Vivo" de um Novo Modelo de Coração Artificial Total (TAH) por Princípio Eletro-Mecânico de Funcionamento*, Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, 1998. 230 p. Tese de Doutorado.

Um novo modelo de coração artificial total (TAH) foi desenvolvido e testado. O acionamento Eletro-Mecânico foi escolhido para possibilitar que este dispositivo seja totalmente implantável. Foi desenvolvido um novo sistema de controle e de sensoriamento para o TAH. A tecnologia de biolização foi aperfeiçoada e aplicada pela primeira vez em um TAH Eletro-Mecânico. O TAH desenvolvido consiste em uma bomba de sangue pulsátil de corpo único, composta de duas câmaras de bombeamento. Possui um corpo central onde é acondicionado um motor de corrente contínua tipo sem escovas. O movimento de rotação do motor é transformado em deslocamento axial através de um atuador mecânico denominado parafuso de roletes. Com o deslocamento do parafuso de roletes é obtida ejeção alternada das câmaras de bombeamento em substituição à função de bombeamento cardíaco.

Foram realizados diversos testes de desempenho hidrodinâmico, de visualização do fluxo e testes de hemólise com o novo modelo de TAH e sistema de controle, utilizando um simulador do sistema circulatório humano. Nos testes "In Vitro", o TAH demonstrou um desempenho hidrodinâmico satisfatório, com um sistema de operação simples e eficiente, mantendo as pressões estáveis em diversas condições de funcionamento, e baixos índices hemolíticos para todas as velocidades do motor estudadas.

Foram, também, realizados testes "In Vivo", em bezerros, para demonstrar a compatibilidade anatômica do TAH, assim como, comprovar suas características hemodinâmicas e sua estabilidade no controle das pressões fisiológicas. Durante os testes "In Vivo" foram monitoradas diversas variáveis, tais como: frequência de batimento, velocidade e direção do motor (deslocamento dos diafragmas), pressões sangüíneas, ECG atrial, corrente e tensão elétrica, frequência respiratória, temperatura corpórea, exames periódicos de urina e sangue. O TAH funcionou sem qualquer falha elétrica ou mecânica. A situação hemodinâmica dos animais foi mantida estável, mantendo o débito cardíaco e as respectivas pressões em níveis fisiológicos. Os resultados satisfatórios, obtidos nestes experimentos, se devem a uma aplicação coerente dos conhecimentos multidisciplinares necessários nesta nova tecnologia.

Palavras Chave: Coração Artificial, Órgãos Artificiais, Biocompatibilidade, Hemodinâmica.

Abstract

ANDRADE, Aron José Pazin, *Development, Prototype and "In Vitro" and "In Vivo" Tests of a New Model of a Electromechanical Total Artificial Heart (TAH)*, Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, 1997. 230 p. Thesis (Doutorado)

Currently, several designs for pulsatile ventricular assist device (VAD) are being developed. Most VADs are not implantable in the thoracic cavity due to their size limitation. A total artificial heart (TAH) has been developed and tested. The TAH is a one-piece unit with left and right pumping chambers and diaphragms sandwiching a centerpiece with an actuator assembly. The driving component of the TAH is an electromechanical actuator that consists of a DC brushless motor and a planetary roller screw. The support-plate connected to the roller screw pushes the pusher-plates and the diaphragms to pump the blood from both the right and left pumping chambers alternatively. Hall effect sensors detect the position of the support-plate and left pusher-plate, and send signals to the controller to properly regulate the rotation of the motor. This electromechanically driven pusher plate type TAH is controlled based upon Frank-Starling's law. The TAH regulates the blood flow which the body requires through the change of the preload. The ejection phase starts when a Hall effect magnetic sensor detects the complete filling of the left ventricle. Therefore, the TAH pulse rate depends on the left chamber filling time that is dictated by the left preload.

This TAH successfully underwent hydrodynamic and hemolysis studies and two acute animal implantations. The TAH sufficiently compensates the preload changes caused by the respiration, and maintains the outflow and output pressure stable. No malfunction of the controller or actuator was detected throughout the tests.

Key Words

- Artificial Heart, Artificial Organs, Biocompatibility, Hemodynamic

Capítulo 1

Introdução

1.1 Coração Artificial

O coração artificial total (TAH) é um dispositivo eletro-mecânico totalmente implantável que teve seu desenvolvimento no início custeado através de fundos próprios do “Baylor College of Medicine” (BCM), Houston, Texas, EUA, e posteriormente financiado por um programa do “National Heart, Lung and Blood Institute” (NHLBI) dos EUA, concedido para a “American BioMed Inc.” (ABIOMED), em Woodland, Texas, EUA. Esse novo sistema de TAH foi idealizado através da seleção e combinação das melhores e mais confiáveis características encontradas nos quatro programas de TAH financiados pelo NHLBI, nos EUA. São eles: “Cleveland Clinic Foundation” (CCF), Universidade do Estado da Pensilvânia (Penn State), Universidade de Utah e ABIOMED. Diversos componentes disponíveis comercialmente com um desempenho e vida útil já comprovados foram utilizados nesse sistema TAH Eletro-Mecânico totalmente implantável.

A maioria dos componentes e sub-sistemas que compõem o TAH são também adaptáveis a um Dispositivo de Assistência Ventricular (VAD).

Os protótipos experimentais provaram ser confiáveis e eficazes, e pequenos o bastante para serem implantados na cavidade torácica de pacientes humanos de médio porte.

As Figuras 1.1-1 e -2 ilustram respectivamente, a configuração proposta ao sistema e seu posicionamento anatômico em pacientes humanos.

O sistema TAH é composto de 3 módulos ou sub-sistemas implantáveis:

1) A unidade de bombeamento (Sub-Sistema TAH) é composta de: duas câmaras de bombeamento de sangue com placas propulsoras e diafragmas, o atuador mecânico que movimenta os diafragmas, e o conversor de energia composto por motor elétrico de corrente contínua (CC), sem escovas.

2) O dispositivo de volume variável (Sub-Sistema Câmara de Complacência) previne sucção ou aumento da pressão no espaço entre os diafragmas, esquerdo e direito, das câmaras de bombeamento de sangue. Estas variações nas pressões podem ocorrer devido a diferenças na velocidade de enchimento e de ejeção das duas câmaras.

3) O terceiro módulo (Sub-Sistema Elétrico) é formado por todos os componentes elétricos implantáveis do TAH. Esses componentes elétricos são inter-conectados por cabos de ligação hermeticamente selados. Esta tecnologia tem sido aperfeiçoada nos últimos 10 anos com a ajuda da "Teledyne Micro-Electronics Inc.", EUA.

O Sistema de Transmissão Transcutâneo de Energia (TETS) transmite energia elétrica de uma bobina primária externa para uma bobina secundária implantada subcutaneamente. Este sistema é baseado no sistema da "Thermo CardioSystems Inc." (TCI), EUA, em desenvolvimento há 5 anos, financiado pelo NHLBI.

A bateria interna implantada subcutaneamente armazena energia para permitir no mínimo 30 minutos de operação sem a utilização da bobina primária do TETS.

No presente projeto, todos os componentes do sistema de controle do Sub-Sistema TAH foram melhorados e demonstraram desempenhos satisfatórios nos testes realizados.

O Sistema TAH proposto é acionado com modo de operação “esquerdo mestre com ejeção alternada” (LMA). A frequência de batimento cardíaco é função direta da velocidade de enchimento do ventrículo esquerdo. Se as informações necessárias não chegarem de forma apropriada ao controlador eletrônico do TAH, este assume um valor fixo para a frequência cardíaca e o débito cardíaco é controlado simplesmente pelo volume de retorno venoso que chega em sua cavidade.

O sistema está configurado para evitar sucção ou pressões negativas durante as fases de enchimento dos ventrículos. O deslocamento das placas propulsoras é guiado por um furo existente no centro do parafuso de roletes do acionador para evitar desalinhamento ou inclinação do diafragma e para propiciar fluxo uniforme através da bomba. Estas placas não são fixadas ao acionador, desta forma, o TAH está livre para responder às diferenças de fluxo existentes entre os ventrículos esquerdo e direito.

O sistema de controle obtém as informações necessárias através de sensores de posicionamento do parafuso de roletes e do diafragma esquerdo. O controle é intrínseco ao projeto, não havendo necessidade de transdutores de pressão ou fluxo. O algoritmo de controle é baseado em sinais digitais de sensores magnéticos de efeito Hall. Se o retorno venoso aumenta, o enchimento esquerdo ocorre simultaneamente com a ejeção direita, e a frequência de batimento aumentará. Se o retorno venoso diminuir, o enchimento esquerdo se completará algum tempo após a ejeção direita, diminuindo a frequência de batimento. O ciclo cardíaco é dividido entre os dois ventrículos, com o tempo de enchimento de um ventrículo sendo o de ejeção do outro.

As bombas de sangue utilizadas no TAH são versáteis com suas superfícies biolizadas (Capítulo 9). As partes internas das bombas possuem uma cobertura hidrofílica de proteína fixada com glutaraldeído, lisa e sem fendas, ao invés das superfícies plásticas comuns em outras bombas sanguíneas. Foram usadas próteses valvares cardíacas biológicas, tendo demonstrado excelente desempenho, com baixos índices de hemólise, e grande segurança, evitando a possibilidade de causar uma falha súbita e catastrófica. Devido às superfícies biolizadas e às válvulas biológicas, o TAH não necessita de terapias anti-coagulantes. Incidentes tromboembólicos, infecções e calcificações foram muito raros (Capítulo 10).

As bombas do TAH proposto foram dimensionadas para proporcionar 8L/min com uma pressão de entrada menor que 10 mm Hg. Para o restante do sistema, ou seja, a câmara de complacência, bateria interna, transmissor transcutâneo e componentes de apoio externo, serão usados sub-sistemas já projetados e testados em pesquisas passadas.

1.2 Importância do Coração Artificial para o Brasil

Indiscutivelmente, o Brasil é considerado um país que acompanha o estado da arte da cardiologia como um todo e em particular da cirurgia cardíaca. É o quarto país na classificação mundial em volume de cirurgias cardíacas, com índices de mortalidade compatíveis com os do primeiro mundo.

Um dos fatores que contribuiu muito para o desenvolvimento brasileiro nesta área, foi a criação de centros de pesquisas como o Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia (IDPC) e o Instituto do Coração (INCOR). Estes centros proporcionaram, através da integração da Medicina com a Bioengenharia, o desenvolvimento de diversos equipamentos, dispositivos e produtos nacionais com grande atualização tecnológica, comparáveis, na maioria das vezes, com os mais usados nos principais centros médicos do mundo. Esta geração de tecnologia própria, sempre presente na cardiologia brasileira, proporcionou a formação de profissionais altamente capacitados, criando novos grupos de pesquisa, equipes de cirurgia cardíaca e empresas de produção de equipamentos.

Hoje, pode-se afirmar que todos equipamentos e materiais descartáveis necessários em uma cirurgia cardíaca estão disponíveis no mercado brasileiro com tecnologia nacional.

Com relação a sistemas de assistência ventricular, já foram realizadas, no Brasil, pesquisas que levaram ao desenvolvimento de alguns protótipos. No entanto, não existem produtos comercialmente disponíveis na área de assistência ventricular e coração artificial com tecnologia nacional. Desta forma, se torna importante que estas linhas de pesquisa sejam incentivadas ou

implementadas no Brasil. A atualização da tecnologia e a formação de recursos humanos darão continuidade ao bom desempenho brasileiro nesta área, evitando grande defasagem tecnológica em relação aos países desenvolvidos, que logo se tornaria difícil ou impossível de se reverter.

O objetivo deste trabalho foi estudar e desenvolver equipamentos, procedimentos e técnicas cirúrgicas para assistência ou substituição à circulação sanguínea, em pacientes cardíacos em estado avançado da doença, que necessitam de suporte circulatório como assistência univentricular ou biventricular prolongada, como ponte para transplante ou coração artificial totalmente implantável.

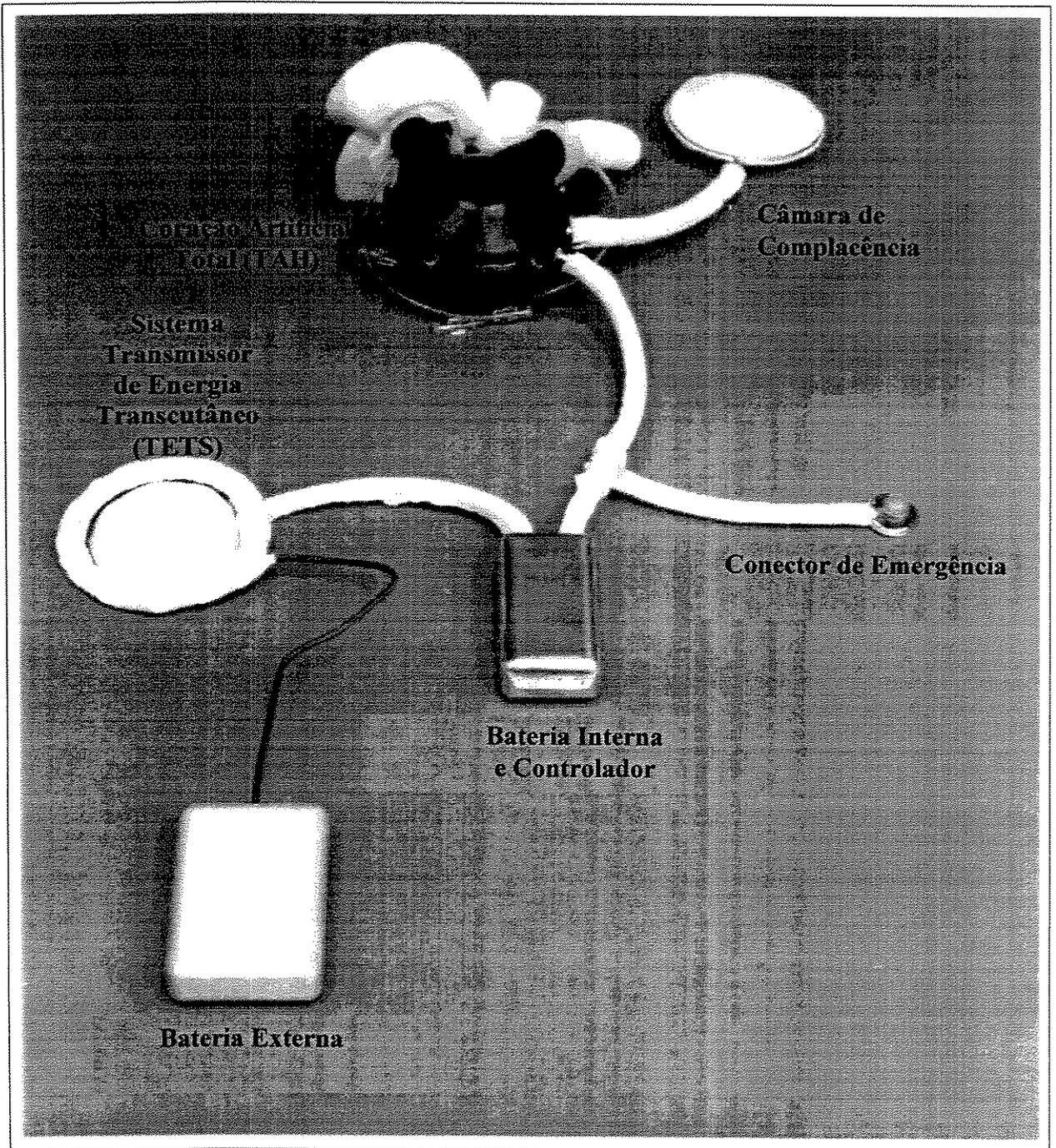


Figura 1.1-1 Sistema Coração Artificial Total (TAH) Eletro-Mecânico.

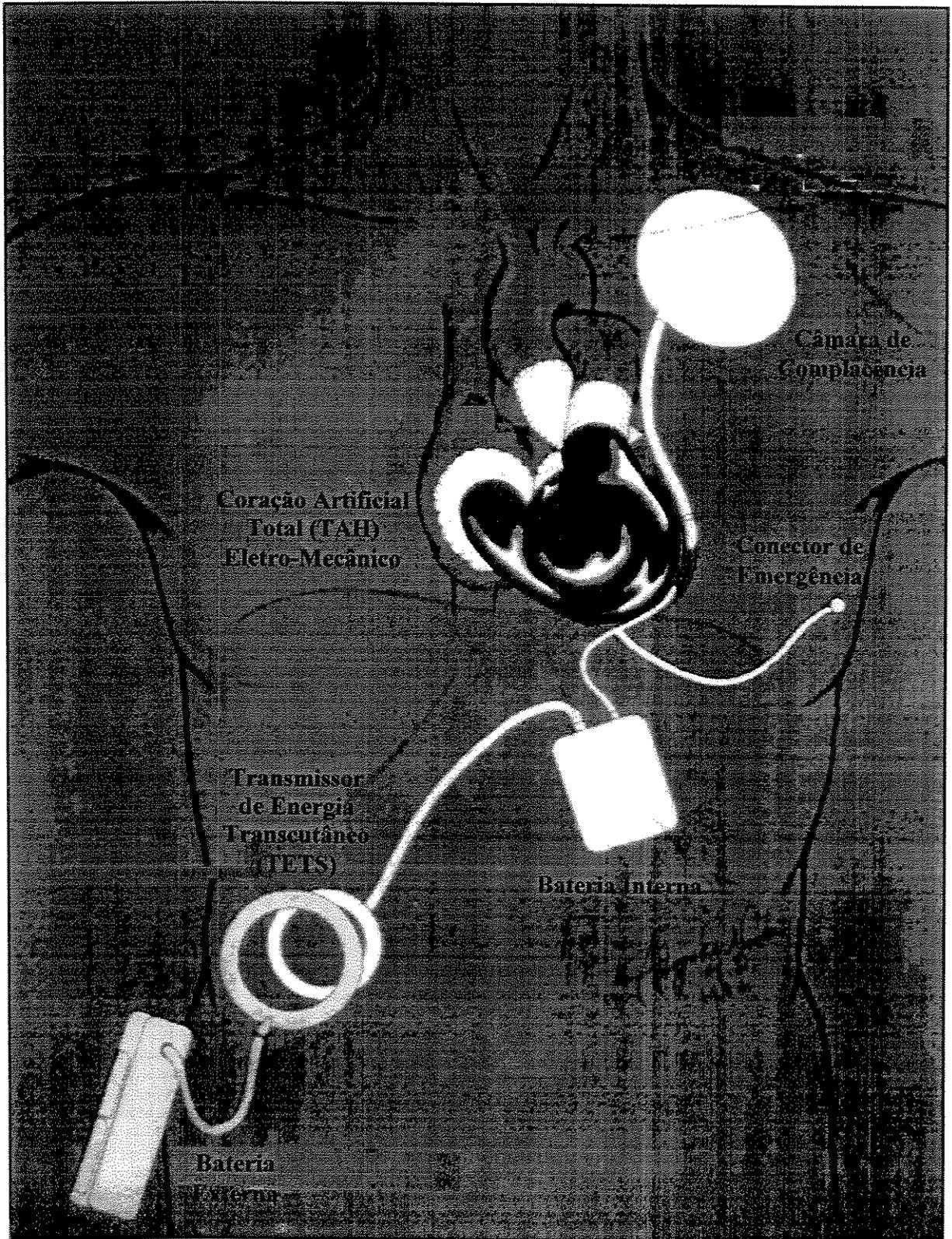


Figura 1.1-2 Posicionamento Anatômico do Sistema TAH

Capítulo 2

Revisão da Literatura

2.1 O Surgimento da Primeira Bomba de Sangue

Em 1934, o Dr. Michael DeBakey trabalhando como médico no Departamento de Cirurgia da Escola de Medicina da Universidade de Tulane, em New Orleans, EUA, desenvolveu e apresentou a primeira bomba sangüínea. Foi uma idéia muito simples e que posteriormente ficou muito famosa, conhecida como Bomba de Roletes. Ele definiu a Bomba de Roletes como uma bomba de sangue de fluxo contínuo para transfusão, utilizando o princípio conhecido como "tubo de ordenhar".

O Dr. DeBakey descreveu todos os componentes mecânicos da bomba numerados na Figura 2.1-1. Resumidamente, ele descreveu a bomba como uma base de secção circular (2) com uma projeção angulada, na sua periferia, em forma de encosto (4) de aproximadamente 180°. O tubo de borracha (12) foi feito de um material descrito como uma "borracha de látex pura" e semitransparente, tendo um diâmetro interno de 1/8". Com a manivela (16) girando no sentido horário e os cilindros (22) e (24) comprimindo sucessivamente o tubo de borracha, era produzido um efeito de "ordenha", forçando o sangue contido no tubo, a se deslocar no sentido horário.

Antes da utilização do dispositivo, o tubo era esterilizado pelo bombeamento de um líquido estéril derivado do petróleo, imergindo a extremidade de entrada num recipiente com este líquido e girando a manivela no sentido horário. Depois, imergindo essa mesma extremidade do

tubo num recipiente com solução salina estéril, o líquido derivado do petróleo era lavado, deixando o tubo cheio de solução salina e tendo uma cobertura inerte de óleo mineral.

As incisões venosas eram então executadas e o dispositivo era conectado nas respectivas agulhas do doador e do receptor e, logo em seguida, a transfusão começava ao se girar a manivela no sentido horário. Cada volta completa fornecia 2 ml de sangue, de forma que para uma transfusão de 500 ml de sangue, eram contadas 250 voltas.

Ele comentou que a segurança e eficiência do instrumento foi primeiramente comprovada experimentalmente com animais e, depois, o equipamento foi colocado em uso clínico no Serviço de Cirurgia de Tulane no Hospital Charity. Naquela ocasião, foram feitas 100 transfusões em pacientes, variando de pequenas transfusões de 250 ml até 850 ml de uma só vez. Em todos os casos a transfusão foi completada num espaço de tempo muito curto com uma média de aproximadamente 3 minutos para a transferência real de 500 ml de sangue. De acordo com o Dr. DeBakey, as vantagens do instrumento eram:

- A montagem do instrumento consiste apenas na colocação segura do tubo no lugar apropriado;
- A limpeza do instrumento consiste, meramente, na limpeza do tubo e das agulhas;
- A operação é extremamente simples, bastando girar a manivela;
- O circuito onde circula o sangue é curto, sendo apenas do comprimento do tubo, cerca de 18", o fluxo de sangue é constante e ele permanece fora do corpo por um pequeno período, fatores que provocam um baixo risco de coagulação;
- Não há rompimento das células vermelhas por válvulas ou seringas, o fluxo de sangue é contínuo através de um tubo de calibre constante;
- As únicas peças do instrumento que necessitam ser esterilizadas são os tubos e as agulhas;
- O instrumento pode ser fabricado a um custo muito baixo e a manutenção é muito simples, uma vez que a única peça a ser substituída é o tubo de borracha.

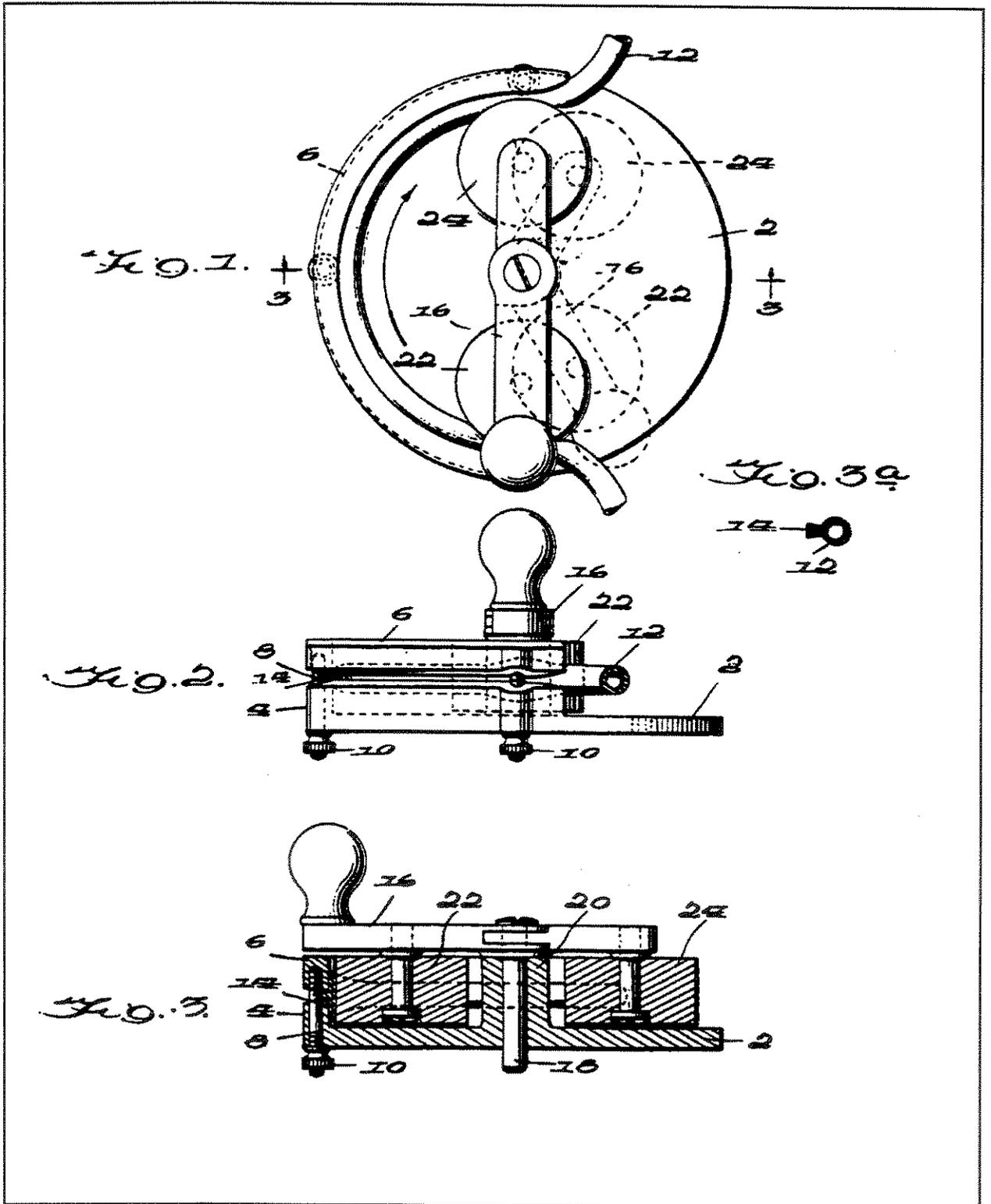


Figura 2.1-1 Bomba de sangue desenvolvida pelo Dr. DeBakey em 1934.

2.2 Conceito de Circulação Extracorpórea

O conceito de circulação de sangue realizada por um equipamento de bombeamento, têm origem registrada em trabalhos de LeGallois (1812). No entanto, a primeira aplicação deste conceito foi desenvolvida por DeBakey (1934), na Universidade de Tulane, New Orleans, EUA, conhecida atualmente como bomba peristáltica ou bomba de roletes.

Em 1953, Gibbon (1954) e seu grupo realizaram a primeira circulação extracorpórea, liderando o desenvolvimento das cirurgias de coração aberto. Seu equipamento consistia de uma bomba e um oxigenador de sangue, permitindo a manutenção do fluxo e da troca de gases sanguíneos durante a cirurgia, enquanto o coração e os pulmões eram mantidos fora da circulação. Em 1961, Dennis e colegas (1979) inseriram uma cânula no ventrículo esquerdo para circulação sanguínea extracorpórea, que retornava à artéria femural, técnica utilizada até os dias de hoje em cirurgias cardíacas. Ainda em 1961, Liotta (1963) realizou o primeiro implante clínico de um dispositivo de assistência ventricular pulsátil. Com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e o desenvolvimento da tecnologia mecânica e eletrônica, esforços foram realizados na tentativa de substituir totalmente o coração natural. Os precursores dos estudos relacionados a coração artificial foram Coolley e Liotta (1969) que em 1969 implantaram o primeiro coração artificial total. O primeiro sucesso comprovado no implante de coração artificial total foi obtido pelo grupo do Dr. Kolff em 1983, na Universidade de Utah, publicado por DeVries (1984). Embora o paciente tenha ficado conectado a um grande console externo e seu comportamento clínico tenha sido instável, o suporte circulatório foi mantido por 112 dias. Este fato incentivou e estimulou os pesquisadores que atuavam na área, gerando maior dedicação às pesquisas do coração artificial.

Apesar da evolução das técnicas de tratamento clínico do infarto do miocárdio, da arteroesclerose e hipertensão, ainda são registradas uma enorme quantidade de mortes súbitas por problemas cardíacos. Só nos EUA, mais de 600.000 mortes súbitas ocorrem anualmente, segundo a “National Center for Health Statistics (1984). A última revisão do trabalho da “Agency of Health Care Policy Research” (1995), de outubro de 1995, mostra que 13,5 milhões de americanos sofrem de doenças coronarianas, sendo que 600.000 por ano sofrem cirurgia cardíaca

ou angioplastia, enquanto se realizam 2000 transplantes anualmente. Existem 35.000 pacientes só nos EUA, em fila de espera para transplante cardíaco, sendo, esta população, alvo para se implantar uma bomba de assistência ventricular ou um coração artificial para dar suporte à vida, até que seja possível a realização do esperado transplante cardíaco.

No Brasil, o serviço de cirurgia cardíaca surgiu na década de 50, com a criação de algumas instituições, com por exemplo: o Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia (IDPC) e o Instituto do Coração (INCOR).

Nestas últimas décadas, estas duas instituições lideraram o desenvolvimento da Cardiologia no Brasil. No campo da cirurgia cardíaca, foram criadas pesquisas de ponta em Cirurgia Experimental e Bioengenharia com o objetivo de dar suporte ao trabalho de formação de cirurgiões, desenvolvimento e treinamento de novas técnicas cirúrgicas e criação e produção de equipamentos e dispositivos para auxílio ao ato cirúrgico e ao suporte à vida.

Citando mais especificamente o Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia, em 1962, foi desenvolvida uma máquina de circulação extracorpórea por princípio peristáltico, assim como outros dispositivos de auxílio à cirurgia. Além desta experiência em circulação extracorpórea, desde 1970, se realiza estudos relacionados com coração artificial. É importante salientar que a primeira tese desenvolvida no Brasil sobre coração artificial, tem origem no Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia e foi defendida no Instituto Tecnológico da Aeronáutica (ITA), por Borges (1975) com o apoio do Dr. Adib Jatene. Este trabalho incluiu em experimento “In Vivo” em bezerro para avaliação do protótipo do coração desenvolvido naquela época.

Atualmente, estão sendo realizados, no Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia, estudos e ensaios das técnicas de circulação sanguínea com um protótipo de bomba centrífuga de projeto próprio (Andrade, 1996), assim como o desenvolvimento e o aperfeiçoamento do coração artificial em colaboração com o “Baylor College of Medicine” Houston, Texas, EUA (Ohashi, 1997), cujas atividades serão descritas nos próximos capítulos.

2.3 Aplicações Clínicas das Bombas de Sangue

Existem diferentes aplicações clínicas para os diversos tipos de equipamentos de bombeamento de sangue desenvolvidos ou em desenvolvimento nas principais instituições de pesquisa do mundo. Estas aplicações podem ser classificadas como:

1. Assistência Ventricular no Pré-Operatório: o equipamento é utilizado para manter as condições de pressão e fluxo sanguíneo em níveis fisiológicos. É utilizado para que o paciente seja mantido vivo até que seja realizada a cirurgia cardíaca corretiva. O equipamento deve ser de fácil implantação, deve ficar externo ao paciente, conectado através de cateteres e sem a necessidade de um ato cirúrgico torácico;
2. Circulação Extracorpórea: o equipamento é utilizado apenas durante o ato cirúrgico, devido à necessidade de substituição momentânea das funções do coração e dos pulmões. O equipamento realiza o bombeamento de sangue através de circuitos extracorpóreos, como os tubos plásticos, reservatórios, filtros e dispositivo de oxigenação, fazendo o sangue retornar ao paciente com pressão e fluxo suficiente para manter seus órgãos vivos e em funcionamento;
3. Assistência Ventricular no Pós-Operatório: após a cirurgia cardíaca pode haver a necessidade de um equipamento que auxilie a função cardíaca facilitando a recuperação do coração;
4. Assistência Ventricular como Ponte para Transplante Cardíaco: em casos em que o paciente necessita imediatamente de um transplante cardíaco, porém não há nenhum doador disponível. O equipamento mantém o paciente vivo, por um período indeterminado, até a obtenção de um órgão para o transplante;
5. Coração Artificial Total: o equipamento deve substituir completamente o coração do paciente, que é retirado definitivamente do paciente. Este paciente também continua como candidato a um transplante cardíaco.

2.4 Estado da Arte

2.4.1 Assistência Ventricular Esquerda

Estes sistemas são utilizados em caso de falha da função ventricular esquerda nas fases pré e pós-operatórias. As exigências do projeto são menos rigorosas para estes equipamentos quando comparadas a bombas de sangue de uso prolongado. Um fluxo de 3 a 5 L/min é geralmente suficiente e a recuperação da função ventricular esquerda ocorre dentro de 3 a 7 dias (Koffsky, 1978; Pierce, 1981; Damm, 1994). O exemplo mais simples deste tipo de dispositivo é a bomba de roletes com canulação através do átrio esquerdo (Koffsky, 1978) ou através do ápice ventricular (Peters, 1978) para a aorta ou artéria femoral. Atualmente, as bombas centrífugas substituíram as bombas de roletes para esta aplicação, tendo como principais vantagens, a diminuição do trauma causado às células do sangue durante o bombeamento, principalmente a hemólise, maior simplicidade de operação e menores riscos de embolismo por bolhas de ar e partículas (Nishida, 1993; Killen, 1991). Estão disponíveis no mercado alguns tipos de bombas centrífugas, destacando-se, por ser a mais utilizada atualmente no mundo, a Biopump[®] (Medtronic, Eden Prairie, MN, EUA) (Figura 2.4.1-1) (Lynch, 1978). Pode-se citar também, a Capiiox[®] (Terumo, Japão) (Figura 2.4.1-2) (Kijima, 1993) ou a Sarns[®] (3M, St. Paul, MN, EUA) (Joyce, 1990). Entretanto, grupos das principais instituições de pesquisas do mundo estão se empenhando no aperfeiçoamento deste tipo de bomba de sangue, visando a melhoria de algumas de suas características como a durabilidade, desempenho, menores dimensões, trombogenicidade, como também, a diminuição da hemólise para algumas aplicações onde é exigida uma maior pressão na linha arterial (Takami, 1996; Nakazawa, 1997). No Brasil, pode-se citar como exemplo de bomba centrífuga em fase final de desenvolvimento, a Bomba de Fuso (Andrade, 1997) (Figura 2.4.1-3).

2.4.2 Assistência Ventricular Esquerda Prolongada

A Assistência Ventricular Esquerda Prolongada requer a solução de problemas mais complexos inerentes à substituição das funções cardíacas esquerdas. O consumo de energia

elétrica de uma bomba de assistência esquerda é maior, pois a energia hidráulica gerada pelo ventrículo esquerdo excede em muito a do direito, assim como a ocorrência de regurgitação das válvulas aórtica e mitral é maior do que das válvulas tricúspide e pulmonar, devido aos maiores gradientes de pressão encontrados nas válvulas do ventrículo esquerdo. O equipamento deve ser capaz de bombear até 10 L/min de sangue contra uma pressão arterial média de 120 mm Hg, com uma pressão atrial esquerda média de 15 mm Hg. A bomba deve responder às variações das pressões atriais esquerdas com mudanças no débito cardíaco de forma semelhante à resposta descrita por Starling para um ventrículo esquerdo sadio (Sarnoff, 1954). Além disso, o equipamento deve ter a capacidade de responder às solicitações fisiológicas do exercício físico, com uma auto-regulação para fornecer o fluxo de sangue necessário frente ao aumento do metabolismo do organismo. A bomba deve ser, também, durável, e capaz de trabalhar em uma grande faixa de variação de pressão e volume sistólico, ter dimensões compatíveis com a caixa torácica ou abdome e não deve causar danos excessivos aos componentes sanguíneos (Lioi, 1981). Atualmente, para este tipo de aplicação, o dispositivo pulsátil de assistência ventricular mais utilizado é conhecido como Novacor[®] (Baxter Health Care Co., Oakland, CA, EUA) (Figura 2.4.2-1). Este dispositivo utiliza, como mecanismo atuador, um sistema eletromagnético que comprime uma câmara flexível. Funcionando como um ventrículo artificial, o Novacor[®] gera um fluxo pulsátil de até 8 L/min. Na entrada e na saída desta câmara são conectadas duas válvulas cardíacas artificiais de disco basculante (Viganó, 1996; Arabia, 1996). Em 1993, foi desenvolvida uma unidade de controle portátil com baterias recarregáveis. Esta unidade portátil foi acondicionada em uma bolsa ficando pendurada externamente ao paciente, isto possibilitou uma maior mobilidade aos pacientes usuários do Novacor[®]. Atualmente, foram criados protocolos em que alguns pacientes podem ir para casa, enquanto aguardam por um doador (Portner, 1995).

Ainda como exemplo de ventrículo artificial pulsátil, pode-se citar o Heartmate[®] (Thermo CardioSystem Inc. (TCI), Woburn, MA, EUA). O equipamento de assistência ventricular Heartmate[®] bombeia o sangue através da movimentação, por princípio pneumático, de um diafragma flexível de poliuretano. A cânula de entrada do dispositivo é anastomizada ao ápice do ventrículo esquerdo e a cânula de saída à aorta. O fluxo unidirecional é obtido pela utilização de duas próteses valvulares porcinas, sendo uma colocada na saída e outra na entrada da câmara de

bombeamento. O tubo de acionamento pneumático atravessa a pele do paciente e é conectado ao console externo, sendo capaz de gerar um fluxo de até 8 L/min. O Heartmate® foi o primeiro dispositivo de assistência ventricular aprovado pelo órgão competente nos EUA, o FDA (Food and Drug Administration), como ponte para transplante cardíaco (Arabia, 1996).

Outro tipo de equipamento de assistência ventricular prolongada, conhecido como bomba de sangue axial, está sendo atualmente muito estudado por diversos centros de pesquisa. Este dispositivo não pulsátil bombeia o sangue através da rotação de um fuso dentro de um tubo de diâmetro entre 10 e 15 mm. A rotação do fuso (rotor) é conseguida por indução eletromagnética através de um sistema de bobinas fixado externamente ao tubo (indutor). Este conjunto é implantado em paralelo ao coração do paciente, entre o ápice do ventrículo esquerdo e a aorta, diminuindo a pressão intraventricular esquerda e aumentando a aórtica. São descritas como principais vantagens das bombas axiais suas dimensões reduzidas, a não necessidade de instalação de válvulas cardíacas artificiais, fácil operação e baixos índices hemolíticos (Kawahito, 1997; Butler, 1997; Anai, 1996) (Figura 2.4.2-2).

2.4.3 Suporte Biventricular como Ponte para Transplante e Coração Artificial

Atualmente, o transplante cardíaco é reconhecido como sendo a melhor terapia em casos terminais de doenças cardíacas graves. Todavia, devido às dificuldades encontradas no sistema de captação de órgãos, aproximadamente 30% dos potenciais candidatos a receberem um transplante cardíaco morrem nos EUA enquanto esperam por um doador (Kaye, 1993). Esta discrepância entre possíveis receptores e doadores disponíveis gera uma grande necessidade de dispositivos de assistência circulatória para suporte cardíaco. A assistência circulatória mecânica foi usada inicialmente em falência cardíaca no pós-operatório, porém mais recentemente, este tipo de equipamento tem sido usado para suporte cardíaco (ponte para transplante), até que um doador de coração se torne disponível para a realização do transplante (Lick, 1993). O primeiro uso clínico de um coração artificial como ponte para transplante foi realizado em 1969 por Cooley (1969), quando ele implantou um dispositivo para suportar o paciente por 64 horas até que um doador cardíaco se tornasse disponível para o transplante.

O uso do coração artificial total como dispositivo permanente foi iniciado por DeVries em 1983 (1984), quando ele implantou o coração artificial Jarvik-7 em um paciente que sobreviveu 112 dias. O primeiro uso com sucesso do coração de Jarvik, como ponte para transplante foi realizado por Copeland em 1985 (1986). A seleção do paciente é provavelmente o fator mais importante no sucesso da assistência circulatória mecânica. Experiências anteriores com uso de dispositivos de assistência ventricular no pós-operatório para recuperação cardíaca mostrou que pacientes com menos de 60 anos têm uma taxa de sobrevivência em um ano de até 31%, pacientes com mais de 60 anos apresentam uma taxa de 12% e com mais de 70 anos 6% (Arabia, 1996). A necessidade do suporte biventricular versus o univentricular deve ser avaliada com antecedência. Em geral, pacientes que necessitam de ponte para transplante requerem assistência biventricular, todavia, em casos onde se apresentam pressão arterial direita baixa, resistência vascular pulmonar normal e sem arritmia ventricular, podem ser beneficiados apenas pelo suporte ventricular esquerdo. Aproximadamente 20% dos pacientes que recebem apenas o suporte ventricular esquerdo acabam necessitando também do suporte direito (Pennington, 1991). Como exemplo de dispositivo biventricular pode-se citar o Thoratec® (Berkeley, CA, EUA). Consiste de um prótese ventricular paracorpórea movida pneumaticamente que tem sido utilizada com sucesso como ponte para transplante (Hill, 1995). O débito cardíaco de cada ventrículo paracorpóreo é de 65 ml sendo capaz de bombear um fluxo de até 6,5 L/min. O Thoratec® é paracorpóreo e pode ser instalado como um dispositivo de assistência ventricular esquerda ou assistência biventricular, quando instalados dois dispositivos em paralelo.

Quando se trata de um coração artificial total, as dificuldades e responsabilidades são maiores, porque o equipamento deve fornecer um suporte completo à circulação sangüínea por requerer a retirada do coração natural do paciente. Atualmente, diversos corações artificiais totais estão em desenvolvimento nas principais universidades e centros de pesquisas do mundo. Dentre estes, pode-se citar alguns que se encontram em fase de avaliação clínica ou experimental, como exemplo: o CardioWest C-70 TAH, mais conhecido como Jarvik-70, Utah Electro-Hydraulic TAH, o Cleveland Clinic-Nimbus TAH e o Baylor TAH. O CardioWest é um coração artificial movido pneumaticamente com seus ventrículos artificiais confeccionados em poliuretano, onde quatro válvulas mecânicas (Medtronic Inc., Mineápolis, MN, EUA) possibilitam um fluxo

unidirecional. Em cada ventrículo, o sangue é separado do ar por um diafragma com quatro camadas de poliuretano. Na sístole o ar comprimido impulsiona o diafragma, ejetando o sangue para fora do ventrículo artificial. Este equipamento pode proporcionar um fluxo máximo de 15 L/min, porém normalmente é utilizado um fluxo de 6 a 8 L/min (Arabia, 1996). O Utah-EHTAH é um coração artificial Eletro-Hidráulico desenvolvido na Universidade de Utha, EUA, pelo grupo do Dr. Olsen que, atualmente, se encontrando em fase de avaliação clínica. Este equipamento possui dois ventrículos artificiais, cada ventrículo possui uma câmara de sangue e uma antecâmara contendo óleo. As câmaras e as antecâmaras são separadas por diafragmas. Uma bomba axial de alta rotação é utilizada para bombear óleo de uma antecâmara para a outra, movendo os diafragmas e ejetando o sangue dos ventrículos de forma alternada. Esta bomba axial é utilizada um motor de corrente contínua sem escovas que reverte seu sentido de rotação para a ejeção alternada dos ventrículos direito e esquerdo. O fluxo máximo é de 9,7 L/min a uma frequência de 120 batimentos por minuto (bpm) (Chiang, 1994; Tsumi, 1993).

O Cleveland Clinic-Nimbus TAH é um coração artificial que, embora com diferenças no projeto, utiliza o mesmo princípio de funcionamento Eletro-Hidráulico do Utah-EHTAH. Estudos "In Vivo" em bezerros mostraram que o fluxo de sangue variou em 4,5 e 9 L/min, para pressões atriais esquerdas de 4 a 13 mm Hg e direitas de 2 a 13 mm Hg (Rintoul, 1993).

O Baylor TAH utiliza o princípio Eletro-Mecânico para impulsionamento alternado dos diafragmas direito e esquerdo (Ohashi, 1997). Através de um convênio entre o "Baylor College of Medicine" (BCM) e o Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia (IDPC), este coração artificial terá seu desenvolvimento e aperfeiçoamento continuado no departamento de Bioengenharia do IDPC. Este equipamento será descrito mais detalhadamente no Capítulo 14.

Mesmo que todos estes equipamentos estejam sendo desenvolvidos para uma substituição total e permanente das funções cardíacas, a aplicação principal dos corações artificiais é como ponte temporária para transplante de coração. Entre 1984 e 1996, um total de 1286 equipamentos de assistência ventricular foram implantados como ponte para transplante, no mundo, e, além destes, outros 234 corações artificiais foram implantados, também como ponte para transplante (Arabia, 1996).

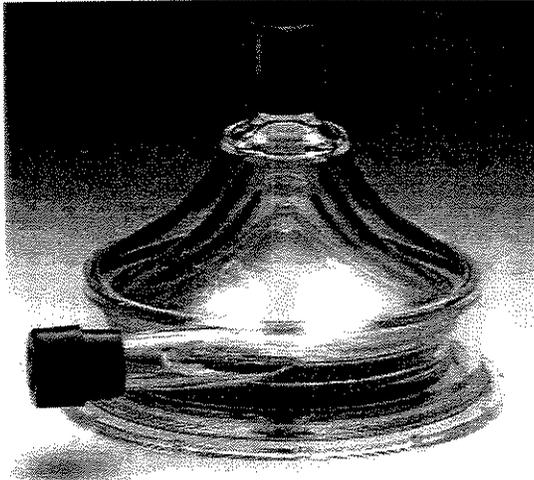


Figura 2.4.1-1 Bomba centrífuga BioPump®.

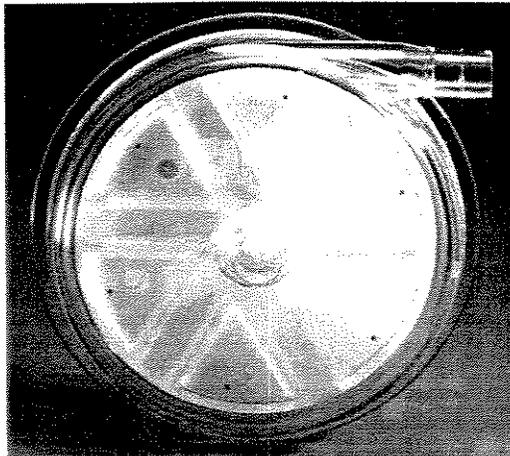


Figura 2.4.1-2 Bomba centrífuga Capiox®.

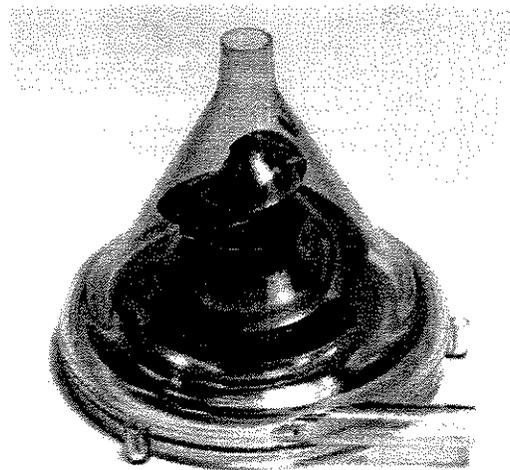
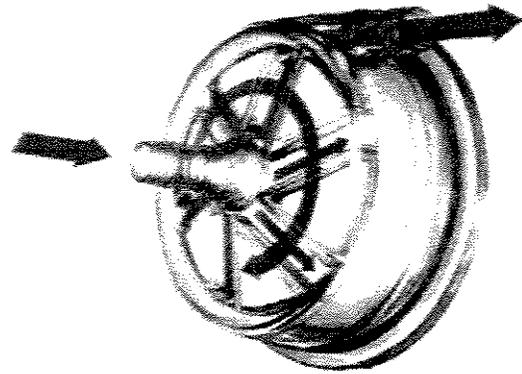


Figura 2.4.1-3 Bomba de Fuso.

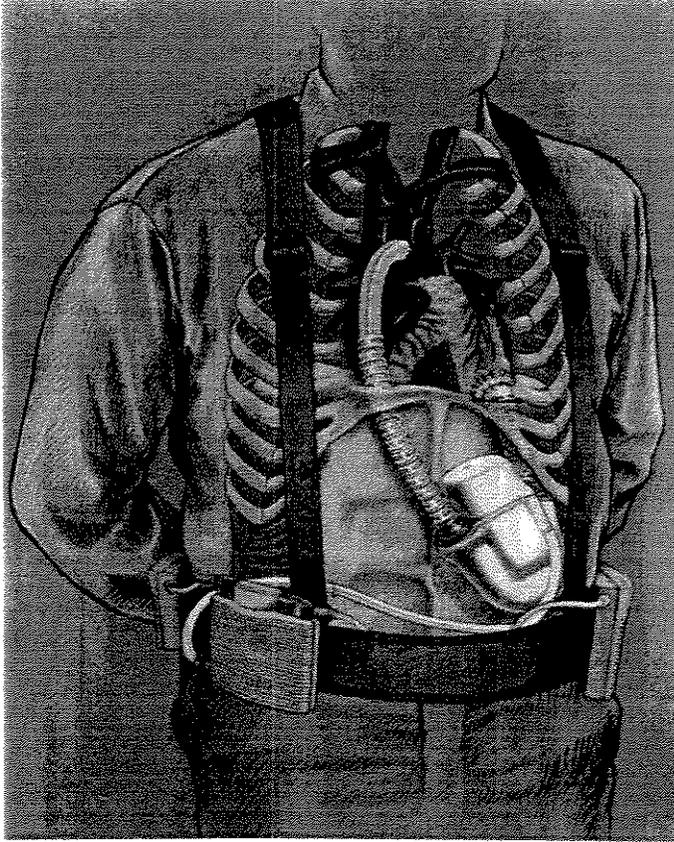


Figura 2.4.2-1 Novacor® .

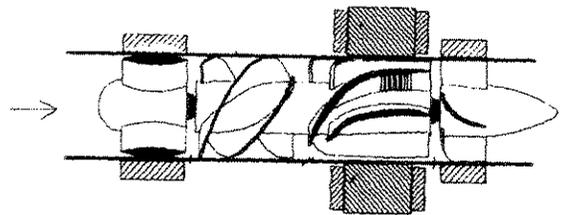
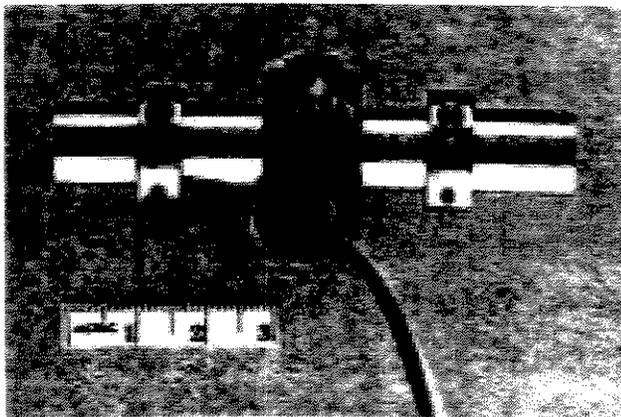


Figura 2.4.2-2 Bomba Axial “DeBakey/NASA Pump”.

Capítulo 3

Características Gerais do Sistema TAH e Sub-Sistemas

O dispositivo de reposição cardíaca totalmente implantável discutido nesta tese é designado por Sistema TAH. O principal componente do sistema proposto é o Sub-Sistema TAH Eletro-Mecânico, composto pelas bombas de sangue direita e esquerda, montadas em um corpo único.

3.1. Descrição do Sub-Sistema TAH Eletro-Mecânico

O acionador eletro-mecânico miniaturizado pode produzir os menores dispositivos de assistência ventricular (VAD) e TAHs implantáveis (Takatani, 1990-91; Shah, 1990-91; Takatani, 1991; Sasaki, 1990-91; Sasaki, 1991; Takatani, 1992). Este acionador de propósito múltiplo pode ser usado não apenas em um TAH mas também em um VAD com componentes e sub-sistemas comuns aos dois objetivos.

O Sub-Sistema TAH é uma unidade compacta com as câmaras de bombeamento esquerda e direita envolvendo o mecanismo eletro-mecânico (Figura 3.1-1). Uma característica importante desse TAH é que ambas as placas propulsoras esquerda e a direita têm formato cônico, que permite a utilização do espaço existente entre estas placas propulsoras para acomodar um acionador eletro-mecânico. Assim, a largura total do acionador pode ser pequena (18 mm).

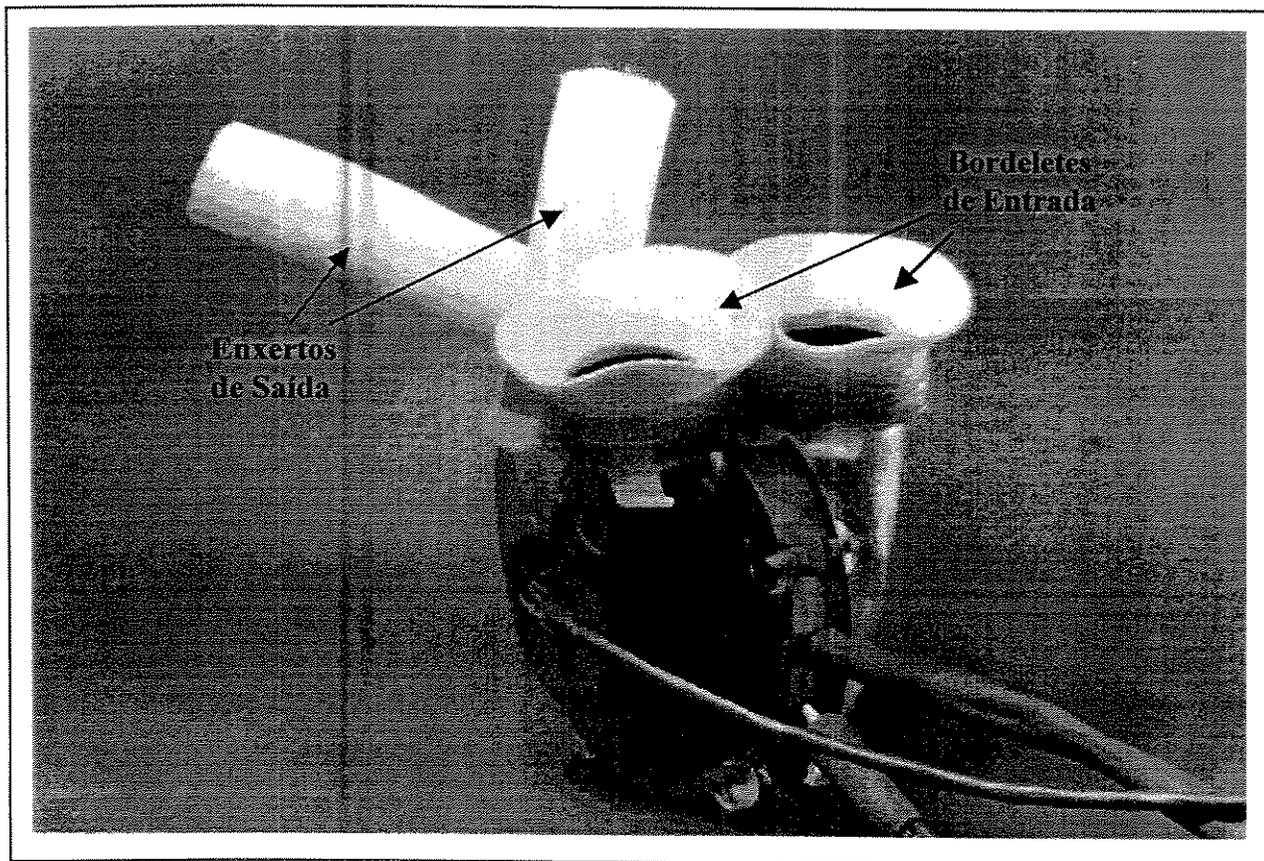


Figura 3.1-1 Foto do Sub-Sistema TAH Eletro-Mecânico mostrando as câmaras de bombeamento direita e esquerda montadas em um corpo único, com os enxertos suturados nas saídas e os bordeletes nas entradas.

O componente acionador deste TAH é colocado no espaço disponível atrás da placa propulsora cônica. Este acionador consiste de um motor CC sem escova e um parafuso planetário de roletes. A porca do parafuso de roletes é fixada dentro do rotor do motor com ambas as extremidades desta porca sendo suportadas por rolamentos de esferas fixados à capa do motor.

Para converter o movimento rotatório do motor em movimento linear do parafuso de roletes, foi incorporado um sistema com eixos guias. Assim, enquanto a porca gira fixada no rotor, o parafuso de roletes avança e empurra a placa propulsora (detalhes destes componentes são mostrados nos Capítulos 9.4, 9.5 e 9.6).

O volume de deslocamento deste TAH é de 510 cm^3 com diâmetro externo de 97 mm e espessura de 78 mm. As dimensões totais do TAH são pequenas devido a:

- a) as placas propulsoras dos diafragmas têm formato cônico, permitindo que o espaço atrás destas placas acomode o acionador;
- b) é utilizado um modo de bombeamento alternado com um menor volume de ejeção e uma frequência de batimento mais alta.

Para o sistema de controle do TAH, são usados 3 grupos de sensores de efeito Hall: o primeiro grupo é composto pelos sensores de comutação do rotor; o segundo, são os sensores para controlar a posição do parafuso de roletes e a direção da rotação do motor; e o terceiro, é o sensor para monitorar a posição da placa propulsora esquerda.

Adicionando a câmara de complacência já desenvolvida (Nosé, 1990; Nosé, 1992), e o sistema de transmissão de energia transcutânea (TETS) do ThermoCardio Systems Inc. (TCI) (Sherman, 1984), o sistema do TAH totalmente implantável se torna completo.

Estudos "In Vitro" demonstraram que a eficiência total do protótipo, excluindo-se o TETS, foi de 19% (pós-carga de 110 mm/Hg, vazão de 6L/min). Incluindo o TETS, a eficiência abaixa para 14%, desta forma, as baterias implantáveis podem operar o sistema por até 45 min e a

bateria externa pode operar por até 11 horas nesta mesma condição operacional (ver Capítulo 7.2).

3.2 Alguns Sistemas TAH em Desenvolvimento em Outras Instituições

No momento, diversas instituições no mundo tentam desenvolver um dispositivo cardíaco implantável (Hagness, 1991). Aproximadamente 10 anos atrás, o “National Institute of Health” (NIH), dos EUA, selecionou quatro grupos para desenvolver um dispositivo de reposição cardíaca totalmente implantável. Foram eles:

a. Sistema Eletro-Mecânico

A Universidade Estadual da Pensilvânia e a Sarns Inc./3M, com o Dr. G. Rosenberg da Universidade Estadual da Pensilvânia como principal pesquisador, tem o contrato da NHLBI Nº. 1-HV-88105 para desenvolver um TAH Eletro-Mecânico (Snyder, 1992).

b. Sistema Eletro-Hidráulico de alta pressão

A “Cliveland Clinic Foundation” (CCF) juntamente com a Nimbus Inc. estão desenvolvendo um sistema TAH Eletro-Hidráulico de alta pressão com subvenção do NIH, tendo como principal investigador o Dr. Yukihiro Nosé, Ph.D., até agosto de 1989, e mais tarde, Ken C. Butler, B.S. (Massiello, 1992).

c. Sistemas Eletro-Hidráulicos de baixa pressão

c.1. Sistema ABIOMED

Robert T. V. Kung, Ph.D, da ABIOMED Inc., juntamente com o “Texas Heart Institute”, representado pelo Dr. O. H. Frazier, tem um contrato NIH para o desenvolvimento de um sistema TAH Eletro-Hidráulico (Kung, 1991).

c.2. Sistema da Universidade de Utah

O Dr. Don B. Olsen, tem um contrato NIH para o programa de desenvolvimento de um sistema TAH Eletro-Hidráulico (Khanwilkar, 1992).

Quase todos os programas de desenvolvimento estão no estágio final de projeto ou no início da fase de testes “In Vivo”. Entretanto, ainda existem diversos problemas técnicos para se finalizar um TAH totalmente implantável. Os problemas mais comuns nesses programas são: compatibilidade anatômica do sistema, controle confiável do sistema e operação a longo prazo eficaz e segura do sistema. A seguir, será discutido como o sistema TAH aqui proposto resolve tais problemas.

3.3 O TAH Desenvolvido

Foram projetados e confeccionados quatro TAHs. Um novo sistema de controle foi desenvolvido e dois controladores eletrônicos foram construídos para o TAH. Com os novos protótipos de TAH e com o novo sistema de controle foram feitos diversos testes de desempenho e de hemólise “In Vitro” e foram feitos, também, dois testes “In Vivo” para se analisar a compatibilidade funcional e anatômica do TAH, além de avaliar a influência do ciclo respiratório no desempenho do TAH implantado. A Tabela 3.3-1 descreve as principais propriedades do TAH.

3.4 Outros Sub-Sistemas do Sistema TAH

Todos os sub-sistemas já existentes, desenvolvidos para sistemas VAD, com poucas mudanças podem ser aplicados a um sistema TAH.

A corrente contínua de uma bateria externa de 20 V é transformada em corrente alternada de alta frequência e transmitida através da pele por um transformador transcutâneo. O módulo de bateria externa contém uma bateria recarregável e um inversor de corrente para fornecer energia ao transformador transcutâneo. Um retificador de corrente é acondicionado dentro do módulo de

baterias internas. A corrente do retificador alimenta o motor do acionador eletro-mecânico ao mesmo tempo que recarrega e mantém as baterias internas numa condição de carga total. O motor intraventricular é alimentado por corrente contínua com uma tensão de 20 V para acionar os diafragmas das duas bombas de sangue biventriculares intratorácicas.

A variação no volume de gás (ar) existente entre os diafragmas da bomba de sangue, gerada pela diferença entre a velocidade de ejeção e enchimento das câmaras esquerda e direita, é armazenada em dispositivo intratorácico flexível de volume variável (Capítulo 13.1).

O equipamento de apoio consiste de um monitor de diagnóstico que pode ser utilizado pelos médicos e engenheiros para ter acesso aos dados sobre o estado do paciente e do sistema TAH, incluindo as baterias.

As bombas de sangue e o acionador eletro-mecânico estão integrados em um corpo único. O módulo contendo as bombas de sangue e o acionador, o TAH, pode ser implantado na cavidade torácica de pacientes adultos. Este é orientado de tal forma que as conexões de entrada do sangue nas câmaras direita e esquerda, são diretas e curtas, enquanto que as conexões de saída das bombas, para a artéria pulmonar e a aorta, são realizadas através dos enxertos vasculares convencionais de Dacron e são também diretas e curtas. Para direcionar o fluxo, na entrada e saída dos ventrículos, são empregadas válvulas comercialmente disponíveis de tecido biológico.

O dispositivo de volume variável será colocado dentro da cavidade torácica, numa posição superior à bomba de sangue. Deve-se obter uma interferência mínima na função pulmonar e nos vasos sanguíneos principais, através da colocação do dispositivo contra a superfície interna da parede anterolateral do tórax ao nível da terceira ou quarta costela. A conexão do dispositivo de volume variável com corpo central da bomba de sangue é feita através de um tubo curto de plástico flexível.

A bobina secundária do Sistema Transmissor de Energia Transcutâneo (TETS) será colocado na parede abdominal anterior direita. A bobina primária será colocada externamente na pele e centralizada sobre a bobina secundária implantada.

O módulo externo de fornecimento de energia contém as baterias externas, conectores para fontes de energia auxiliares e um inversor de corrente para fornecer energia ao TETS.

Em resumo, os sub-sistemas do TAH, ou seja, a unidade bomba/acionador e o dispositivo de volume variável são implantados na cavidade torácica. Uma bateria interna e a bobina secundário do transformador elétrico, juntamente com um conector de emergência para diagnóstico e para fornecimento de energia, são implantados subcutaneamente. A transmissão de energia elétrica é estabelecida através da pele intacta pelo TETS entre a bobina secundária implantada e a bobina primária anexada externamente à pele. O sistema funciona normalmente com as baterias internas por mais de 30 minutos sem qualquer fornecimento externo de energia.

Todos Sub-Sistemas do projeto estão resumidos na Tabela 3.4-1 e Figura 3.4-1. A Tabela 13.4-2 fornece valores de peso e volume do equipamento. A Tabela 3.4-3 fornece os objetivos de desempenho do Sistema TAH.

Todos os principais elementos do Sistema TAH implantável estão descritos mais detalhadamente nos próximos capítulos. A bomba de sangue está descrita no Capítulo 9 e o dispositivo de volume variável, baterias internas, sistema de transmissão de energia, módulo da bateria externa e monitores de diagnóstico estão descritos no Capítulo 13.

Tabela 3.3-1
Propriedades do Coração Artificial Total (TAH) Eletro-Mecânico

1. Conceito de sistema de bombeamento de corpo único;
2. Bombeamento pulsátil e fisiológico;
3. Rendimento típico do sistema de 20%;
4. Implantável em pacientes de tamanho normal e potenciais receptores de um TAH;
5. Controle autônomo, durante as rotinas diárias normais dos pacientes;
6. Superfícies e formatos que proporcionem compatibilidade com o sangue e tecidos vizinhos;
7. Proteção contra vazamentos internos;
8. Grande número de componentes e Sub-sistemas comercialmente disponíveis;
9. Procedimentos de fabricação e de montagens bem definidos e padronizados;
10. Esterilização a gás com possibilidade de armazenagens prolongadas;
11. Adaptabilidade ao TETS já desenvolvido;
12. Possível de ser implantado “In Vivo” animal sem modificações no modelo para aplicação em humanos.

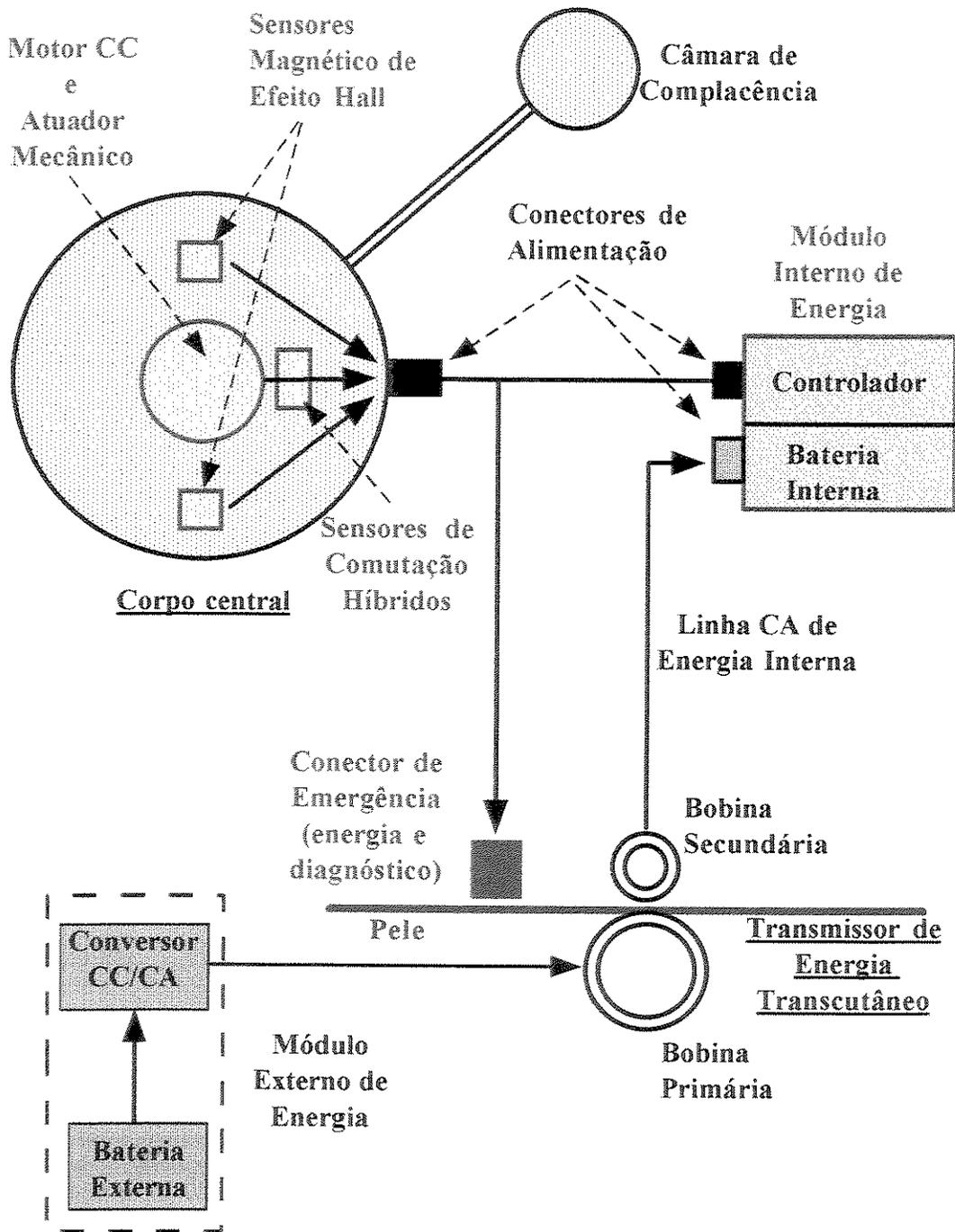


Figura 3.4-1 Desenho Esquemático dos Módulos Internos e Externos do Sistema TAH.

Tabela 3.4-1

Módulos e Sub-Sistemas do Coração Artificial Total (TAH) Eletro-Mecânico

A. Módulos Internos:

1. Sub-Sistema Coração Artificial Total (TAH):

- 1) Câmaras de Bombeamento direita e esquerda;
- 2) Corpo Central;
- 3) Atuador Eletro-Mecânico;
- 4) Placa Suporte Estabilizadora e Parafuso Planetário de Roletes;
- 5) Placas Propulsoras e Diafragmas direito e esquerdo;
- 6) Conectores de Entrada e de Saída.

2. Sub-Sistema Câmara de Complacência.

3. Módulos Hermeticamente Selados:

- 1) Baterias Internas;
- 2) Controlador Eletrônico do TAH;
- 3) Bobinas Secundárias do Sistema Transmissor de Energia Transcutâneo (TETS);
- 4) Conector de Emergência.

B. Módulos Externos:

1. Bobina Externa do TETS;
2. Módulo de Energia Externo;
3. Monitor de Diagnóstico;
4. Fonte de Energia de Emergência

Tabela 3.4-2**Resumo dos Pesos e Volumes dos Componentes do Sistema TAH Eletro-Mecânico**

Componentes	Volume (cm³)	Peso (g)
1. Dispositivo de Volume Variável (Câmara de Complacência)	60 a 150*	100
2. Câmaras de Bombeamento, Corpo Central e Atuador (TAH)	510	620
3. Conectores (enxertos e bordeletes) e Válvulas Cardíacas	45	30
4. Controlador Eletrônico Implantável	40	30
5. Baterias Internas	125	350
6. Cabos e Conectores Elétricos (CC)	7	7
7. Bobina Secundária do TETS	115	136
8. Bobina Primária do TETS	--	360
9. Módulo de Energia Externo	--	5500
TOTAIS:		
Componentes Intratorácicos (itens 1 a 4)	655-745*	780
Componentes Subcutâneos (itens 5 a 7)	247	493
Componentes Implantados (itens 1 a 7)	992	1273
Componentes Externos (itens 8 a 9)	--	5860

* O volume varia ciclicamente devido ao Dispositivo de Volume Variável

Tabela 3.4-3
Objetivos de Desempenho do TAH Eletro-Mecânico

A. Objetivos de Desempenho do sistema:

1. Débito Cardíaco de 8 L/min;
2. Funcionamento sem novas intervenções cirúrgicas por 5 anos;
3. Atender às várias demandas circulatórias;
4. Hemólise ou trombozes dentro de limites fisiológicos;
5. Nenhum problema de interferência elétrica na vida normal diária dos pacientes;
6. Estabilidade e biocompatibilidade dos materiais a longos períodos de implante;
7. Geração e transmissão de energia térmica aceitáveis;
8. Assegurar 8 horas de funcionamento com as baterias externas;
9. Assegurar 30 minutos de funcionamento com as baterias internas.

B. Fatores Humanos:

1. Livre de influência ou possíveis efeitos giroscópicos causados por vibrações externas, choques mecânicos e movimentos musculares;
2. Componentes internos anatomicamente compatíveis e componentes externos confortáveis ao paciente.

C. Confiabilidade do Projeto:

1. Estabilidade e confiabilidade de operação em testes “In Vitro”;
2. Estabilidade e confiabilidade de operação em testes “In Vivo”;
3. Proporcionar uma efetiva garantia de qualidade dos componentes;
4. Operação e funcionamento simples e acessíveis aos pacientes e familiares;
5. Sistema de segurança contra falhas mecânicas ou elétricas;
6. Conector de emergência para fonte de energia e controle externos.

Capítulo 4

Compatibilidade do TAH

4.1 Compatibilidade Anatômica

4.1.1 Considerações Gerais

No desenvolvimento do Sistema TAH, foram considerados os aspectos de engenharia, fisiológicos, anatômicos e cirúrgicos do projeto. Para um coração artificial biventricular totalmente implantável, a questão anatômica é um dos problemas mais sérios e inflexíveis que precisa ser solucionado. Desde 30 anos atrás, o Dr. Nosé e sua equipe reconheceram esse problema e começaram a estudar e publicar resultados nesta área (Nosé, 1965; Nosé, 1966; Nosé, 1967). Esses fatores anatômicos foram cruciais neste projeto de um TAH.

Alguns dos fatores críticos anatômicos e cirúrgicos que precisam ser considerados, podem ser resumidos como segue:

- evitar compressão ou deformação de estruturas cardiovasculares críticas tais como os átrios esquerdo e direito, veia cava e hilos pulmonares;
- prevenção de migração do dispositivo ou mudança na posição após o fechamento da incisão;
- compressão mínima dos pulmões ou diafragma;
- conexão do sistema às estruturas cardiovasculares através de condutos curtos e não estranguláveis;

- a localização anatômica deve oferecer flexibilidade suficiente para o cirurgião adaptar o dispositivo às variações normais de tamanho e patologia;
- deve ser implantável através de uma incisão principal única que permita amplo acesso visando segurança nas anastomoses e conexões;
- aceitação estética após o fechamento da pele;
- interferência mínima com a mobilidade do paciente após a recuperação.

Para se obter a melhor e mais aceitável configuração do sistema como suporte circulatório total, foi feita uma análise cuidadosa dos dados anatômicos. Estudos anatômicos foram feitos durante anos, e como resultado, um grande banco de dados encontra-se disponível na literatura (Urzua, 1972; Cleveland Clinic Foundation, 1973, 1974 e 1978; Urzua, 1973 e 1974(a e b); Jacobs, 1974(a, b e c), 1976 e 1978; Nosé 06/1978; Przybysz, 1978; Fujimoto, 1984 e 1985). Juntamente com os parâmetros fisiológicas e os pré-requisitos de engenharia, estas constantes anatômicas facilitaram muito a concepção de um sistema de suporte circulatório total realmente compatível anatomicamente. O Apêndice 5 descreve os estudos anatômicos realizados anteriormente com TAHs e os resultados de estudos adicionais em 26 pacientes receptores de transplantes cardíacos, realizados no BCM, utilizando-se um modelo de borracha de silicone com as mesmas dimensões externas do TAH, além de estudos anatômicos em bezerros. Estes dados foram utilizados no dimensionamento atual do TAH Eletro-Mecânico.

4.2 Biocompatibilidade

4.2.1 Pesquisas Anteriores Relacionadas ao TAH (1960-1968)

Experiências relacionadas ao desenvolvimento do coração totalmente artificial no Departamento de Órgãos Artificiais (Department of Artificial Organs) na “Cleveland Clinic Foundation” (CCF) datam de 1957, quando os Drs. Kolff e Akutsu primeiro demonstraram a viabilidade do TAH em cães (Akutsu, 1958). Desde então, o Dr. Kolff e sua equipe desenvolveram as pesquisas do TAH até que ele deixou a CCF em 1967. O Dr. Nosé foi para o CCF em 1964 como chefe da equipe de pesquisa do Coração Artificial sob a supervisão do Dr.

Kolff. Após a saída do Dr. Kolff da CCF em 1967, o Dr. Nosé foi designado chefe do Departamento de Órgãos Artificiais e continuou na pesquisa do coração artificial até se transferir para o “Baylor College of Medicine” (BCM) em 1989.

Em 1960, pela primeira vez, foi projetado um modelo de coração artificial eletro-mecânico com um micro-motor especialmente desenvolvido para o projeto (Nosé, 1961). Na CCF, em 1965, foram desenvolvidos vários modelos de TAH de corpo único, designados como TAH de câmaras gêmeas, utilizando bolsas moldadas de silicone por injeção (Nosé, 1965 (a, b e c)). Essas próteses cardíacas foram projetadas para serem implantadas dentro do saco pericárdico. Foram conseguidas acima de 24 horas de sobrevivência utilizando-se essas próteses cardíacas em bezerros. Nesses sistemas TAH, o componente mais importante, ou seja, a câmara de bombeamento, foi fabricada por injeção em moldes de silicone. Este sistema de fabricação por injeção eliminou as variações das características de durabilidade do TAH que ocorriam principalmente com as câmaras de bombeamento feitas à mão, aumentando a durabilidade do TAH de forma reproduzível.

Durante estas pesquisas iniciais, as três principais razões para a interrupção dos experimentos com o TAH eram:

- 1) falhas mecânicas;
- 2) baixos volumes de retorno venoso relacionados a erros anatômicos e características de enchimento pobres das bombas;
- 3) coagulação do sangue.

Essas próteses cardíacas pneumáticas eram acionadas, não apenas por um acionador de frequência fixa (Nosé, 1966(a)) ou por um sofisticado sistema computadorizado (Nosé, 1965(b), 1966(b), 1967(a)) de frequência fixa, mas também por um sistema de frequência variável, controlado independentemente (IND) (Woodward, 1966).

Mesmo sendo esse TAH de corpo único e rígido um pouco maior e difícil para se ajustar dentro do saco pericárdico de bezerros, o modo de frequência variável independente manteve os

bezerros vivos por mais de 24 horas, com controle eficaz dos débitos cardíacos esquerdo e direito. Foi verificada uma frequência de pulsação esquerda maior do que a direita (Woodward, 1966), indicando pela primeira vez a existência de uma diferença no débito cardíaco das câmaras direita e esquerda. Uma vez que esse TAH era maior do que os outros projetos de TAH, foi possível estudar importantes características de compatibilidade anatômica (Nosé, 1966(b)).

Mesmo sendo demonstrada a viabilidade do controle com frequência variável, era muito difícil esperar uma operação estável no caso do receptor ter mudanças posturais súbitas, devido à posição da canulação de entrada para os ventrículos artificiais. Desta forma, foram iniciados estudos para se encontrar um controle adequado de um TAH com frequência de pulsação fixa. Em 1967, foi empregado um sistema computadorizado de atuação pneumático para aperfeiçoar a resposta do TAH às demandas circulatórias do receptor. Foi construído um sistema de atuação que utilizava as pressões atriais como sinais de realimentação. Esse sistema mudava os parâmetros de pressão de ejeção baseados nos valores de pressão venosa. Foram demonstrados controles de débito cardíaco extremamente eficazes com pequenas mudanças nas pressões venosas (Nosé, 1967(a)). Infelizmente, o sinal de pressão atrial não se mostrou confiável nem estável. Conseqüentemente, os resultados dos experimentos foram inferiores aos resultados obtidos com o sistema de atuação com frequência de pulsação fixa sem realimentação. Verificou-se uma grande necessidade de se desenvolver transdutores de pressão precisos, estáveis e confiáveis.

O trabalho intitulado "The integrity of the large veins and Starling's law" (Nosé, 1967(a)), descreveu a importância do retorno venoso para as próteses cardíacas, sendo o principal fator na melhoria na habilidade de ajustar seu débito. O projeto do TAH deveria incorporar não somente fatores que evitassem anatomicamente qualquer obstáculo a um retorno livre do sangue venoso, mas também deveria incorporar conexões de entrada dos ventrículos com baixa resistência hidráulica, incluindo as próteses valvares cardíacas colocadas nestas entradas. A chamada lei de Frank-Starling de regulação do débito cardíaco é o fator mais importante no controle do TAH. O principal critério de controle do desempenho das próteses cardíacas é a curva "débito cardíaco versus pressão venosa". Mesmo uma bomba que opere com frequência fixa terá uma resposta adequada de desempenho se forem levadas em conta essas considerações.

No ano de 1967, foram investigados profundamente os problemas de coagulação nas superfícies lisas de silicone em próteses cardíacas, baseados em experiências em 23 implantes de VAD em série de até 28 dias, 8 implantes de VAD em paralelo por 24 horas, 22 implantes de TAH acima de 48 horas (Nosé, 1967(b)).

Em 1967, foi publicado que, para se evitar coagulação do sangue dentro das próteses cardíacas de superfícies lisas de silicone, dever-se-ia considerar os seguintes aspectos (Nosé, 1967(b) e (c); Kwan-Gett, 1967):

- 1) Desenho da prótese cardíaca, evitando-se áreas de estagnação;
- 2) Manter alto fluxo sangüíneo com apropriada lavagem das paredes;
- 3) Acabamento das superfícies lisas em contato com o sangue;
- 4) Limpeza adequada após fabricação das superfícies em contato com sangue, evitando qualquer contaminação no processo;
- 5) Evitar qualquer junção de dois materiais diferentes.

Entretanto, verificou-se que era uma tarefa impossível para uma bomba polimérica de superfície lisa atender as necessidades acima. A pesquisa para encontrar um material mais adequado continuou. Um TAH compacto de borracha natural, em 1967 (Nosé, 1968), e um TAH compacto de poliuretano, em 1969 (Nosé, 1970), reduziram muito o tamanho dos sistemas TAH intrapericárdicos e melhoraram a compatibilidade sangüínea. Tomando consciência da limitação das bombas de superfície lisa, as bombas de superfície texturizada têm sido extensivamente investigadas. Estudos sobre bombas de sangue texturizadas estão sendo conduzidos pelo Dr. Nosé e seu grupo desde 1977. Foram demonstradas excelentes biocompatibilidades das bombas texturizada e biolizada, conforme será descrito posteriormente, no Capítulo 4.2.2.

O primeiro TAH metálico desenvolvido de forma reprodutível foi confeccionado em 1968 (Nosé, 1968). Este TAH utilizava peças intercambiáveis e foi denominado coração metálico com bombas gêmeas. A montagem e intercâmbio das peças e partes mecânicas era facilmente

conseguida. Este foi o primeiro programa de garantia de qualidade adaptado para a fabricação de bombas TAH.

A prótese cardíaca biolizada ora proposta utiliza esse conceito de peças intercambiáveis. Esse sistema tornou possível fabricar uma bomba universal de múltiplo uso para vários métodos de suporte circulatório simplesmente intercambiando alguns componentes padronizados da bomba.

4.2..2 Próteses Cardíacas Biolizadas

O início de utilização das válvulas de tecido biológico aconteceu em 1969, e o desenvolvimento das bombas cardíacas biolizadas foi iniciado em 1971 (Nosé, 1971). Em 1975, o programa: "Desenvolvimento e Avaliação da Prótese Cardíaca" teve seu início, sendo financiado pelo Governo dos EUA para o desenvolvimento de próteses cardíacas biolizadas, tanto LVAD quanto TAH (Nosé, 1971(a), 1975, 1976, 1978, 1979, 1980). Inicialmente, foi projetada e construída uma prótese cardíaca de múltiplos objetivos, posteriormente ela foi avaliada "In Vivo" como um LVAD por 10,5 meses (Nosé, 1976, 1978) e como TAH por mais de 5 meses (Nosé, 1978, 1979). Testes acelerados de durabilidade dos diafragmas de borracha "poliolefina" foram conduzidos por aproximadamente 2,5 anos ou 100 milhões de ciclos de operação (Nosé, 1978). Testes de vida útil da borracha "poliolefina" terminaram após 350 milhões de ciclos, equivalente a mais de 8 anos de funcionamento. Um LVAD biolizado foi implantado passivamente em um animal sacrificado após 5,5 anos (Nosé, 1977). Este LVAD passivo foi implantado de forma serial com o coração do animal e não foram observadas formações tromboembolíticas nas paredes da prótese ou nas válvulas artificiais. A maior parte das superfícies em contato com sangue foi coberta com um revestimento celular endotelial.

O programa de desenvolvimento de uma prótese cardíaca biolizada com placas propulsoras teve seu início em 1977. A prótese cardíaca desenvolvida foi novamente uma bomba universal de uso múltiplo. Esta bomba era modular e qualquer componente poderia ser trocado facilmente.

Esse sistema de bomba foi idealizado para possibilitar uma integração com os sistemas implantáveis de fornecimento energia elétrica, então em desenvolvimento.

A primeira exigência para uma bomba assistência circulatória permanente ou bomba de reposição cardíaca, é a confiabilidade a longo prazo, que deve ser assegurada pela utilização de materiais selecionados que possuem características de estabilidade, durabilidade e compatibilidade sangüínea. A filosofia básica para se conseguir compatibilidade sangüínea está baseada na utilização do processo de "biolização" desenvolvido em 1971 (Nosé, 1971(a)). Vide Figura 4.2.2-1.

O tratamento com aldeídos dos tecidos vivos naturais é um dos processos mais eficazes de "inativação biológica" (Nosé, 1977; Imai, 1971). Exemplos de próteses biológicas usadas clinicamente e tratadas com glutaraldeído são as válvulas de pericárdio bovino ou suínas usadas em reposições de válvulas cardíacas e as artérias carótidas bovinas usadas em enxertos de vasos. A adição de componentes biológicos tais como a albumina ou gelatina, a polímeros como o poliuretano e a borracha natural (ativação biológica) e um subsequente tratamento com aldeídos têm demonstrado produzir um material compatível com o sangue (Kambic, 1976 e 1978). A impregnação de superfícies poliméricas com uma fina camada de gelatina tratada com glutaraldeído resulta numa excelente compatibilidade sangüínea a longo prazo, enquanto retém as propriedades físicas e mecânicas do material substrato (Nosé, 1978, 1979 e 1980; Kiraly, 1979; Imai, 1970). Vide Figura 4.2.2-2.

Três diferentes processos para gerar superfícies biolizadas foram comprovadamente aplicados na fabricação de próteses cardíacas. A incorporação de tecidos biológicos nas bombas cardíacas artificiais começou em 1969 (Nosé, 1975), com a utilização de válvulas aórticas tratadas com glutaraldeído. Estas bombas (coração parcialmente biolizado) tiveram suas superfícies internas recobertas com tecido Dacron (EI du Pont de Nemours & Co. Inc., USCI 1642, Billerica, MA, EUA). Após a verificação de uma formação imprevista de pseudoneointima (PNI) e calcificação das paredes internas da bomba (Nosé, 1971(b)), as superfícies recobertas com tecido Dacron foram substituídas por superfícies recobertas por tecido biológico tratados com glutaraldeído (coração totalmente biolizado) (Nosé, 1971(a e b)) e 1973).

O diafragma das bombas foi mais tarde substituído por borracha de “poliolefina” com tecido de poliéster recoberta com proteína tratada com aldeído (Nosé, 1975). O modelo de prótese cardíaca biolizada de 1975 eliminou completamente as superfícies recobertas com tecido (Nosé, 1976).

Desde 1969, pelo menos quatro tipos de próteses cardíacas foram desenvolvidas utilizando-se o conceito de biolização antes que se chegasse ao modelo atual. Uma prótese cardíaca de múltiplo uso com placas propulsoras movimentadas por processo eletro-hidráulico foi testada “In Vivo” como um sistema de assistência ventricular (VAD) por 195 dias (Snow, 1981; Fujimoto, 1986). Vide Tabela 4.2.2-1.

A biolização foi também aplicada a uma bomba pneumática de baixo volume e alta pressão implantada não apenas como VAD em animais por 250 dias e em humanos por 152 dias (Nosé, 1990), mas também como um TAH. As superfícies dessas bombas em contato com sangue permaneceram as mesmas, denominadas cobertura uniforme de gelatina tratada com glutaraldeído. Durante os últimos 10 anos, para um TAH biolizado foram usadas duas bombas com placas metálicas planas. Para o VAD foi usado uma placa propulsora de forma côncava com um corpo que se ajustaria dentro da cavidade torácica. As bombas TAH planas foram projetadas para se ajustar dentro da cavidade do tórax. Mesmo com a forma do corpo da bomba, o alojamento do acionador e o formato geral da bomba diferentes, foi empregado o mesmo diafragma moldado em formato plano em todas as bombas produzidas no passado. Vide Tabela 4.2.2-2.

Todas as bombas tinham idêntica cobertura de gelatina glutaraldeídica e utilizavam válvulas de tecido biológico. A cobertura biolizada é capaz de produzir uma cobertura hidrofílica, uniforme e lisa na superfície interna texturizada da bomba. Qualquer pequena abertura entre dois componentes é coberta como mostra a Figura 4.2.2-3. A bomba de reposição cardíaca eletro-

hidráulica (E4T) desenvolvida pelo CCF utilizou um desenho de câmara similar ao do TAH Eletro-Mecânico (Tabela 4.2.2-2). Esta bomba E4T tem as seguintes características gerais:

1. Câmaras de Titânio para as bombas direita e esquerda de formato cônico com conectores de entrada e saída devidamente orientados;
2. Placas propulsoras de formato cônico;
3. Um diafragma de borracha “Hexsyn” com formato plano com possibilidade de se adaptar aos itens 1 e 2.
4. Acionador alojado entre as bombas direita e esquerda.

TABELA 4.2.2-1 Testes “In Vivo” com Próteses Cardíacas Tipo Placas Propulsoras

Bombas Biolizadas:

LVAD Pneumático de uso Clínico	150 dias
LVAD Pneumático Experimental	250 dias
LVAD Eletro-Hidráulico (Nimbus)	195 dias
TAH Pneumático	282 dias

Bombas Texturizadas*:

LVAD Eletro-Mecânico (TCI)	150 dias
LVAD Eletro-Termo-Pneumático (Universidade de Washington e TCI)	75 dias

*Superfície de poliuretano recoberto de Dacron da Thermo CardioSystems, Inc. (TCI)

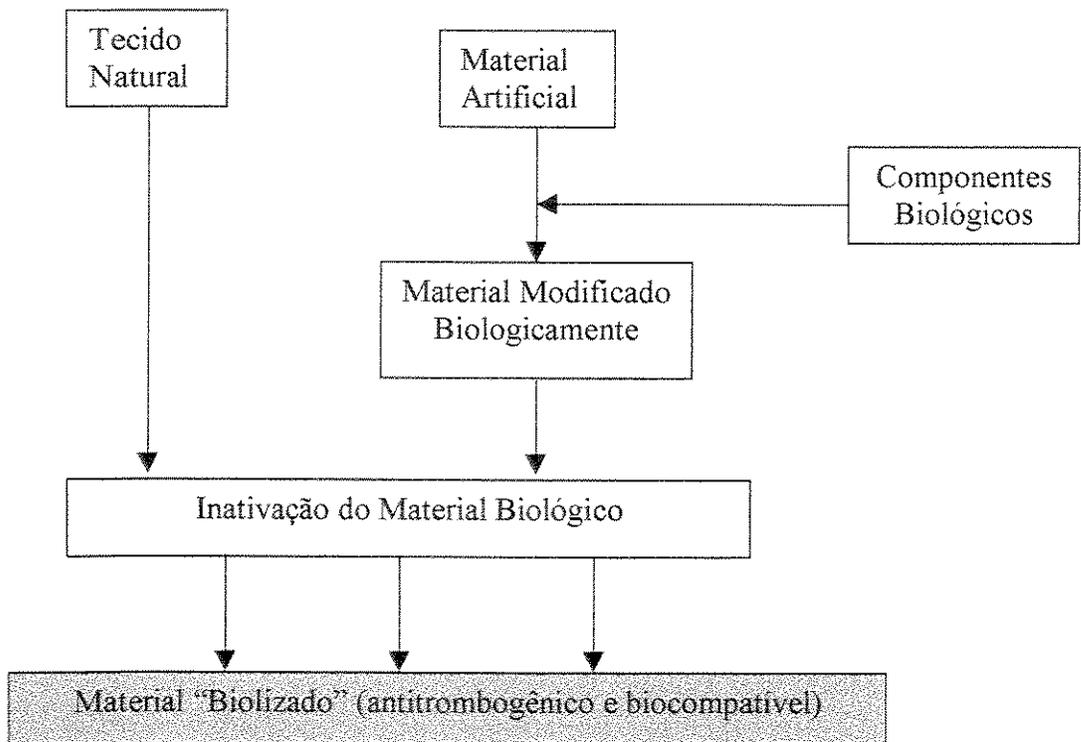


Figura 4.2.2-1 Hipótese sobre o Processo de Biolização Iniciada em 1971.

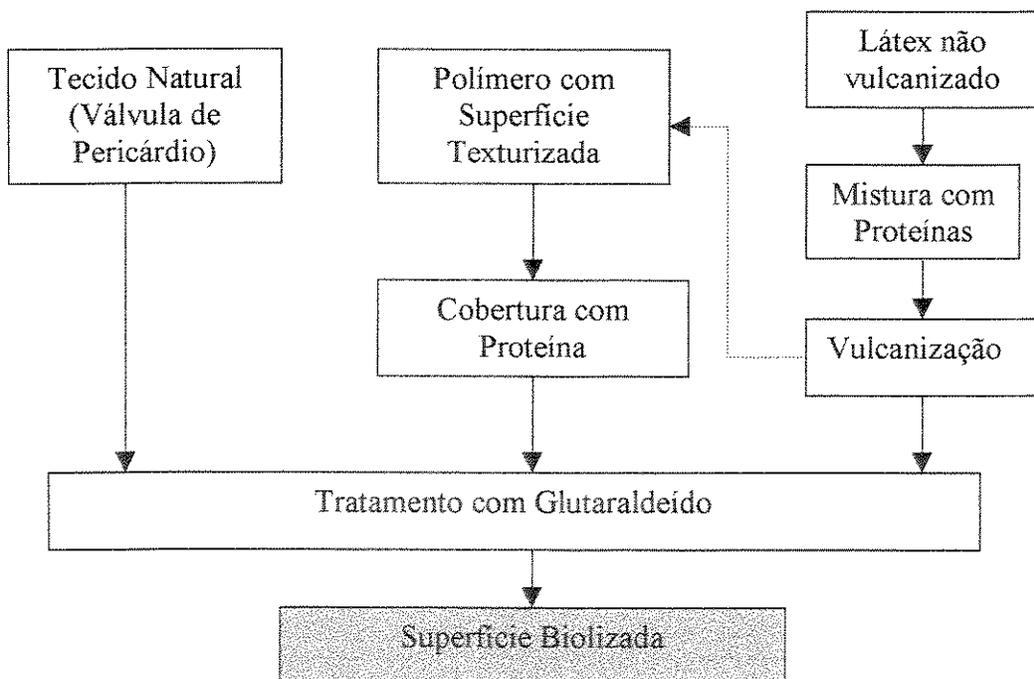


Figura 4.2.2-2 Diagrama Esquemático com Três Exemplos de Processos de Biolização.

TABELA 4.2.2-2 Prótese Cardíacas Biolizadas Tipo Placas Propulsoras

	Bomba	Tipo de Placa Propulsora	Diafragma	Mecanismo Atuador
LVAD da CCF Curta Duração	Epoxi	Côncava	Plano	Pneumático
LVAD da CCF-Nimbus Permanente	Titânio Fundido	Côncava	Plano	Eletro-Hidráulico ou Eletro-Mecânico
TAH da CCF Pneumático	Aço Inox.	Plana	Plano	Pneumático
TAH da CCF-Nimbus Eletro-Hidráulico	Titânio Usinado	Cônica	Plano	Eletro-Hidráulico
TAH Eletro-Mecânico	Fibra de Carbono	Cônica	Plano	Eletro-Mecânico

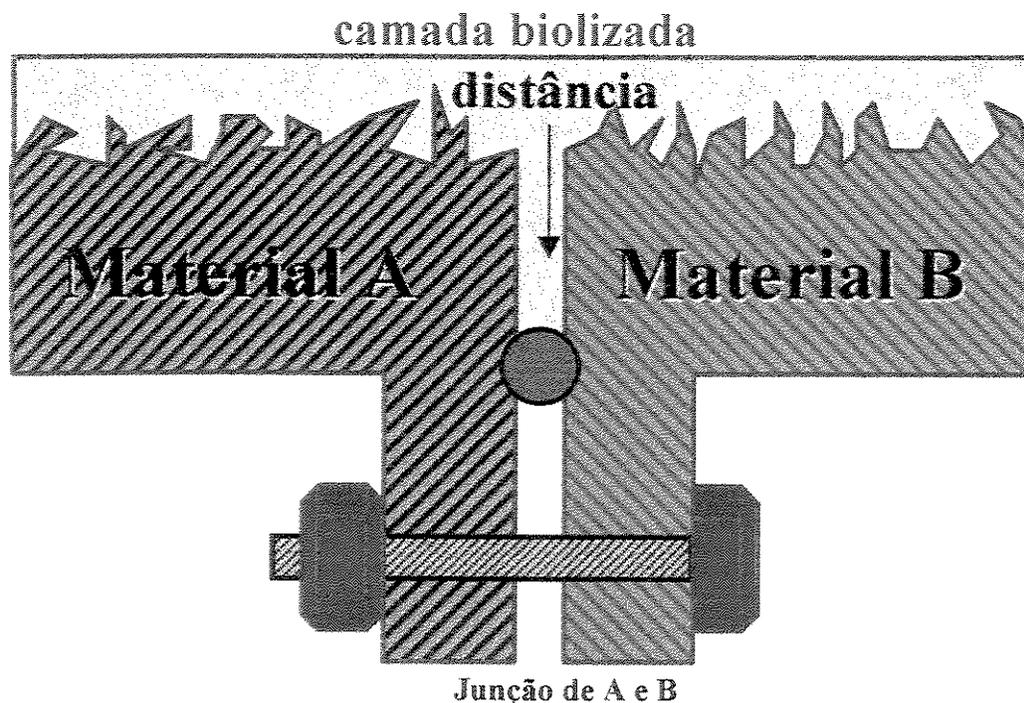


Figura 4.2.2-3 Desenho Esquemático de uma Cobertura de Gelatina aplicada às superfícies texturizadas de dois materiais diferentes. As pequenas distâncias nas junções dos dois materiais são eliminadas por recobrimento pela gelatina.

4.3 Prevenção de Infecção Localizada no Dispositivo

4.3.1 O TAH é Fisiologicamente Aceitável?

Desde dezembro de 1982, mais de 200 corações artificiais foram implantados em pacientes à espera de um transplante cardíaco. Em particular, o coração artificial Jarvik-7 (TAH J-7) foi usado em 167 casos clínicos. Inicialmente, complicação tromboembólica foi o principal problema desse dispositivo. Mas com as experiências realizadas utilizando tratamentos anti-coagulantes mais prolongados, um melhor sistema de monitoração e um melhor protocolo terapêutico, tornou-se logo óbvio que o problema real com o TAH J-7 não era tromboembolismo, mas sim infecção. Os quatro primeiros pacientes receptores do TAH J-7 como coração permanente operados pelo Dr. William DeVries morreram de complicações pelo menos em parte devido a infecções (Kurin, 1988). O Dr. Bartley Griffith e seus colegas de Pittsburgh reportaram uma taxa de mortalidade de 34% em pacientes transplantados após terem recebido suporte com o TAH J-7. Quase a totalidade dessas mortes foram direta ou indiretamente relacionadas a infecção (Griffith, 1988). Eles concluíram que um TAH J-7 proporcionava, no mediastino e o saco pericárdico, um meio de cultura rico para o desenvolvimento de mediastinite. Quando o dispositivo foi usado por menos de três semanas, os incidentes de infecção foram bem menores. Entretanto, todos os oito pacientes que receberam o TAH J-7 por mais de cem dias não sobreviveram, mesmo que quatro deles tenha recebido um transplante cardíaco ortotópico (Pennington, 1990).

Em contraste a esses resultados, vários dispositivos de suporte circulatório implantados como ponte para transplante em pacientes à espera de um doador demonstraram resultados drasticamente diferentes. A taxa de sobrevivência dos pacientes que foram implantados com esses dispositivos foi de aproximadamente 60%. Se forem considerados apenas aqueles transplantados, a taxa de sobrevivência subiria para 80 a 85% (Portner, 1989; Farrar, 1988). Esses resultados são similares àqueles de transplantes cardíacos de rotina.

Recentemente, a assistência ventricular prolongada está começando a ser preferida por muitos cirurgiões, pois os pacientes receptores de dispositivos de assistência ventricular possuem um quadro hemodinâmico superior aos pacientes não suportados. Com isto, o período médio de

espera de três meses para um transplante cardíaco propicia uma preparação com melhoria das condições físicas do paciente para resistir ao transplante. O uso de um dispositivo de assistência ventricular como ponte para transplante prolongada não demonstrou qualquer resultado negativo, inclusive infecção; ao invés disso, demonstrou um resultado positivo. Esses resultados favoráveis foram demonstrados, não somente pelos VAD Pierce-Donachy extracorpóreos movidos pneumaticamente, mas também pelos dispositivos elétricos e pneumáticos intraabdominais Thermo-CardioSystem (TCI), e pelos sistemas movidos eletricamente Novacor.

Resultados de implante do TCI em 12 pacientes que receberam suporte por um período de mais de 30 dias com o dispositivo (média de 117 dias) demonstraram uma taxa de sobrevivência de 100% após o transplante (McGee, 1991). O mais longo implante de sistema TCI foi por 500 dias de sobrevivência, e o LVAD Novacor foi de 367 dias (Dasse, 1992).

Baseando-se nessas experiências, poder-se-ia acreditar que o implante de uma prótese cardíaca dentro da cavidade do tórax, particularmente dentro do saco pericárdico, não seria clinicamente viável, enquanto que os dispositivos implantados dentro da cavidade abdominal não causam infecção. A cavidade abdominal (Sequin, 1985) e os músculos da parede abdominal (Chang, 1982; Cruz, 1988) fornecem ambientes resistentes à infecção. Porém, o implante dentro do mediastino não possui nenhum ambiente protetor para as próteses cardíacas.

Entretanto, há outras diferenças muito importantes entre o TAH J-7 e os outros dois dispositivos. O TAH J-7 é construído de um polímero liso denominado “Biomer” (poliuretano) (Kolff, 1983). Devido a sua construção ser semi-rígida, esse dispositivo sofre algumas mudanças dimensionais a cada ciclo de bombeamento, provocando deslocamentos mecânicos contínuos nos tecidos vizinhos à prótese. Mesmo sendo o exterior do LVAD Novacor recoberto com um polímero liso “Hysol” (epoxi), é basicamente uma construção rígida e não propicia quaisquer mudanças dimensionais com a ação de bombeamento (Portner, 1988). O LVAD TCI é feito de Titânio, sendo basicamente uma construção rígida, mesmo com superfície de contato com os tecidos diferente dos outros dois dispositivos (Graham, 1990). O Novacor e o TCI não provocam deslocamentos mecânico cíclico nos tecidos vizinhos às próteses. O TAH J-7 é uma bomba volumetricamente dinâmica, e os outros dois LVAD são bombas volumetricamente estáveis.

Mesmo que as influências ambientais numa bomba implantada exerçam um papel importante, os efeitos das diferenças estruturais dessas bombas irão exercer um papel mais importante na produção de infecções relacionadas ao dispositivo, após o implante.

A hipótese acima foi comprovada pelos seguintes estudos realizados no passado:

(a) Estudos comparativos foram conduzidos quanto às taxas de infecção de várias próteses cardíacas implantadas em 1983 (Fields, 1983). Corações artificiais da CCF foram encapsulados em conchas externas de epoxi rígido ou aço inoxidável tornando-se bombas volumetricamente estáveis. Os LVADs intratorácicos eram também rígidos de Titânio ou de epoxi. O LVAD paratorácico (PVAD) também era uma bomba de Titânio rígido. Os dois primeiros dispositivos foram implantados dentro da cavidade do tórax de bezerros, e o terceiro dispositivo foi implantado no espaço intercostal sob a camada de músculos. Mesmo que as posições de implante para esses três dispositivos fossem diferentes, a taxa média de incidentes de infecção sistêmica foi de 50% no TAH (5/10), 56,6% no LVAD (13/23) e 50% no PVAD (9/18). Estes estudos não mostraram grandes diferenças de incidência de infecção entre o TAH e LVAD conforme demonstrado nos casos clínicos. Esses resultados também podem ser comparados com os implantes do TAH de corpo flexível e dinâmico da Universidade de Utah. Eles também reportaram 95% (19/20) de cultura positiva ao redor do dispositivo (Burns, 1987), enquanto que apenas 60% dos casos de infecção sistêmica demonstraram cultura positiva (Fields, 1983) ao redor do dispositivo dos estudos com TAHs volumetricamente estáveis da CCF. Como o método de avaliação desses dois estudos foi diferente, é muito difícil comparar seus resultados. Entretanto, eles sugerem que é necessário investigar esses aspectos de infecção relacionada ao dispositivo sob condições controladas.

(b) Para desenvolver um dispositivo intratorácico de compensação volumétrica (câmara de complacência) para um LVAD totalmente implantável, foram realizados diversos estudos. Foram implantadas câmaras de complacência de Silicone liso em ambos os lados do tórax de bezerros (Snow, 1981). A pressão de uma das câmaras oscilou através do bombeamento de ar para seu interior de forma pulsátil a 80 batimentos por minuto (bpm), enquanto que a outra câmara

permaneceu estática. Após três meses de estudos em três animais, as cápsulas de tecido que se formaram ao redor da câmara estática estavam bem finas (menos que 1 mm). Ao contrário, a espessura da cápsula ao redor da câmara oscilante foi de mais de 5 mm, após os mesmos três meses de implante, indicando um estágio inflamatório agudo (Snow, 1981).

O dispositivo de volume variável dinâmico pulsátil com superfície lisa causou traumas mecânicos contínuos aos tecidos vizinhos, e a superfície do dispositivo não aderiu aos tecidos. A acumulação de fluidos nesse espaço tecido-dispositivo também esteve presente. Mesmo que não houvesse incidentes de infecção ao redor dos implantes, ficou claro que o ambiente ao redor dos implantes era uma condição favorável para cultura de bactérias.

(c) Para acionar uma prótese cardíaca pneumática intracorpórea, é necessário que haja um tubo implantado de forma percutânea. No passado, foram realizados muitos estudos para desenvolver um dispositivo de acesso percutâneo livre de infecção (Nosé, 1961 e 1963). Foram desenvolvidos vários dispositivos de transposição da pele com sucesso. Estes dispositivos permaneceram livres de infecção por um longo período de tempo. Entretanto, sempre que foram usados como dispositivos percutâneos para próteses cardíacas, os bons resultados obtidos desses dispositivos de pele não eram reproduzíveis. Ocorreram infecções freqüentemente. A razão para esses altos incidentes de infecção foi devido a movimentos mecânicos ou tensionamento do tecido no ponto de entrada na pele desse dispositivo (Freed, 1985). Isto novamente comprova que existe uma correlação entre os movimentos mecânicos nos tecidos ao redor de um implante e seus incidentes interfaciais de infecção.

4.3.2 Infecção Localizada em Biomaterial: adesão microbiana versus integração do tecido

A infecção que ocorre depois do implante de uma prótese ou material sintético é geralmente fatal ou necessita da remoção do material implantado para possibilitar o tratamento da infecção. Recentemente, implantes cirúrgicos ou dispositivos feitos pelo homem se tornaram mais complexos e importantes para a sustentação da vida do paciente, tal como num coração

artificial. Assim, a necessidade de se evitar infecção localizada nos dispositivos implantados se tornou indispensável e urgente.

Essa infecção localizada dos biomateriais está relacionada à grande habilidade de adaptação das bactérias em colonizar diretamente as superfícies dos biomateriais “inertes” ou as células dos tecidos adjacentes. Vide Figuras 4.3.2-1 e -2 para melhor ilustração deste fenômeno. Se a integração bem sucedida entre tecidos saudáveis, compostos de células vivas, e polímeros extracelulares ocorrer primeiro na superfície de um biomaterial, então esta colonização de bactérias pode ser evitada (Gristina, 1987). Assim, torna-se extremamente importante compreender-se esta “corrida” entre bactérias e células hospedeiras em direção à superfície de um biomaterial. Não é apenas o biomaterial com suas estruturas mecânicas e moleculares diferentes, mas também a superfície do material biologicamente modificada após o implante que são os responsáveis pela competição da adesão de células ou bactérias.

Quando materiais não biológicos são introduzidos no corpo de um receptor, este local se torna favorável para colonização de bactérias. Isto é particularmente marcante se o receptor do dispositivo está imunologicamente comprometido. A progressão do quadro para uma infecção clínica, após o implante de próteses não biológicas em pacientes normais ou imunossuprimidos (veja Fig. 4.3.2.-2), envolve a maturação de patógenos inócuos conhecidos (geralmente, *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*) ou a transformação de não patógenos (*staphylococcus epidermidis*) a um foco séptico de organismos “produtores de muco” ou virulentos. Esta transformação ocorre e é potencializado pela presença da superfície do biomaterial (Gristina, 1987).

Interações com células ou tecidos comprometidos e fatores humorais reativos acentuam ainda mais a fixação e a adesão bacteriológica ao biomaterial após o implante. As fixações bacteriológicas são aceleradas em biomateriais com cobertura de proteína, inclusive fibronectina, fibrinogênio e colágeno. Estas bactérias interagem com a camada protéica formando um biofilme (Gristina, 1987). Esse biofilme exerce um papel importante no desenvolvimento das infecções clínicas. Dentro do biofilme, podem se desenvolver microzonas de condições favoráveis à

infecção. A infecção pode se estabilizar ou se propagar e, de uma forma geral, não pode ser adequadamente tratada até que a prótese seja removida.

Dentre todas as bactérias, o *staphylococcus epidermidis*, o *staphylococcus aureus* e o *pseudomonas aeruginosa* são mais comumente encontrados nas superfícies dos biomateriais de implantes ou TAH (Ward, 1987).

4.3.3 Outros Fatores que Influenciam a Infecção ao Redor e no TAH

Em qualquer dispositivo usado em contato com o sangue, um material biocompatível é fundamental. Entretanto, os materiais atualmente disponíveis ainda não são ideais para esta utilização. Pacientes com coração artificial são susceptíveis a derrames causados por embolias ou trombos gerados no interior do dispositivo.

As embolias e os trombos são geralmente infectados. Tem se verificado uma associação entre trombose e infecção em uma série de condições clínicas, não apenas nos diversos tipos de próteses cardíacas, mas também em outras próteses implantadas, inclusive válvulas biológicas e mecânicas ou enxertos vasculares. Um trombo forma um meio nutritivo e ideal para a bactéria aderir e se multiplicar. Por outro lado, certas bactérias, tais como: *staphylococcus epidermidis* (pela secreção de enzimas pré-coagulantes) e *pseudomonas aeruginosa* (pela secreção de exotocina A) podem induzir a ativação e agregação de plaquetas ou leucócitos, e a ativação de fatores de coagulação, resultando assim em trombose.

A deposição de bactérias nas superfícies internas da bomba em contato com sangue são mais prováveis de acontecer se a superfície do biomaterial estiver recoberta por fibronectina ou fibrinogênio ao invés de albumina. No desenvolvimento de TAHs, esta evidência foi demonstrada tanto em estudos clínicos (Ward, 1987) quanto experimentais (Bums, 1987). Uma vez que a bactéria se encontra em um trombo, ela se torna menos susceptível ao ataque dos mecanismos de defesa do organismo e dos antibacterianos terapêuticos (Friedman, 1983). Assim,

a formação de coágulo de sangue nas superfícies internas ou externas da prótese deve ser evitada em qualquer implante. Vide Figura 4.3.3-1.

Os biomateriais podem afetar as proteínas do plasma, os fatores imunológicos e componentes celulares, bem como os fatores de coagulação e as plaquetas. Quando se estuda a biocompatibilidade em órgãos artificiais, deve-se considerar os três seguintes aspectos:

- 1) Muitos sistemas humorais e celulares do mecanismo de defesa do organismo não são independentes;
- 2) As reações locais, nas interfaces material/sangue, reduzirão as reações sistêmicas. Conseqüentemente, o sangue ou o organismo serão alterados mais pelas interações entre o material e o sangue. As mudanças sistêmicas induzidas por uma reação local podem então afetar as interações interfaciais entre o material e o sangue;
- 3) É importante reconhecer as seqüências de tempo de tal interação entre as reações sistêmicas e locais (Friedman, 1983).

Como o estado imunológico do receptor exerce um papel importante na infecção localizada em um biomaterial, é necessário levar em consideração todos esses aspectos ao invés de investigar apenas os fenômenos interfaciais que ocorrem após do implante do dispositivo.

Após um implante, o organismo passa a ser constantemente agredido por uma multiplicidade de estímulos nocivos que requerem um mecanismo de defesa bem desenvolvido para assegurar sua sobrevivência. O sistema de coagulação evita perdas de sangue desnecessárias após o trauma dos tecidos; o sistema fibrinolítico protege contra trombose; os sistemas complementares propiciam atividades vasomotoras e promotoras de fagocitose de grande importância nas doenças infecciosas e de imunidade. Cada mecanismo é, em princípio, uma cascata de reações e permite diversos pontos possíveis de controle tanto por mecanismos inibidores ou inativadores. Os biomateriais respondem de diferentes formas, tanto a nível interfacial local quanto a nível sistêmico (Murabayashi, 1986).

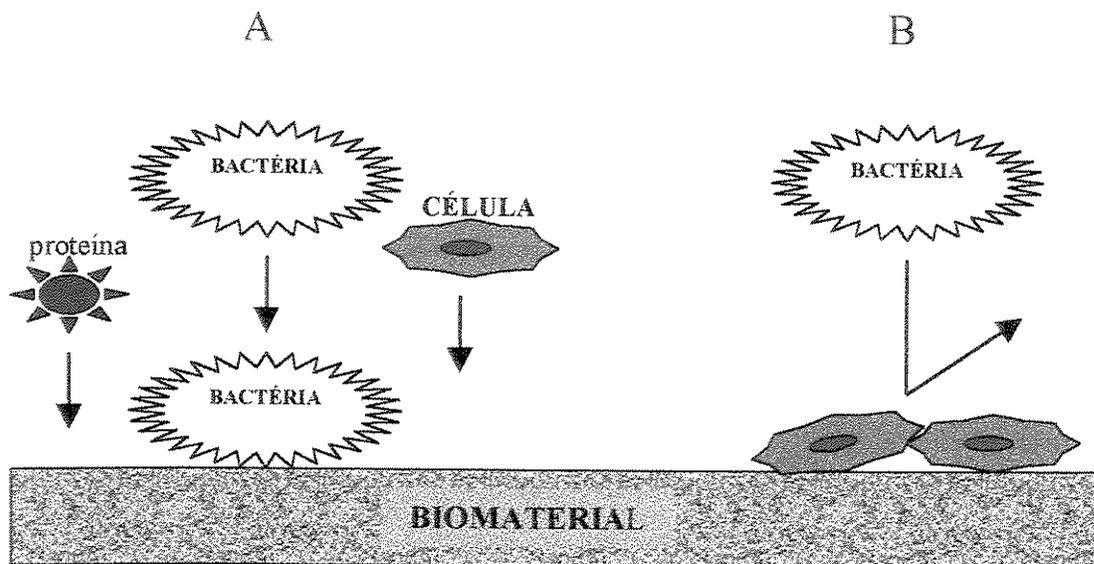


Figura 4.3.2-1 Uma infecção localizada ocorre quando as bactérias aderem diretamente a um biomaterial (A). Quando ocorre a deposição ou crescimento de células saudáveis na superfície do biomaterial a infecção é evitada (B).

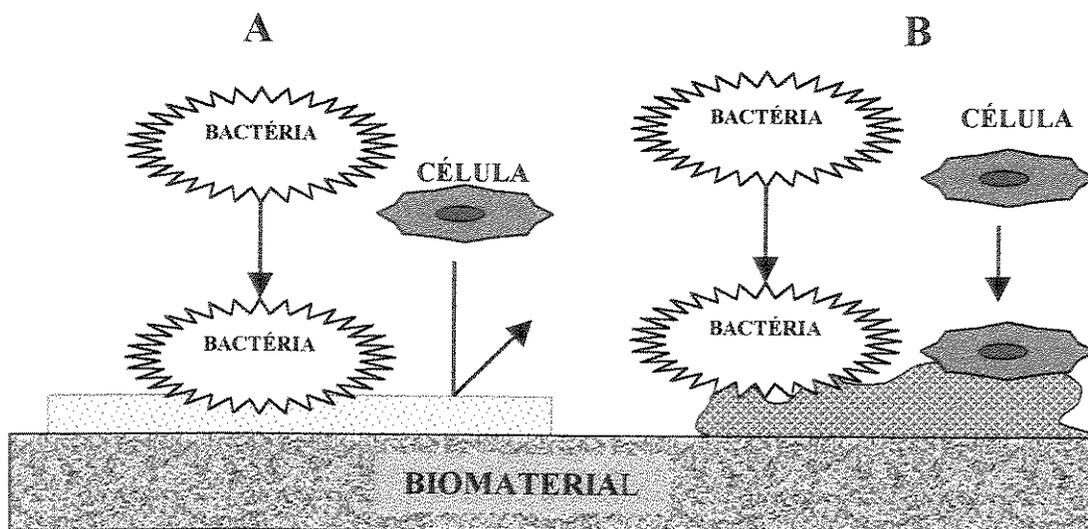
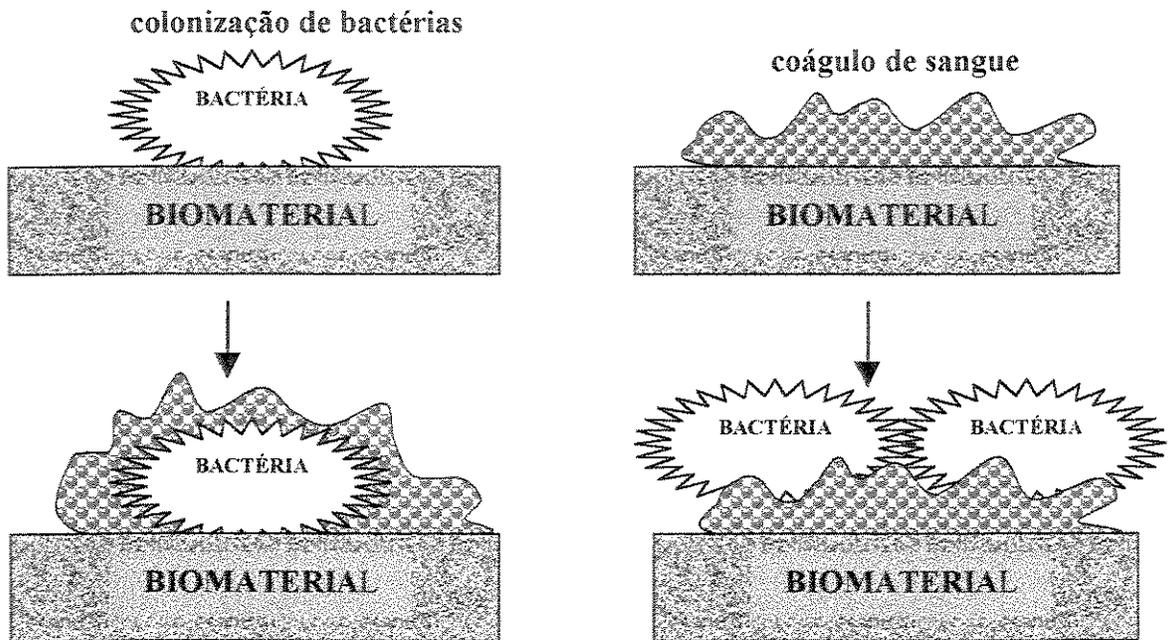


Figura 4.3.2-2 A infecção localizada é maior se o paciente receptor do dispositivo está tomando drogas imunossupressoras (A) ou se a superfície do biomaterial está coberta por células ou tecidos danificados (B).

A



B

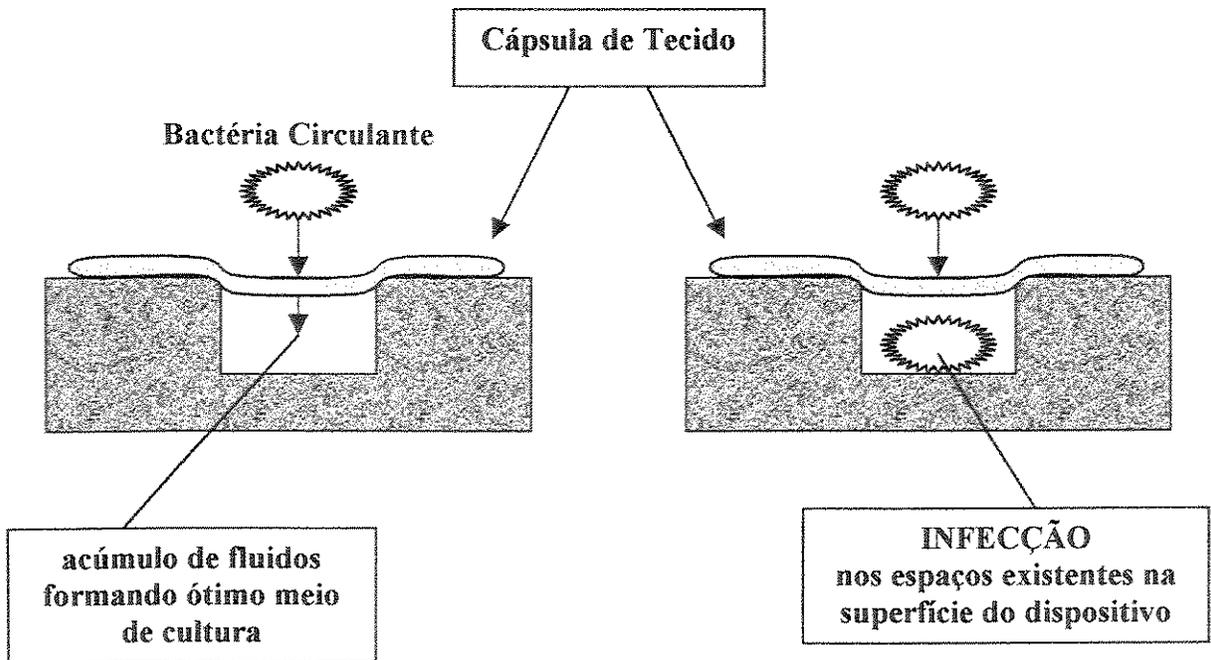


Figura 4.3.3-1 A) Quando a bactéria adere na superfície do biomaterial e existe um coágulo, caracteriza um foco contaminado. Por outro lado, se um coágulo é depositado na superfície do biomaterial, as bactérias invadem e se torna contaminado de difícil acesso ao sistema de defesa do organismo. B) Se há um espaço na superfície do biomaterial, após o encapsulamento, este espaço é preenchido por fluidos, tornando um local ideal para cultura de bactérias.

As dificuldades de um estudo de biocompatibilidade são maiores devido à participação de componentes celulares tais como plaquetas, leucócitos e macrófagos. O papel das plaquetas nos mecanismos hemostáticos é bem estabelecido, mas as plaquetas estão também envolvidas nas reações imunológicas e inflamatórias. Estudos indicam vários diferentes mecanismos pelos quais as plaquetas interagem com os sistemas do complemento, incluindo ativação das plaquetas por componentes complementares e vice-versa (Henson, 1981).

Biomateriais diferentes também provocam respostas diferentes para a adesão celular em suas superfícies (Murabayashi, 1986). Rotineiramente usada, a Heparina também altera a ativação complementar (Takaoka, 1985). É conhecido que a trombocitopenia transitória, redução das plaquetas circulantes, ocorre durante a circulação extracorpórea, efeito que pode também ser explicado pelos sistemas complementares (Henson, 1981).

A ativação de complementos afeta as funções celulares no sistema de defesa do organismo (Hugli, 1984).

Conforme descrito, tanto os componentes celulares quanto os hormonais do sistema de defesa do organismo são interrelacionados e complexos. O receptor de um TAH está sujeito a todas as agressões imunológicas e cirúrgicas possíveis, associadas ao implante.

Mesmo não sendo sempre necessário o uso de Circulação Extracorpórea Cardiopulmonar (CPB) para o implante de um VAD, é essencial utilizar a CPB para o implante de um TAH. A circulação de sangue através do circuito extracorpóreo e a exposição do sangue ao ambiente da sala de cirurgia conta para a elevação da taxa de infecção em pacientes que se submetem às operações de coração aberto. A sucção do ar da sala ou do sangue da cavidade torácica exposto a microorganismos sedimentares podem facilmente contaminar o sangue circulante na CPB (Oeveren, 1985).

Vários fatores podem influenciar no enfraquecimento da defesa do organismo na CPB:

- 1) diluição do sangue, que decresce a concentração de polimorfonuclear (PMN) e de proteínas plasmáticas, que contribuem para a defesa contra infecção;
- 2) as condições hipotérmicas durante desvio do sangue na CPB, que diminuem a atividade bactericida do soro (o sistema complementar funciona muito bem a 37°C) e a atividade dos PMN;
- 3) um longo tempo de operação e danos aos tecidos, que podem ser responsáveis pela diminuição de respostas dos T-linfócitos (Royston, 1985);
- 4) finalmente, o contato do sangue com o ar livre que desnatura as proteínas do plasma e o contato do sangue com as superfícies do circuito da CPB que induz a uma “reação inflamatória generalizada: acompanhada pelo consumo de proteínas plasmáticas envolvidas nos mecanismos de defesa do organismo” (Oeveren, 1987).

O sistema complementar exerce um papel importante nos mecanismos naturais de defesa contra infecção. A ativação do complemento leva a um esgotamento parcial de fatores complementares e, assim, a atividade bactericida do soro pode se tornar enfraquecida. A concentração mínima do soro sanguíneo varia de 10 a 50% para se obter meios não infectados, dependendo do tipo de bactérias (Tofte, 1980). Isto é importante para os pacientes de CPB, pois seu sangue é diluído por quase 50% com soro fisiológico (priming). Em adição, a hemodiluição e/ou ligação da fibronectina à superfície artificial diminui as concentrações de fibronectina durante a CPB (Snyder, 1983).

Em adultos saudáveis, 95% dos granulócitos circulantes são PMN. As proteínas citotóxicas contidas nos grânulos e os produtos reativos do oxigênio exercem sua ação dentro do PMN após a fagocitose, ou fora da membrana, se liberados no sangue ou interstício. O PMN tem uma meia vida de 6,7 h, sendo que, no homem, aproximadamente 10^{11} de PMN são repostos a cada dia. Aproximadamente 40% de PMN maduros circulam no sangue e o restante está presente em acúmulo marginal. A ativação do complemento durante a CPB causa uma queda significativa no número de leucócitos circulantes (Oeveren, 1990). A leucopenia é causada principalmente por

um decréscimo no PMN e a leucocitose subsequente é causada parcialmente por PMN em estágios de pré-maturação.

A fagocitose e a destruição de bactérias são fenômenos estreitamente ligados. Embora uma fagocitose eficiente leve geralmente à morte de bactérias, existem vários relatos de bactérias patogênicas que sobrevivem em um fagócito (Stossel, 1974). Essas bactérias são igualmente protegidas contra antibióticos e contra a ação bactericida do soro (Harvath, 1978). Durante a hipotermia (abaixo de 33°C) o metabolismo da célula diminui de tal forma que a taxa de fagocitose é notadamente reduzida (Leyh, 1979). Isto implica que condições de hipotermia durante a CPB diminui a defesa do organismo dependente de PMN. Alguns estudos sobre a fagocitose humana isolada durante uma CPB mostraram que a fagocitose diminuiu durante a operação (Silva, 1974), embora outros estudos não puderam confirmar essas observações (Conroy, 1986). A avaliação sistêmica da capacidade do PMN de fagocitose e a capacidade de matar as bactérias durante o CPB, relacionada a vários fatores tais como o tipo de oxigenador e o efeito de antibióticos profiláticos administrados, pode contribuir para definir as condições ótimas para se preservar a função PMN (Oeveren, 1987).

No passado, a reação local de próteses cardíacas, com relação à formação de coágulo sangüíneo dentro da bomba, era um problema muito difícil, de forma que a maioria dos esforços no campo do desenvolvimento de próteses cardíacas eram concentrados na superfície de contato com sangue, ignorando completamente a superfície da prótese em contato com os tecidos biológicos. De uma forma geral, acreditava-se que as compatibilidades do dispositivo aos tecidos biológicos eram menos importantes, comparadas à compatibilidade sangüínea. Entretanto, a infecção localizada no dispositivo é, atualmente, um dos maiores problemas que precisam ser resolvidos, antes que uma prótese cardíaca intratorácica seja aceita como um método seguro e eficaz de suporte circulatório a longo prazo. Estudos sobre reações locais e sistêmicas causadas pelo coração artificial Jarvik-7 são mostrados no Apêndice 6.

Capítulo 5

Considerações Clínicas e Cirúrgicas

5.1 Considerações gerais

Uma observação importante ao se fazer experimentos com coração artificial total “In Vivo” é que um procedimento cirúrgico cuidadosamente planejado é um pré-requisito para se obter uma sobrevida satisfatória. As considerações cirúrgicas foi outro ponto importante no desenvolvimento do Sistema TAH.

Basicamente, o implante desse dispositivo de reposição cardíaca implantável é realizado com o posicionamento das câmaras de bombeamento e mecanismo acionador e o dispositivo de volume variável dentro do tórax, através de uma esternotomia central e após a remoção dos ventrículos naturais. Antes disso, a bobina secundária do sistema de transmissão de energia e as baterias internas são colocadas através de pequenas incisões no tecido subcutâneo do abdômen.

O sistema do TAH, conforme foi projetado, é fundamentalmente vantajoso para o cirurgião pelas seguintes razões:

- 1) Todos os componentes podem ser colocados numa única cavidade do corpo através de uma esternotomia central. Não há necessidade de toracostomia ou de envolvimento de cavidade abdominal.

- 2) Os sistemas secundários estão localizados longe de estruturas críticas tais como os átrios, grandes vasos ou hilo pulmonar, de forma que o cirurgião tem maior liberdade no implante.
- 3) A estabilização da posição com relação à caixa torácica é bem estabelecida.
- 4) Os bordeletes de entrada e os condutos de saída de sangue podem ser destacados da bomba durante a sutura de forma a permitir melhor acesso e facilitar a técnica de sutura.
- 5) Os condutos de entrada de sangue são suturados aos anéis fibrosos das válvulas, preferivelmente do que na fina, e às vezes frágil, parede atrial. Esta estrutura mais resistente permite uma suturação mais fácil e hemostaticamente mais segura.
- 6) Todos os componentes, exceto o próprio TAH, podem ser colocados antes de se iniciar a circulação extracorpórea, e o bombeamento do TAH pode começar imediatamente após o término da anastomose cardiovascular, minimizando o tempo da circulação extracorpórea e o uso de heparina. Esses fatos diminuem a possibilidade de discrasia sangüínea, hemorragia pós-operatória e evita os riscos relacionados com a permanência de sangue parado nos condutos, válvulas e nas câmaras da bomba, antes de ser iniciado o bombeamento.
- 7) Uma conexão especialmente projetada para o tubo da câmara de complacência permite ao cirurgião a colocação desta separadamente no tórax, fixando-a à parede do tórax, antes ou depois da fixação do TAH, para evitar atrapalhar os procedimentos cirúrgicos principais.
- 8) Uma válvula na conexão permite ao cirurgião a colocação da câmara de complacência com seu volume já carregada evitando a necessidade de um procedimento intraoperativo de carregamento.

5.2 Procedimentos Cirúrgicos para Implante do Sistema TAH em Humanos

Os detalhes específicos da técnica proposta para implantação do sistema completo são descritos abaixo:

- 1) O paciente é colocado numa posição deitado em decúbito dorsal (barriga para cima) na mesa de operação e após preparação do campo cirúrgico, é feita uma incisão torácica central, e o esterno é dividido.
- 2) É feita uma incisão longitudinal no pericárdio, e a extremidade direita é fixada nas margens da incisão.
- 3) É administrada heparina (3 mg/kg). Dependendo das condições do paciente, as etapas 5,6 e 7 são conduzidas antes da heparinização.
- 4) O coração é preparado para circulação extracorpórea com uma cânula inserida na aorta ascendente e duas outras cânulas de drenagem são posicionadas nas veias cava superior e inferior, respectivamente, através de suturas no átrio direito. São passadas fitas em volta de cada veia cava para segurar as cânulas e desviar todo o retorno venoso para a máquina coração-pulmão. O paciente é rapidamente preparado para circulação extracorpórea (CPB).
- 5) É feita uma pequena incisão transversal ao nível do segundo espaço anterior intercostal esquerdo, para acomodar o conector de recarga do dispositivo de complacência (dispositivo de volume variável) no tecido subcutâneo, e então, a incisão é aprofundada na cavidade torácica preparando para implante do dispositivo de volume variável. Segue uma técnica hemostática adequada para se evitar hematomas. A bobina secundária é posicionada na bolsa subcutânea no abdômen criada por uma incisão mediana na pele com uma ligação voltada subcutaneamente para o módulo de baterias internas.
- 6) É feita uma bolsa subcutânea para as baterias internas através de uma pequena incisão no quadrante esquerdo mais baixo do abdômen. Segue uma técnica hemostática adequada para se

evitar hematomas e complicações subseqüentes. É feito um pequeno túnel para as ligações subcutâneas conectando as incisões abdominais e torácica. As baterias internas são colocadas na bolsa abdominal. Um conector para emergência e diagnóstico, que também é conectado ao módulo das baterias internas, é colocado na posição subcutânea adequada. A pleura esquerda é aberta, e o dispositivo de volume variável (VVD) é inserido na cavidade torácica esquerda com o conector de recarga exteriorizado através do segundo espaço intercostal até o tecido subcutâneo. A placa traseira do VVD é fortemente fixada na parede interna do tórax minimizando uma possível compressão do pulmão. O VVD é preenchido com uma quantidade adequada de ar ou gás, antes de ser colocado no local.

- 8) A circulação extracorpórea é iniciada.
- 9) Os ventrículos são extraídos ligeiramente distais (para o lado ventricular) do sulco ventricular do átrio, e a aorta e a artéria pulmonar são divididas acima das válvulas.
- 10) O músculo ventricular remanescente é cortado nos anéis tricúspide e mitral. A aorta e a artéria pulmonar são separadas uma da outra numa extensão de cerca de 3 a 4 cm das válvulas.
- 11) O bordelete (ou aba) para conexão do átrio esquerdo é suturado do anel mitral com uma sutura contínua, exceto no lado do septo onde são usados pontos de sutura reforçados interrompidos. Similarmente, o bordelete do átrio direito é suturado ao anel da tricúspide.
- 12) O conduto de saída do ventrículo esquerdo (enxerto) é suturado (sutura corrida) à aorta após corte no comprimento adequado. Similarmente, o conduto de saída do ventrículo direito (enxerto) é suturado (sutura corrida) à artéria pulmonar após corte adequado.
- 13) A unidade TAH é trazida ao campo cirúrgico. O tubo com o cabo elétrico do acionador é introduzido subcutaneamente da cavidade mediastina à bolsa abdominal até a unidade de potência interna e o outro tubo é conectado ao VVD usando o conector especial.

- 14) As saídas e entradas das bombas são conectadas a seus respectivos bordeletes e enxertos após posicionamento das válvulas artificiais. Os conectores rápidos são usados nesta operação.
- 15) As pinças da aorta são retiradas e as fitas ao redor da veia cava são parcialmente afrouxadas.
- 16) Todo o ar é removido de ambas as bombas e os pontos principais de sangramento são refeitos neste momento.
- 17) Ainda sob CPB, inicia-se o bombeamento, conectando o cabo elétrico das baterias internas ao TAH. A bobina externa é acoplada à interna (transformador secundário) para energizar externamente o sistema.
- 18) Após o início do bombeamento, a hemostasia é revisada cuidadosamente.
- 19) A CPB é gradualmente interrompida, retornando então o volume de sangue ao paciente. São revistas a hemostasia e a hemodinâmica e são removidas as cânulas da aorta e da veia cava.
- 20) A heparina é neutralizada pela protamina.
- 21) Após uma checagem final da hemostasia, é feita a fixação necessária da unidade de TAH ao tórax anterior de forma a minimizar qualquer risco de deslocamento ou migração do dispositivo, e evitar compressão do diafragma, pulmão, hilo pulmonar e desalinhamento ou dobra nos condutos (enxertos e bordeletes).
- 22) São inseridos dois tubos de drenagem; a esternotomia é aproximada e as incisões abdominal e torácica são fechadas.

No Pós-operatório, o paciente é mantido com antibióticos por 5 dias. O funcionamento do Sistema TAH, a recuperação do paciente e sua estabilidade clínica, fisiológica e, especialmente, hemodinâmica e pulmonar, serão observadas cuidadosamente no período imediatamente pós-operatório na UTI.

5.3 Considerações sobre o Conforto do Paciente

De uma forma ideal, um sistema de coração artificial implantável deveria fornecer suficiente função cardiovascular para permitir ao paciente continuar muitas das atividades que ele sinta ser essencial para uma realização pessoal e felicidade. Para este mesmo propósito, um sistema implantado deve ter um impacto mínimo no estilo de vida do indivíduo, particularmente em se tratando do controle, manutenção ou má função do equipamento. Entretanto, é sabido que pacientes com um TAH serão totalmente dependentes da bomba e terão que se envolver diretamente na monitoração de seus sistemas. Para minimizar os problemas ao paciente, todos os aspectos da operação do sistema, que necessitam de interação direta do paciente, devem ser cuidadosamente projetados facilitando seu uso e compreensão. É de grande importância que todo esforço seja feito para reduzir a atenção do indivíduo à presença do sistema, para eliminar a preocupação ou ansiedade gerada pelo equipamento.

O Sistema TAH proposto deve promover uma manutenção circulatória confiável, eficaz e segura ao paciente, sem qualquer manipulação externa, não apenas nas condições normais da vida diária, mas também para condições extremas tais como: exercício físico intenso, exigências fisiológica súbita ou mudanças barométricas (ou seja, num elevador de alta velocidade ou num avião), atividades corporais ou mudanças posturais súbitas (vômito, tosse violenta, choques, ou mesmo, levantar subitamente da posição deitada).

Existem alguns aspectos de operação do sistema e manutenção que necessariamente precisarão do envolvimento do paciente para assegurar uma operação satisfatória.

- 1) Mudança ou recarga da bateria externa.
- 2) Manutenção da função apropriada do sistema de transmissão de energia.
- 3) Uso seguro do sistema durante o tempo limitado de operação livre proporcionado pelas baterias internas.

4) Sinais de alerta para prematuro mal funcionamento do sistema e uma ação imediata.

A bateria externa necessitará no mínimo de uma recarga, durante o dia de trabalho. As variações entre pacientes, suas ocupações e estilos de vida ditarão a periodicidade dessa operação. Diversas características de projeto foram incorporadas ao sistema para aumentar a flexibilidade relativa ao período entre as possíveis falhas das baterias: 1) Adaptadores de energia elétrica externa estão disponíveis, o que permite operação por tempo indefinido tanto para voltagem de rede de 120 Volts ou 12 Volts (por exemplo: acendedor de cigarros de automóveis). 2) O tempo total de operação disponível com a bateria interna, caso a externa esteja descarregada, é de mais de 30 min., o que proporciona tempo suficiente para mudança da bateria externa ou implementação de uma energização alternativa. 3) Um sistema de alerta será incorporado no módulo de bateria externa que permitirá ao paciente prever o tempo remanescente da bateria e então planejar sua mudança.

Para assegurar uma transmissão de energia contínua, será necessário que o paciente monitore periodicamente o local de transmissão. O transformador transcutâneo apresenta uma diminuição de desempenho com um desalinhamento das bobinas do transformador ou com a proximidade de grandes massas condutivas. O alinhamento adequado do transformador pode ser assegurado pelo projeto de roupas de baixo especiais que podem controlar a orientação da bobina primária por sobre a secundária implantada. Será necessário ter um sinal de alerta que avise ao paciente que o transformador está desconectado, uma vez que, caso isto ocorra de forma prolongada e não perceptiva, resultaria em drenagem excessiva das baterias internas.

As baterias internas devem desenvolver duas funções básicas na rotina diária do paciente. A primeira função é desenvolver um suporte ou sistema de segurança no caso de perda inadvertida de força externa ou durante uma mudança de bateria mais demorada. A segunda função é proporcionar ao paciente um mínimo de período de atividade livre dentro de cada dia. Esse tempo livre permitiria as atividades pessoais, tal como o banho, sem o embaraço de conexão de energia externa. De forma a minimizar qualquer ansiedade associada com este período de tempo relativamente curto de operação, será necessário ter algum tipo de sinal que indique o tempo restante de baterias internas, antes que seja necessária energia externa. Um método de se

determinar o número de ciclos de carga e descarga restante às baterias internas também será necessário.

Uma avaliação clínica periódica será essencial para assegurar uma operação confiável do TAH. Entretanto, se o paciente tiver um estilo de vida relativamente normal, a maioria das funções de monitoração deve ser separada da vida diária do indivíduo. Uma complexa ordem de luzes de alerta e alarmes seria confusa e criaria um nível de ansiedade que interferiria na sua atividade diária. Neste sentido, haverá pouca atividade de monitoração que precisará ser desempenhada pelo paciente. Propõe-se que as visitas médicas possam ser combinadas com avaliação do sistema para se determinar o nível de desempenho do sistema. Estes parâmetros, tais como: corrente elétrica, volume de ejeção e frequência, permitem uma avaliação compreensível do desempenho do sistema. Avaliações episódicas desses parâmetros seriam suficientes. É considerado também que um sistema de transmissão telefônica deva ser incorporado. Esse sistema reuniria e transmitiria informações provenientes do conector de emergência e diagnóstico, implantado subcutaneamente. Isto possibilitará uma comunicação mais estreita entre o paciente e a equipe médica, bem como permitirá fornecer um método mais adequado para lidar com várias situações que podem necessitar de diagnóstico do desempenho do sistema.

Em geral, as possíveis falhas do TAH seriam falhas brandas. Desta maneira, há um tempo grande de advertência para o paciente consultar os médicos. Uma vez que a maioria das falhas de funcionamento do sistema eletro-mecânico, conforme experiências passadas, são de natureza elétrica, não mecânica. O conector de emergência, incluído no sistema, deve ser utilizado para se evitar falhas catastróficas. A família do paciente pode utilizar um dispositivo que faz uma pequena incisão na pele para conectar diretamente uma fonte externa de energia elétrica e um controlador ao conector subcutâneo de emergência.

Logo após a alta, com a eliminação do sistema de monitoração hospitalar, o paciente terá responsabilidades primárias para acessar o funcionamento do sistema TAH e reconhecer as falhas ou potenciais problemas. Para possibilitar ao paciente viver confortavelmente com seu Sistema TAH, será necessário estabelecer uma série de critérios ou sinais de alerta que possam anunciar

problemas. Serão fornecidos cursos de treinamento doméstico e um manual para garantir uma operação segura e eficaz do TAH.

5.4 Esterilização, Estocagem e Preparação para Implantação

Em janeiro de 1982 o LVAD biolizado, incorporado como parte do sistema TAH, foi aprovado para uso clínico temporário pelo FDA na “Cleveland Clinic Foundation” (CCF). Foi usado em pacientes humanos, e sua experiência proporcionou uma forte base de conhecimentos para gerar os procedimentos manuais para o implante permanente do TAH. Mesmo se fosse desenvolvido um dispositivo eficaz e seguro para aplicação clínica, não seria amplamente usado a menos que o dispositivo fosse fácil de ser esterilizado e armazenado. Além disso, é necessário estar apto a ser usado clinicamente sem complexos procedimentos de preparação.

Engenheiros e Médicos que atuam no campo das próteses cardíacas sabem que as próteses cardíacas biolizadas são algumas das bombas sangüíneas mais compatíveis disponíveis. Entretanto, elas nunca foram usadas fora da CCF. A razão para isto é muito simples: era muito difícil manter a superfície biolizada em condições estéreis por um período longo de tempo. Além desse problema, havia a necessidade de manter o TAH em um ambiente úmido. Também era necessário retirar todo formaldeído do sistema implantável antes de sua aplicação clínica. Consequentemente, era muito difícil enviar esse dispositivo para fora do laboratório onde eram fabricados. Baseando-se nesses problemas, foi desenvolvida a cobertura biolizada seca. Atualmente o TAH pode ser esterilizado a gás, bem como ter uma estocagem mantida por um longos períodos sem qualquer preparação complexa. Tudo o que é necessário para a câmara de bombeamento ser usada é que ela seja embebida numa solução salina antes do implante (veja Capítulo 10).

Os componentes do transformador transcutâneo, o dispositivo de volume variável, os bordeletes de entrada e os enxertos de saída de sangue também são embalados, rotulados, esterilizados com gás óxido de etileno e armazenados sem procedimentos especiais durante a checagem pré-implante. As baterias internas podem ser similarmente manuseadas, exceto as

unidades que estiverem com prazo de validade expirado no rótulo da embalagem, estas baterias devem ser descarregadas, recarregadas e reesterilizadas.

O implante do sistema TAH é um procedimento complexo e a checagem do sistema deve começar algumas horas antes do início do implante. A carga das baterias internas deve ser testada para se verificar se está normal, e então carregada até seu nível máximo. Todos os cabos e conexões elétricas devem ser revisados. As válvulas artificiais devem ser enxaguadas segundo prática clínica padrão para biopróteses. A bomba de sangue deve ser conectada às baterias internas e colocada num reservatório de solução salina para checar seu funcionamento. Após a remoção da fonte de energia, a região de conexão da câmara de complacência no TAH deve ser encapada com uma luva descartável. Finalmente, a câmara de complacência deve ser removida de seu pacote estéril, carregada com ar ou gás e o conjunto submerso num recipiente com solução salina estéril para verificar seu volume por deslocamento. Deve ser realizado um teste final de vazamento através de pressão manual suave da câmara. O conector desse dispositivo também deve ser encapado antes que o cirurgião termine a conexão da bomba. Neste ponto, todos os principais componentes do sistema devem ser verificados funcionalmente para estarem prontos para implante.

A única preparação importante desenvolvida durante a cirurgia é a pré-coagulação dos condutores de saída de sangue (enxertos). Assim que a amostra de sangue do paciente esteja disponível, esses componentes devem ser pré-coagulados, segundo prática clínica padrão, com o próprio sangue do paciente.

As especificações ambientais e de manuseio do TAH, durante seu embarque e estocagem, não requerem quaisquer cuidados específicos. Ele pode ser manuseado do mesmo modo tradicionalmente usado para os oxigenadores de sangue disponíveis comercialmente do circuito de circulação extracorpórea.

Capítulo 6

Características de Operação e Controle

6.1 Considerações Gerais

Após 35 anos de pesquisa, as próteses cardíacas pulsáteis (VAD) provaram ser clinicamente viáveis. Diferentes tipos dessas próteses foram desenvolvidas por vários grupos de pesquisa. Mesmo tendo desenhos e funcionamento diferentes, estas próteses cardíacas pulsáteis igualmente demonstraram grande utilidade ao salvar vidas em até 1/4 dos pacientes que apresentaram falha cardíaca no pós-cirurgia e em vários pacientes à espera de um transplante cardíaco (ponte para transplante). Sem essas próteses, estes pacientes provavelmente não teriam chance de sobrevivência.

Entretanto, a introdução recente de bombas não pulsáteis rotativas revelou que estas próteses podem ser igualmente eficazes em ambas as aplicações. Este assunto foi discutido pelo Dr. Nosé na edição de maio de 1992 da revista *"Artificial Organs"* intitulada "Is a Pulsatile Cardiac Prosthesis a Dying Dinosaur?". Infelizmente, o tempo de funcionamento dessas bombas não pulsáteis é ainda curto, limitado a uns poucos dias. Independentemente de sua limitação, há cada vez mais aplicações dessas bombas não pulsáteis para suporte circulatório. Baseado em registros da "American Society for Artificial Internal Organs" (ASAIO), atualmente, mais de 3/4 dos suportes circulatórios para pacientes que apresentam falha circulatória, após uma cardiectomia, são submetidos ao uso dessas bombas não pulsáteis. Sabendo-se que a aplicação original dessas bombas era limitada à circulação extracorpórea durante a cirurgia cardíaca, é fácil especular que mais casos clínicos têm empregado esse tipo de bomba mas não foram oficialmente

reportados. Uma vez que o tempo necessário para suporte circulatório para esse grupo de pacientes é geralmente limitado a 7 dias, a bomba não pulsátil serve eficazmente às necessidades clínicas desse grupo.

Mesmo para aplicação com ponte para transplante, o uso de bombas não pulsáteis está aumentando dia a dia. Em geral, é usado primeiramente bombas não pulsáteis nesses pacientes, e se for suspeitado que o tempo de espera para o transplante deva ser longo, então é implantada uma bomba pulsátil.

A razão para o aumento na utilização das bombas não pulsáteis é muito simples. Ela possui um custo menor, comparada com uma bomba pulsátil, que é de cerca de dez mil dólares americanos. O preço de uma bomba não pulsátil é de apenas algumas centenas de dólares. Além do mais, é simples de ser implantada e operada.

Durante o implante, a conexão de uma bomba não pulsátil não necessita de uma cânula de entrada muito grande, e o implante dessa bomba pode ser feito sem toracotomia, o que facilita em muitos aspectos os casos de emergência.

Como já foi dito, atualmente, o tempo de implante das bombas não pulsáteis mais clinicamente utilizadas está limitado a apenas alguns dias, por isto são chamadas de bomba de dois dias (Tabela 6.1-1). Entretanto, estão sendo feitas tentativas de desenvolvimento de bombas não pulsáteis de duração maior por vários grupos de pesquisa. É esperado que se tenha uma bomba chamada “bomba de duas semanas” muito em breve (Tabela 6.1-1). Se este tipo de bomba estiver disponível para suporte circulatório por 3 meses se tornará comercialmente viável. De fato, o grupo do Dr. Nosé tem demonstrado que é possível ter bombas não pulsáteis como assistência ventricular por cerca de 3 meses em animais com esse tipo de bomba (Nosé, 1990). Se assim for, a necessidade de suporte circulatório extracorpóreo para espera de transplantes pode ser proporcionada na maioria dos casos clínicos por esse tipo de sistema.

Os principais fatores limitadores de uma bomba rotativa são a coagulação sangüínea e o possível vazamento de sangue, com subsequente travamento do sistema ou diminuição de seu

desempenho. Estes problemas podem ser eliminados removendo os tradicionais eixos centrais, rolamentos e os retentores presentes nas bombas rotativas.

Entretanto, a curva de desempenho de uma bomba rotativa torna muito difícil desenvolver um sistema de controle que seja livre de falhas e por longo prazo para uma bomba rotativa totalmente implantável, como um TAH (Figura 6.1-1(A)). Seu desempenho é afetado pela pós-carga tão severamente que, a menos que se tenha um controlador manual extracorpóreo, esta bomba não pode enfrentar as várias mudanças de pressão sanguínea que ocorrem em pacientes fisicamente ativos, como ocorre com um TAH.

Além disso, uma bomba rotativa não é sensível à pré-carga como uma bomba pulsátil (Figura 6.1-1(B)). O desempenho de uma bomba não pulsátil é afetado pela diferença de pressão gerada entre a pré e pós-carga. Isto torna muito difícil de se produzir um sistema de controle livre de falhas e confiável para uma bomba rotativa. Outro problema limitador de uma bomba não pulsátil é que não é uma bomba de enchimento passivo. Sendo uma bomba de enchimento ativo, podem ocorrer muito freqüentemente, na entrada da bomba, pressões negativas em níveis elevados. Por essas razões, presentemente apenas uma bomba pulsátil pode atender às necessidades clínicas e de engenharia para ser utilizada como uma prótese cardíaca totalmente implantável e permanente. A Figura 6.1-2 mostra os períodos de utilização mais apropriados para diferentes tipos de próteses cardíacas.

Certamente, uma bomba não pulsátil é eficaz, barata e simples de se usar como um VAD ou para circulação extracorpórea. Entretanto, seria muito difícil aperfeiçoar este tipo de bomba para possibilitar que ela seja utilizada como um sistema TAH totalmente implantável e permanente.

Mesmo com os resultados bem sucedidos dos transplantes cardíacos, o número de doadores de coração disponíveis é menos de 1/20 do que se necessita. Para este grande grupo restante de pacientes, é necessária uma prótese cardíaca totalmente implantável. Atualmente, apenas as bombas pulsáteis podem proporcionar um sistema de TAH totalmente implantável seguro, confiável e eficaz.

Tabela 6.1-1 Aplicações Clínicas das Bombas Rotativas

A- Bomba de Dois Dias:

1. Bombas de circulação extracorpórea (CPB) para cirurgias com coração aberto
2. CPB para angioplastia
3. CPB para emergências
4. Assistência Ventricular para cirurgia cardíaca

B. Bomba de Duas Semanas:

1. Oxigenação extracorpórea prolongada com oxigenador de membrana
2. Suporte cardíaco após cardiectomia
3. Ponte para transplante com possível recuperação cardíaca
4. Ponte para transplante

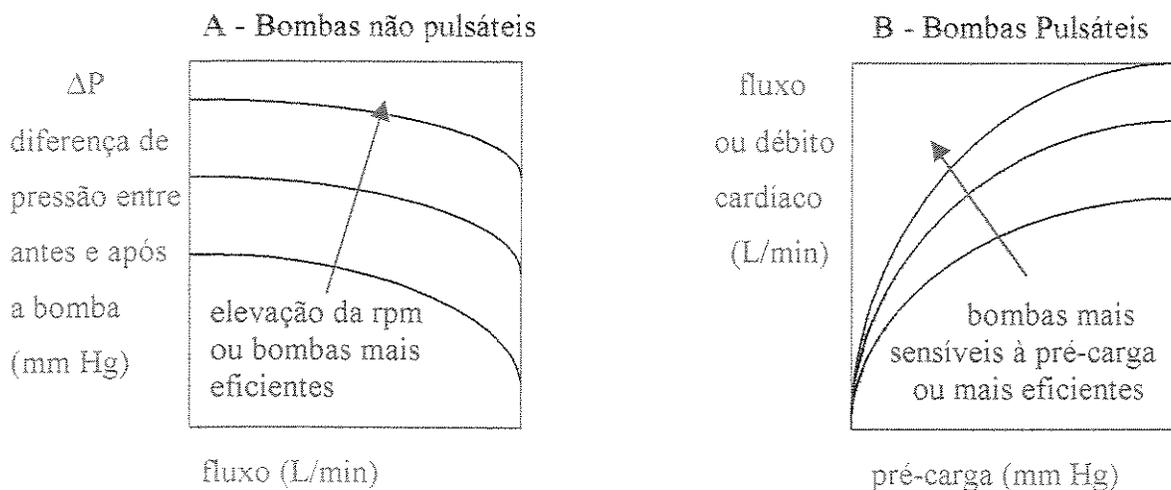


Figura 6.1-1 Exemplos de Curvas de Desempenho para bombas não pulsáteis (A) e pulsáteis (B)

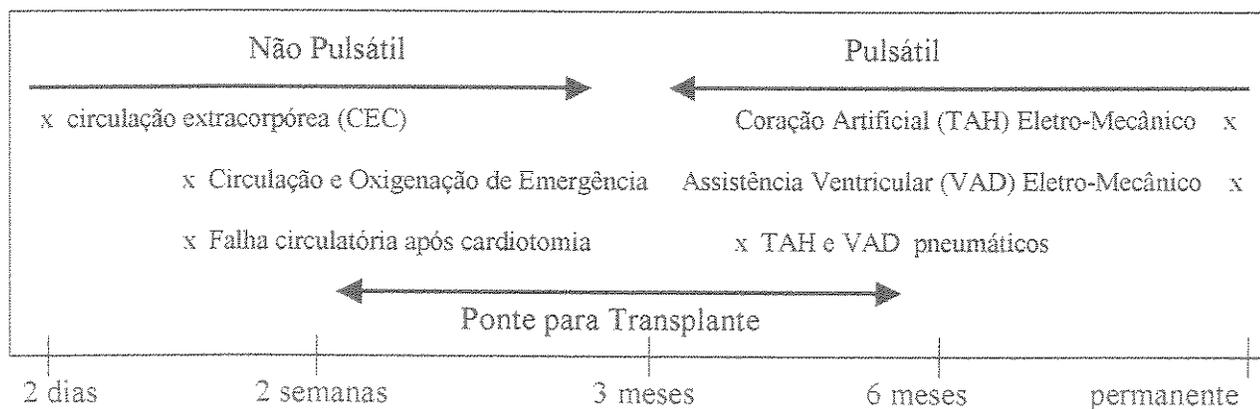


Figura 6.1-2 Quadro com a Duração e o Tipo de Suporte Circulatorio Utilizado Clinicamente.

A escolha do modo de operação de um coração total artificial pulsátil requer uma resposta única para duas questões potencialmente conflitantes:

- 1) Quão próximo um coração artificial precisa reproduzir as características de resposta do coração natural para possibilitar sua utilização em pacientes humanos?
- 2) Quão próximo o coração artificial deve ser similar ao coração natural, satisfazendo restrições relacionadas ao tamanho, peso, formato e complexidade?

As pesquisas ao longo dos últimos 20 anos mostraram que o organismo humano pode se adaptar bem a uma prótese cardíaca cuja resposta fisiológica seja somente próxima ao coração natural. Além disso, a tecnológica necessária para fazer dispositivos mais sensíveis tem avançado muito.

A partir de 1964, o objetivo principal das pesquisas com corações artificiais era obter sobreviventes crônicos por quaisquer meios possíveis. Por volta de 1976, esse nível foi atingido por Tsushima (Tsushima, 1976), e o novo objetivo tornou-se descobrir os melhores meios possíveis para conciliar as questões 1 e 2 descritas acima.

De uma forma geral, conforme descrito na literatura, um receptor de TAH passa por 3 fases distintas enquanto se adapta à nova prótese (Nosé, 1990), que são:

Na primeira fase, nas primeiras horas pós-operatórias, quando os sistemas neuro-humorais do paciente não estão operando adequadamente, podem ocorrer sangramento e alguns órgãos podem apresentar algum grau de mal funcionamento. Neste período, o melhor modo de controle do TAH deve possuir um razoável grau de resposta passiva, mas de simplicidade suficiente para dar ao sistema cardiovascular do paciente, não somente um débito cardíaco suficiente, mas a habilidade de responder a uma demanda de fluxo de forma previsível.

Na segunda fase (de alguns dias até 2 semanas), os mecanismos de controle fisiológicos estão se recuperando e respondendo às agressões da cirurgia e à instalação de um dispositivo de

bombeamento de sangue tão diferente. Em geral, os hematócritos e valores totais de hemoglobina estão se recuperando durante esse período, e o receptor está hiper-adrenérgico. A pressão venosa e a resistência periférica estão altas, enquanto que o débito cardíaco, embora inicialmente baixo, aumenta e, ao fim deste estágio, diminuindo novamente. Este período intermediário é muito difícil, o desejo, e talvez a necessidade, é de reagir à oscilação hemodinâmica com ajustes compensatórios no controlador do coração artificial.

No terceiro e último estágio, o corpo retoma o comando de seus sistemas e pode recrutar vários mecanismos para manter o equilíbrio hemodinâmico. Geralmente, os pacientes alcançam esse estágio após 2 semanas de implante. Durante essa fase, como o coração artificial tem meios para detectar as tendências hemodinâmicas gerais, um débito cardíaco satisfatório parece ser relativamente fácil de se manter. Por isso, o maior problema do controle é ultrapassar esses estágios iniciais adequadamente e o mais rápido possível, de forma a permitir ao paciente desfrutar de uma situação relativamente benigna que o estágio 3 oferece.

Além dessas considerações fisiológicas, o TAH totalmente implantado possui alguns outros problemas práticos. A eliminação de todo o acesso percutâneo é importante, porém torna difícil enfrentar a segunda fase do período de adaptação, onde modificações no modo de controle normalmente são necessárias. Outro fator é que os transdutores implantáveis de longo prazo, que operam sem possibilidade de calibração e com pequenos sinais dos parâmetros fisiológicos, não foram completamente desenvolvidos como uma tecnologia segura e confiável. Uma terceira consideração é que as diferenças nos fluxos médios entre os ventrículos esquerdo e direito existem, e no início do período pós-operatório, estas diferenças podem acontecer em ambas as direções (Jacobs, 1985; Unger, 1977; Takatani, 1982). As diferenças de volume ejetado a cada batimento também existem (Olsen, 1986). Fatores fisiológicos (respiração, derivação para artéria bronquial) e dinâmicas do bombeamento (passagem direta pelas válvulas pela inércia) contribuem para as diferenças de fluxo entre os ventrículos esquerdo e direito, as quais, se ignoradas, poderiam levar a resultados catastróficos no sistema totalmente implantável (Jacobs, 1985). Qualquer sistema de controle que integre duas bombas juntas deve considerar estas diferenças. Um quarto problema é a necessidade de evitar elevações nas pressões dos pulmões (congestão pulmonar). Qualquer situação que reduza a eficiência respiratória pode rapidamente

ter um grande impacto sobre todo o organismo, muitas vezes levando à morte. Uma congestão venosa de curto prazo não é um problema sério.

6.2 Possíveis Modos de Controle

Para se conseguir um controle automático de um coração artificial biventricular, são possíveis muitos métodos diferentes, conforme mostra a Figura 6.2-1. Os modos de frequência fixa são os mais fáceis de implementar e, historicamente, foram os mais comumente usados. Entretanto, sem um meio de intervir e mudar a frequência cardíaca, eles se tornam muito limitados. Neste caso, se torna necessário aumentar o volume da bomba como uma reserva cardíaca, que resulta em perda de espaço. Além disso, uma bomba grande ejetando somente parte de seu volume pode apresentar características ou comportamento de fluxo indesejáveis facilitando a coagulação do sangue e um tromboembolismo. Desta forma, modos de frequência fixa, embora importante na história, apresentam aplicações limitadas para um coração artificial totalmente implantável, exceto talvez como modo de segurança quando o sistema de controle principal apresenta mal funcionamento.

Os modos de frequência variável são mais complexos, necessitando um mecanismo seletor de frequência. Esse mecanismo pode estabelecer a taxa baseando-se em algum parâmetro do lado direito, algum parâmetro do lado esquerdo ou alguma estratégia para seleção ou combinação dos parâmetros. Além disso, ele pode fazer com que os ventrículos batam: em sincronia como no coração natural, em um modo alternado (180° fora de fase) ou permitindo bater livremente, cada um com sua própria frequência. Em adição a essas considerações quanto a frequência, uma lógica adicional pode fazer o sistema funcionar com um volume de ejeção fixo ou variável, de acordo com algumas regras.

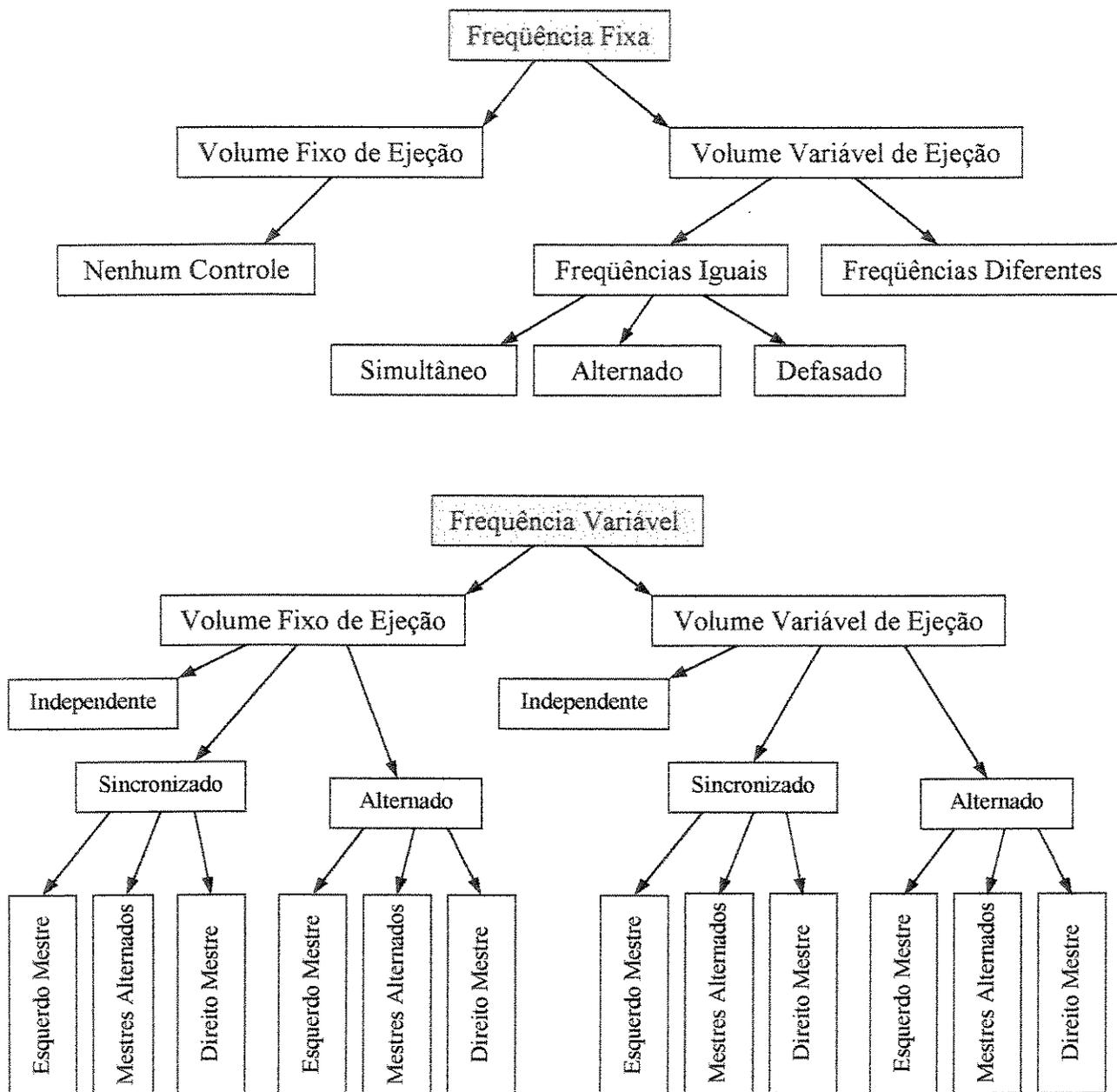


Figura 6.2-1 Vários Modos de Controle Aplicáveis ao TAH, separados em dois grupos: Frequência Fixa e Frequência Variável.

6.3 Estudos de Comparação dos Modos de Controle

Para selecionar cientificamente dentre as possibilidades, estudos foram realizados, desde 1980, para comparar as diferentes opções de escolha (Takatani, 1982). A bomba usada para esse estudo comparativo foi um desenho de TAH "biolizado" com placas propulsoras da CCF. Um acionador pneumático de alta pressão movia o eixo da placa propulsora dando ao sistema TAH um modo de operação similar ao TAH Eletro-Mecânico (Figura 6.3-1). A pressão do ar causava ejeção da bomba de sangue e então o vácuo retraía o pistão do acionador que se desacoplava da placa propulsora sem que o atrito do acionador não impedisse o retorno venoso. O eixo da placa propulsora era guiado no eixo do pistão, de forma que o volume de ejeção da bomba era diretamente e linearmente relacionado ao volume de ar deslocamento. Um sistema de sensores magnéticos de efeito Hall permitia o cálculo do fluxo através dos sinais processados. Erros no cálculo desse fluxo podiam resultar de regurgitação valvular, elasticidade do diafragma ou passagem direta de fluxo através da bomba. Este sensor Hall também possibilitou um mecanismo de realimentação intrínseco simples, que podia detectar mudanças relativas a eventos hemodinâmicos sem o uso de transdutores fisiológicos.

Nos estudos, seis módulos básicos de controle foram investigados (Takatani, 1982; Stacy, 1985): Independente (IND), Alternado com Esquerdo Mestre (LMA), Sincronizado com Esquerdo Mestre (LMS), Alternado com Direito Mestre (RMA), Sincronizado com Direito Mestre (RMS) e de Frequência Fixa (FR) (Tabela 6.3-1).

Os modos de controle com frequência variável foram implementados pelo uso dos sinais dos sensores magnéticos de efeito Hall. O início da fase de ejeção era estabelecida quando o sinal de um dos sensores indicasse que o ventrículo estava cheio, e o início da fase de enchimento quando o sinal indicasse vazio. Para o modo independente, cada bomba estabelecia sua própria frequência. Para um modo variável, a bomba mestre estabelece a frequência, e a bomba escrava bate em sincronia ou alternadamente com um fluxo de enchimento limitado. O modo de controle a ser usado em cada teste era selecionado em um controlador eletrônico especialmente construído. Implícito nesses estudos, estava responder às perguntas: É desejável uma

configuração mestre-escravo? Qual lado (direito ou esquerdo) deveria controlar a frequência de batimentos e, conseqüentemente, o débito cardíaco?

Foram realizados 8 experimentos, todos com mais de um mês de implante (de 1 a 5 meses). Os TAH metálicos foram implantados dentro da cavidade torácica de bezerros.

Antes de explicar o princípio dessa série de experimentos, seguirá um breve comentário histórico. No passado, estudos examinaram de uma forma geral os problemas relacionados com o controle de um TAH. Na primeira etapa, foi eliminado o chamado controle com realimentação "extrínseca" que inclui abordagens sofisticadas (Manhaupt, 1980; Pierce, 1976; Clark, 1980), que dependiam de parâmetros explicitamente medidos, tanto de pressão quanto de fluxo. Exemplos de tais controles são abundantes na literatura, feitos por grupos em Berlin (Frank, 1980), Houston (McInnis, 1982) e Japão (Tsuchia, 1984). A filosofia aplicada neste projeto TAH foi desconfiar da estabilidade da interface entre o transdutor e os tecidos vivos e, ao invés disso, confiar no uso da bomba de sangue como meio de deduzir certas variáveis fisiológicas. Isto significou selecionar uma bomba que, por exemplo, tivesse um volume de ejeção fácil de calcular.

Desta forma, foi proposto estudar as abordagens que assegurassem maior simplicidade (e portanto confiabilidade), mas ao mesmo tempo permitissem aumentos adequados no débito cardíaco para exercício físicos. Uma bomba tipo placa propulsora foi escolhida por apresentar fácil medição das características de ejeção e facilidade de ser acoplada aos acionadores existentes, financiados pelo "National Institute of Health" (NIH) (Moise, 1983; Takatani, 1981), possibilitando a utilização do sistema eletro-mecânico. Um total de 5 modos de controle foram selecionados, todos dependentes de medições intrínsecas das variáveis fisiológicas por meio das propriedades da bomba por si só. Um modo adicional, Frequência Fixa (FR), foi usado como controle para ser comparado aos resultados anteriores com bomba tipo diafragma. No modo FR, cada ventrículo opera a uma frequência pré estabelecida e com um percentual do volume sistólico total, uma vez que ambas as bombas operavam com enchimento limitado (Kiralay, 1976).

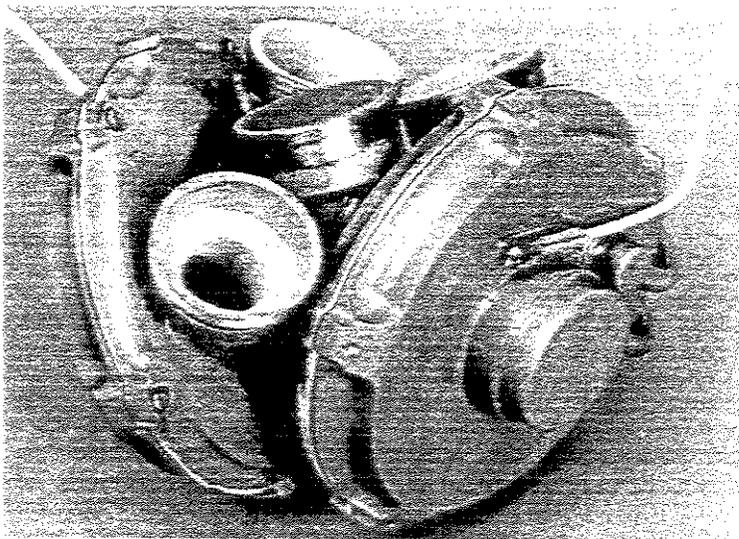
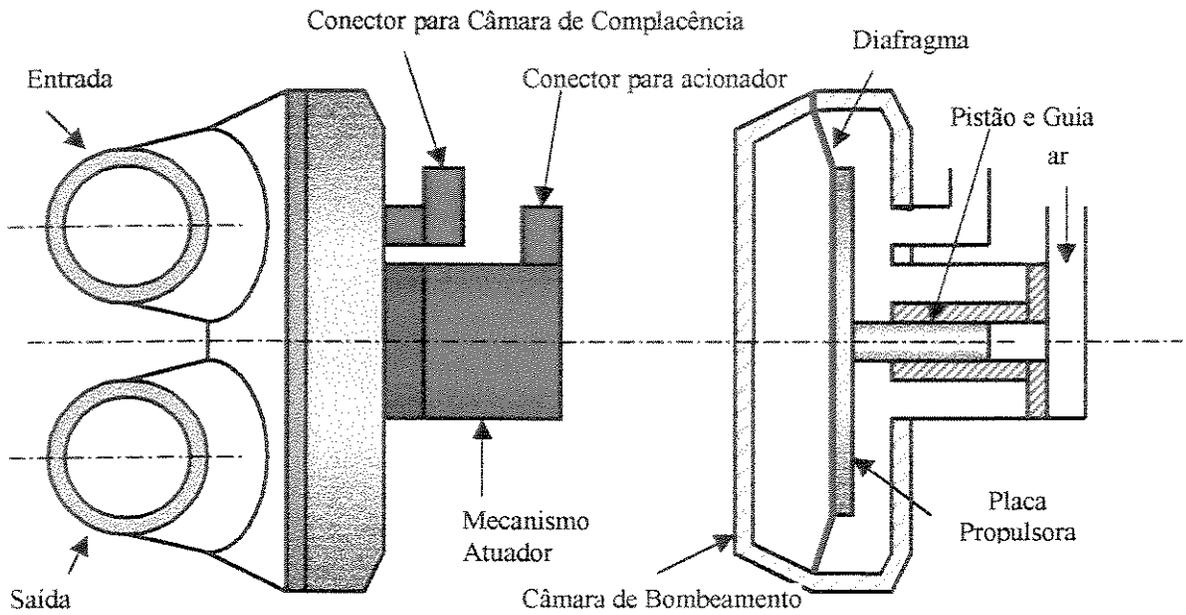


Figura 6.3-1 Desenho Esquemático (superior) e Foto (inferior) mostrando o conceito básico do TAH pneumático tipo placas propulsoras da CCF. O modo de operação (LMA) desta bomba é semelhante ao TAH Eletro-Mecânico.

Tabela 6.3-1 Descrição de Cada Modo de Controle

<u>Denominação do Modo</u>	<u>Descrição do Funcionamento</u>
Independente (IND)	Cada ventrículo funciona completamente cheio, porém com frequências de batimento independentes
Alternado com Esquerdo Mestre (LMA)	Ventrículo esquerdo completamente cheio e direito com enchimento limitado e ejeções alternadas
Sincronizado com Esquerdo Mestre (LMS)	Ventrículo esquerdo completamente cheio e direito com enchimento limitado e ejeções sincronizadas
Alternado com Direito Mestre (RMA)	ventrículo direito completamente cheio e esquerdo com enchimento limitado e ejeções alternadas
Sincronizado com Direito Mestre (RMS)	ventrículo direito completamente cheio e esquerdo com enchimento limitado e ejeções sincronizadas
Frequência Fixa (FR)	A frequência de batimento dos ventrículos artificiais é fixada pelo controlador eletrônico
Frequência Variável (VR)	A frequência de batimento dos ventrículos artificiais não é fixada pelo controlador eletrônico, ela é dependente dos tempos de enchimento dos ventrículos, velocidade do motor ou outras variáveis fisiológicas

Deve-se notar que o modo Independente (IND) impõe o menor número de limitações na fisiologia dos mamíferos (Takatani, 1981), e conforme mostrado em dados publicados, proporciona os melhores resultados (Takatani, 1982). Por esta razão, os dados hemodinâmicos do modo de controle IND foram usados como dados básicos contra os quais outros algoritmos foram comparados. Para um sistema de TAH prático, no qual o tamanho da câmara de complacência é diminuído, a eficiência do sistema é aumentada e o conjunto como um todo é simplificado em termos de número total de componentes, tanto a abordagem LMA quanto a LMS seriam preferíveis. Esses modos, entretanto, impõem restrições ligeiramente mais estritas em certos aspectos da fisiologia do paciente. Por exemplo, o diferencial de fluxo esquerdo-direito se torna mais difícil de compensar, e no modo LMA, o átrio direito (remanescente da extração do coração) bate invariavelmente contra a uma válvula de entrada fechada (a tricúspide), uma vez que o ventrículo esquerdo tende a se sincronizar com o batimento do átrio esquerdo (Takatani, 1981; Takatani, 1983). A hipótese então era de que os métodos LMS e LMA fossem pelo menos comparáveis à abordagem IND, com mínimas restrições. Determinou-se que os modos de operação RMS e RMA tivessem uma menor prioridade de investigação, uma vez que eles necessitam que o ventrículo direito, com uma maior lentidão de enchimento, operasse com um volume de ejeção reduzida e uma frequência maior para obter um fluxo da bomba esquerda significativo (Takatani, 1981). Existiam, também, controvérsias se o lado esquerdo ou o direito, num arranjo mestre/escravo, deveria controlar as mudanças de fluxo (Stohr, 1984; Henning, 1984; Kitamura, 1984; Umezu, 1984; Moller, 1984; Rosenberg, 1984).

Diversas metodologias foram usadas para demonstrar que as abordagens de controle mais simples (de um ponto de vista do equipamento) do que o IND poderiam realmente levar um receptor de TAH, com sucesso, através de todos os 3 estágios pós-operatórios descritos anteriormente, sem qualquer ajuste externo. Os estudos foram:

1. Estudos com exercício;
2. Experimentos com drogas;
3. Estudos crônicos.

Cada um deles será descrito brevemente, juntamente com alguns resultados:

1. Estudos com Exercício:

Exercício progressivo foi feito numa esteira para se determinar os níveis dos limites anaeróbicos. Os resultados desses experimentos visavam ajudar a estabelecer o melhor algoritmo de controle atender as necessidades de mudança de perfusão (Yozu, 1985; Yozu, 1985).

Basicamente, esses ensaios consistiram de limite anaeróbico (Matsumura, 1983), determinado durante o exercício progressivo, aumentando a velocidade da esteira de 1 Km/h a cada 3 minutos, até 6 Km/h. Para esse teste, que dá resultados que refletem com maior precisão o equilíbrio entre o fornecimento e a demanda corpórea total, o nível de lactato sanguíneo é colocado em um gráfico versus o consumo de oxigênio e o ponto de quebra na curva é definido como o limite anaeróbico (AT), ponto no qual o metabolismo anaeróbico começa (Takatani, 1982). Resultados dos estudos de Matsumura (1983) mostram uma correlação entre AT e doença cardíaca. Dados com o mesmo método aplicado para analisar os algoritmos de controle, mostraram que todos esses 3 modos (IND, LMA, LMS) de controle mostraram níveis iguais de limite anaeróbico.

Enquanto estes resultados foram particularmente feitos para comparação dos modos IND, LMA e LMS, outros estudos incluíram também dados do RMA. No modo RMA, a bomba direita funciona livremente, operando a frequência variável com volume de ejeção total (com seu valor máximo 10% menor do que o do lado esquerdo), mas controlando a frequência do ventrículo esquerdo. O resultado indicou que, apenas em termos de aumentos de fluxo em resposta ao aumento de demanda, o modo IND foi ligeiramente superior ao LMA e RMA, mas não estatisticamente significativo. Em termos de proteção atrial esquerda, o modo IND foi novamente ligeiramente melhor do que o LMA e o RMA. Finalmente, os dados de lactato mostraram uma tendência similar em todos os modos IND, LMA e RMA. Esses dados ajudaram muito na tomada de uma decisão para a estratégia de controle do TAH.

2. Estudos com drogas:

Foram feitos testes com drogas que alteram a pós-carga para verificar qual abordagem forneceria inerentemente melhor proteção aos pulmões, ou seja, que mantinha baixa pressão atrial esquerda (LAP) sob qualquer circunstância, nos piores casos. Isto foi feito para simular condições que poderiam ocorrer durante as duas fases iniciais de implantação do TAH (Watanabe, 1986(a e b)).

Para se conseguir uma melhor compreensão da dinâmica geral do sistema, várias drogas foram administradas para causar aumentos (norepinefrina) ou diminuições (nitroglicerina) graduais na pós-carga. A resposta do sistema a essas perturbações, conforme estudado anteriormente, pode ser especialmente relevante para o controle da LAP, reduzindo assim a possibilidade de edema pulmonar. Um teste comparativo típico, com aumento da pós-carga artificialmente induzida, revelou que, mesmo o modo LMA estando sujeito a um maior aumento na pressão aórtica (AOP), produziu a menor LAP.

Importante é que cada um desses 3 modos de controle (IND, LMA e LMS) simulou a resposta de um coração natural, em termos de LAP, AOP, pressão atrial direita (RAP) e pressão da artéria pulmonar (PAP). Devido a diferenças fundamentais de sensibilidade, os valores absolutos das pressões atriais são mais baixos para um coração biológico. Destes dados, pode ser concluído que o LMA é no mínimo comparável, e às vezes superior aos métodos de controle IND e LMS.

3. Estudos Crônicos:

Finalmente, para rever os efeitos mais lentos que podem resultar dos vários modos de bombeamento, cada algoritmo funcionou por um certo período de tempo (primeiramente de 3 semanas, reduzido depois para 1 semana) para cada lado (direito e esquerdo) com um intervalo de uma semana em modo de controle IND. O IND funcionou como controle, uma vez que as condições do animal, incluindo seu peso, mudam com o tempo.

Os dados mostraram claramente não haver diferenças significativas entre os modos de controle testados. Mais especificamente, os dois TAH que operaram em LMA produziram

pressões atriais equivalentes até os primeiros 40 dias (LAP média menor do que 15 mm Hg e RAP média menor do que 12 mm Hg, ao final do estágio 2 do período pós-operatório referido anteriormente).

Conclusões dos Estudos de Modo de Controle:

Sob uma perspectiva do sistema (com relação a valores limites anaeróbicos obtidos durante exercício progressivo), os modos IND (independente), LMA (alternado com esquerdo mestre) e o LMS (sincronizado com esquerdo mestre) são equivalentes, embora todos sejam inferiores ao coração natural.

Sob uma perspectiva de proteção pulmonar (baseando-se em testes com resposta transitória usando drogas), os modos IND, LMA e LMS são equivalentes ao coração natural. Entretanto, o LMA pode ser ligeiramente superior aos outros modos.

Sob uma perspectiva fisiológica (estudos crônicos), não há diferenças detectáveis se os ventrículos batem sincronizadamente, alternadamente ou independentemente.

6.4 Modo de Controle Adotado para o Projeto TAH

Baseado nos estudos acima, foi selecionado um modo de controle LMA para o sistema TAH. Pode-se, também, verificar que é desnecessário utilizar as mudanças na pós-carga como um sinal de realimentação para controlar o sistema, como no sistema da Penn State. Este assunto será abordado neste Capítulo e no Capítulo 11.

Para o sistema de controle e funcionamento do TAH adotado, enquanto o ventrículo esquerdo é acoplado ao acionador e está ejetando, o ventrículo direito é desacoplado do acionador, enchendo livremente de acordo com a pressão de retorno venoso do átrio direito. Por outro lado, durante a segunda metade do ciclo e enquanto o ventrículo direito está acoplado e ejetando, o lado esquerdo, enche livremente de acordo com a pressão do átrio esquerdo. A fase de

enchimento de ambas as bombas é essencialmente dependente do comportamento fisiológico, com cada bomba de sangue aceitando qualquer fluxo entregue pelos sistemas venoso e pulmonar até o limite de seu volume de ejeção. Desta forma, a auto-regulagem é inerente. O acionador é movimentado para frente e para trás, fazendo o trajeto completo para cada ciclo (Figura 6.4-1).

6.5 Controle de Frequência do TAH Eletro-Mecânico

Para este TAH, a frequência de batimento cardíaco é dependente da frequência do acionador. A velocidade do motor impõe o tempo de ejeção para ambos os ventrículos, sendo o tempo de ejeção, inversamente proporcional à velocidade do motor. Devido ao enchimento passivo dos ventrículos, a pressão de entrada impõe o tempo de enchimento. O problema então é selecionar a velocidade do motor para uma operação adequada da bomba. É possível aplicar-se uma velocidade de motor variável ou fixa como sistema de controle para o TAH.

6.6 Sistema de controle do TAH com velocidade de motor variável

Uma opção para o sistema controlador é variar a velocidade do motor. A Figura 6.6-1 ilustra como isto pode ser feito. Na porção superior da figura, está o sinal de direção do motor. Este é um sinal de um sensor de efeito Hall ou sinal de comutação, que indica a direção do deslocamento do acionador. Quando o sinal muda para alto (T1), a direção do acionador mudou para a esquerda, e a ejeção esquerda começa. Similarmente, quando o sinal muda para baixo (T0), a ejeção direita começa.

Outro sinal de sensor Hall indica quando o diafragma da bomba esquerda se aproxima do enchimento (C1, C2 ou C3). Um microprocessador compara o tempo entre os sinais dos sensores (T1 com C). Se ocorre o pulso do diafragma simultaneamente com o pulso direcional do motor, ou imediatamente após ($C1 = T1$), o acionador está restringindo o enchimento esquerdo. Se isto persistir por um certo número de batimentos, o controlador acelera o motor de forma que o tempo de ciclo diminui e a frequência de batimento aumenta.

Por outro lado, se ocorrer o sinal do sensor Hall do diafragma significativamente após o pulso direcional do motor ($C3 > T1 + dt$), significa que o acionador está movendo muito rapidamente. O volume e a energia de bombeamento estão sendo usados ineficientemente, e o sangue está sendo ejetado mais rapidamente do que o necessário. O motor é conseqüentemente desacelerado para permitir um enchimento mais completo da bomba esquerda e uma ejeção mais lenta.

A bomba esquerda é usada como mestre devido aos dados discutidos anteriormente. A sensibilidade da bomba direita é indiretamente obtida devido à diferença entre os fluxos direito e esquerdo. À mesma frequência de batimento, o deslocamento direito será normalmente de 5 a 15% menor do que o esquerdo. Conseqüentemente, se o retorno venoso sistêmico aumentar subitamente, a bomba direita poderia aumentar seu débito, aumentando seu deslocamento. Bombeando esse fluxo do diafragma direito, através dos pulmões e para o átrio esquerdo, aumentaria a velocidade de enchimento esquerda, ocasionando que o TAH aumente sua frequência de batimento.

Como o acionador é movido por um motor sem escova de corrente contínua (CC) e o parafuso de roletes é um sistema altamente eficiente, a inerente influência da pós-carga é relativamente baixa (Capítulo 11). Os estudos “In Vivo” (Capítulo 12) com o modo de controle selecionado indicam também que a pós-carga tem pouca influência no TAH, provavelmente porque os controles neuro-humorais do corpo mantêm uma relação lógica entre a ação da pré-carga e da pós-carga.

É importante a utilização de um sistema de segurança contra falhas de detecção dos sensores Hall, mudando o modo de controle com frequência variável (VR) para controle com frequência fixa (FR), quando a frequência cai abaixo de um valor mínimo estipulado previamente (por exemplo: 60 bpm).

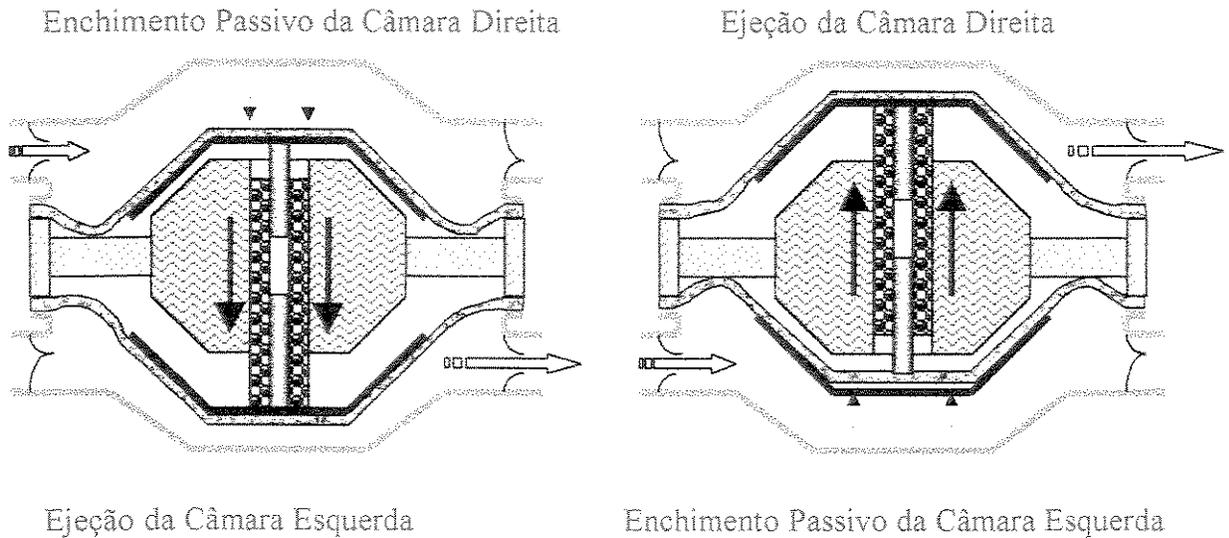
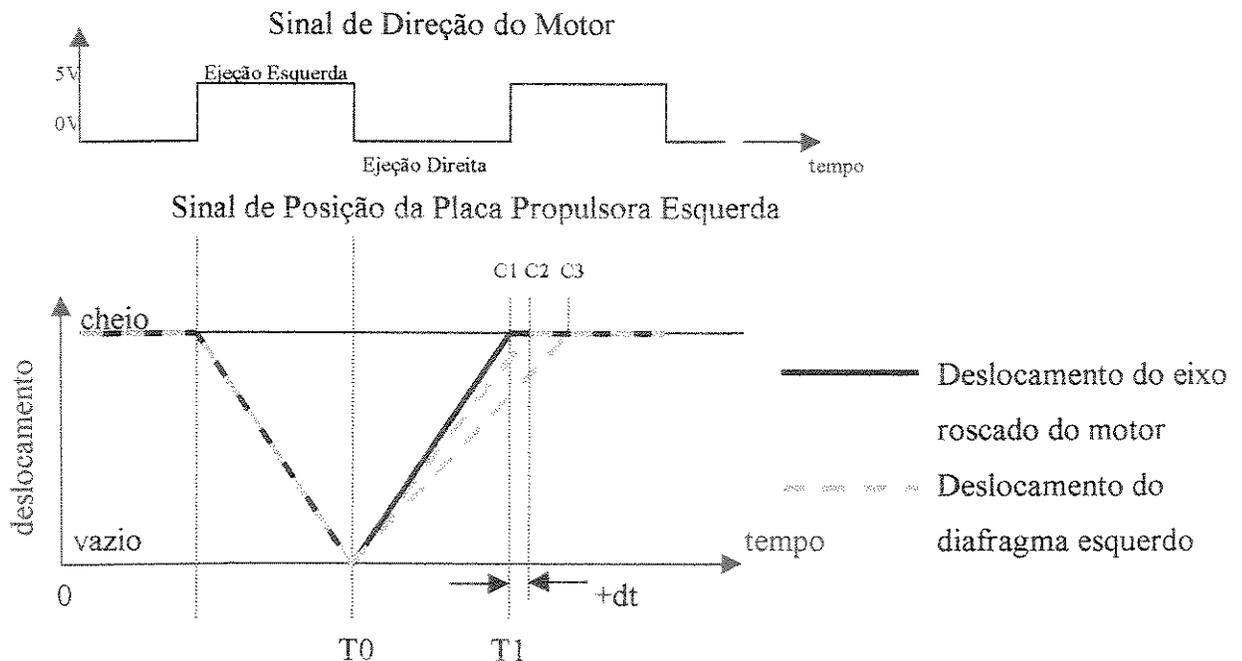


Figura 6.4-1 Conceito de Ejeção Alternada. Uma câmara ejeta enquanto que a outra enche passivamente, de acordo com a pressão venosa. Durante o enchimento, a placa propulsora corre livremente desacoplada do eixo roscado.



Controle:

Caso 1: $C1 = T1$, o motor deve ser acelerado para diminuir o tempo de enchimento

Caso 2: $C2 \leq T1 + dt$, a velocidade do motor não muda

Caso 3: $C3 > T1 + dt$, a velocidade do motor é reduzida

Figura 6.6-1 Sistema de Controle do TAH com Velocidade de Motor Variável.

São empregados dois conjuntos de sensores de posição de efeito Hall para implementar a ejeção alternada com bomba esquerda como mestre (LMA) em VR. O primeiro conjunto é formado por sensores de posição do parafuso de roletes. Ele é usado para inverter a direção de rotação do motor, isto é, selecionar a ejeção esquerda e direita e controlar a energia elétrica fornecida ao motor. Os níveis de ejeção final máximos para a esquerda e direita são estabelecidos usando batentes mecânicos incorporados a ambas as extremidades dos eixos estabilizadores do parafuso de roletes. Mesmo estando incorporados os batentes, eles não serão atingidos a cada pulso. Eles são instalados como uma medida de segurança, no caso dos sistemas de controle elétrico não responderem apropriadamente. Assim que os níveis finais de ejeção direita e esquerda são detectados, por uma elevação rápida da corrente, acima do nível normal (até 1,2 A), a direção do motor é invertida, como sistema de segurança. Quando o fim de ejeção direita é alcançado, o motor é desligado até que o próximo sinal de início de ciclo ligue o motor novamente. Quando o TAH é operado no modo LMA em VR, a bomba esquerda enche, e o sinal deflagrador, proveniente do sensor Hall de posicionamento do diafragma esquerdo, liga o motor novamente. Um ciclo cardíaco é completado após a ejeção direita, desligando o motor. A frequência de batimento da bomba é registrada continuamente através do sinal de posição do parafuso de roletes, e quando a frequência da bomba cai a menos de 60 bpm, o controle é automaticamente mudado para o modo FR, como sistema de segurança para manter o coração em operação mínima. Em modo FR, o pulso de um gerador de pulsos interno aciona o motor, iniciando assim um novo ciclo.

Como uma reserva ao controle baseado no sensor Hall do parafuso de roletes, pode ser incorporado também um controle baseado no sensor comutador do motor. Inicialmente, um contador de pulsos de comutação é sincronizado ao fim da ejeção direita conforme determinado pelo sinal de posição do parafuso de roletes. Quando um contador atinge o nível de contagem de um comprimento de ejeção, indicando que o fim da ejeção esquerda foi alcançado, a direção do motor é invertida para iniciar a ejeção direita. Conforme é alcançado a contagem de fim de ejeção direita, a energia do motor é desligada. O sinal de enchimento do diafragma esquerdo em VR ou o sinal do controlador em FR acionam o motor para iniciar o próximo ciclo. Uma vez que o motor empregado é de 3 fases com 14 pólos, são usados 3 sensores Hall para comutar a rotação do motor. Uma volta do motor produz então 7 pulsos por sensor ou 21 pulsos para 3 sensores.

Uma vez que uma rotação completa do motor avança o parafuso de roletes em 4 mm, 3 rotações completas resultam em 12 mm de deslocamento do parafuso, que é o comprimento de uma ejeção.

6.7 Sistema de controle com velocidade fixa do motor

Este sistema de controle foi desenvolvido visando obter um TAH confiável e de funcionamento estável. O conceito básico deste tipo de controlador é simples e dispensa o uso de dispositivos programáveis como um microprocessador. Todas as funções necessárias são fornecidas por circuitos analógicos e digitais.

Os modos de operação deste controlador são o FR e LMA. Operando no LMA, um novo ciclo espera até que o ventrículo esquerdo esteja cheio. O enchimento esquerdo total é indicado por um sensor Hall colocado no corpo central que detecta a aproximação de um ímã montado na placa propulsora esquerda. Neste modo de operação, o ventrículo direito segue a ação do esquerdo. O débito da bomba esquerda é sempre definido pelo volume de ejeção esquerdo multiplicado pela frequência cardíaca, porém, o débito direito é dependente da pré-carga direita.

No modo LMA, o controlador trabalha com uma frequência variável que muda após cada ciclo, de acordo com o tempo de enchimento esquerdo, uma vez que o tempo de ejeção é fixo, pois a velocidade do motor é fixa. A Figura 6.7-1 mostra um diagrama com os principais módulos do controlador (Mueller, 1996).

Durante a construção desse controlador, tomou-se muito cuidado com os conectores externo e interno para propiciar uma operação segura e estável do TAH. Eles devem ser selados e feitos de material durável. Os pinos e soquetes têm acabamento em ouro ou prata para diminuir a resistência elétrica nos contatos. Para as fiações externas, são usados apenas cabos trançados. Os conectores e placas internos são ambos da VECTOR Electronic Co. (Sylmar, CA, USA).

O acionador do motor proporciona uma velocidade constante do motor. Usando-se um conjunto completo de circuitos integrados específicos fabricados pela Motorola, o circuito é simples e com um número mínimo de componentes adicionais. Este circuito proporciona dois sinais ao controlador do TAH, sendo um SEGUE/INVERTE para mudar a direção e outro ABILITA para ligar e desligar o motor. A tensão elétrica fornecida ao motor também alimenta o circuito acionador e é de 20 a 24 Volts (CC).

O controlador contém o circuito dos sensores HALL, o controle do tempo e a lógica de segurança contra falhas. A lógica de segurança é uma função que altera o modo de controle de LMA para FR, caso a frequência do coração caia abaixo de 60 bpm.

Este controlador possui 2 mostradores, um para a frequência do coração e outro para o fluxo bombeado pelo ventrículo esquerdo. O circuito que alimenta os mostradores faz o cálculo do fluxo e do batimento cardíaco usando os sinais do controlador do motor.

Todas as peças eletrônicas estão colocadas em uma unidade controladora usando somente um fornecimento externo de energia elétrica. Uma vez que o controlador necessita de 4 tensões diferentes, a melhor alternativa foi uma fonte de energia com múltiplas saídas. Esta fonte de energia fornece várias tensões de saída, geralmente 5 Volts, +12 Volts e -12 Volts. Para o controlador do TAH também é necessária outra tensão, pois o acionador do motor precisa de tensão de 20 a 24 Volts.

No módulo LMA, uma detecção precisa da posição do parafuso de roletes e da placa acionadora do diafragma esquerdo é muito importante para o funcionamento adequado do TAH. Esta detecção foi realizada através de sensores de efeito Hall. Um sensor é usado para detectar e proporcionar um sinal quando o ventrículo esquerdo está cheio e outros dois sensores foram utilizados para detectar a posição do parafuso de roletes.

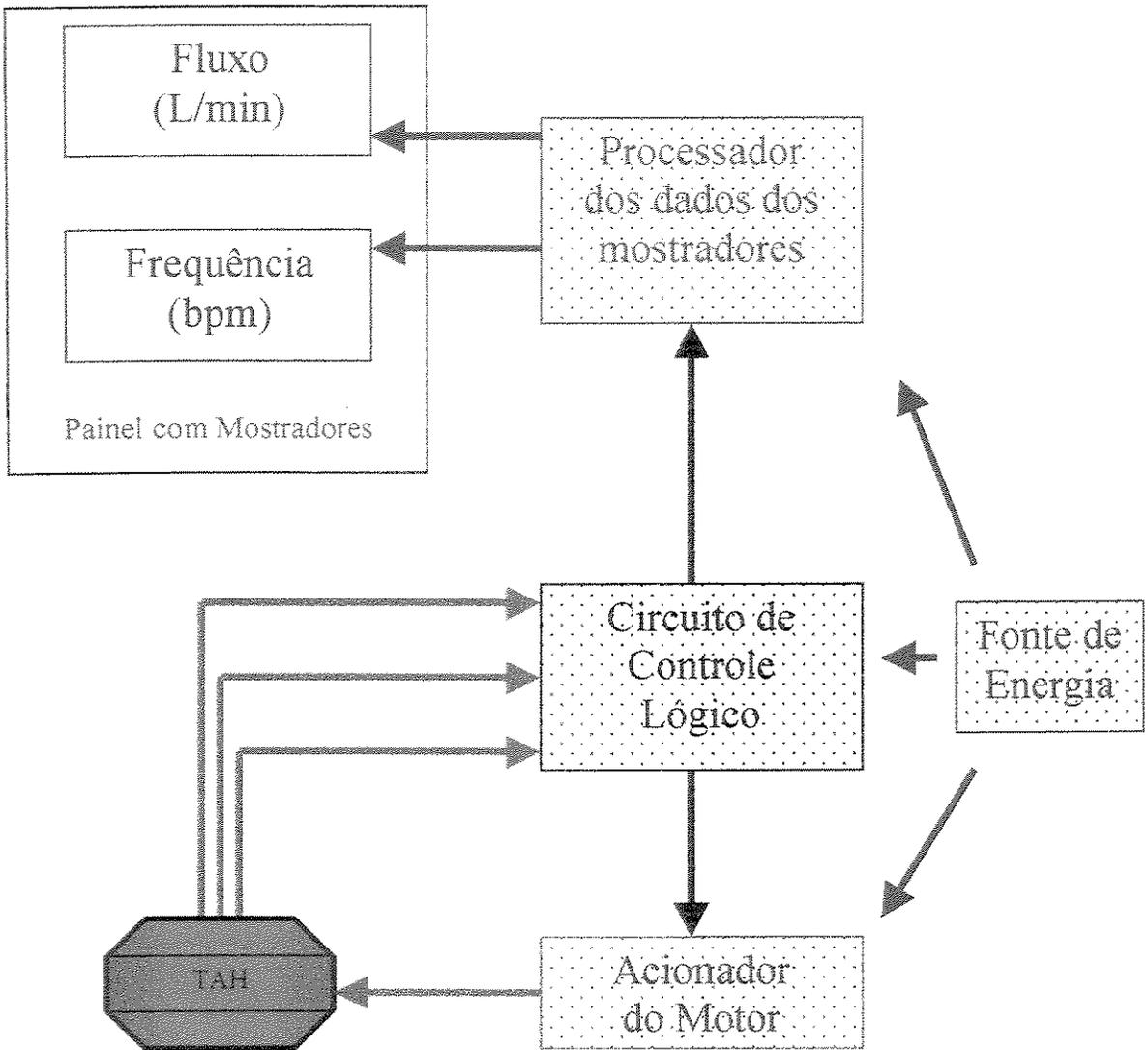


Figura 6.7-1 Diagrama do Sistema de Controle com Velocidade Fixa do Motor no Modo de Operação LMA e VR.

Para se obter uma detecção mais estável e confiável, foram utilizados sensores digitais de efeito Hall. Também, a posição dos sensores e dos ímãs permanentes foram alteradas da configuração original do TAH. Para diminuir o número de camadas pelas quais o campo magnético deve atravessar, foi aplicada uma solução simples. A idéia básica foi detectar a posição do parafuso de roletes, usando-se os ímãs permanentes e os sensores Hall dentro da bomba, ou seja, o espaço entre os diafragmas. Isto proporciona um número mínimo de meios com permeabilidades magnéticas diferentes entre os ímãs e os sensores Hall, além de não ser necessária qualquer fixação externa adicional à bomba.

A melhor opção foi implantar os ímãs nos eixos guias da placa suporte e colocar os sensores Hall em frente a eles no corpo central do TAH. A Figura 6.7-2 mostra as novas posições dos dispositivos de sensores Hall e ímãs.

Um desempenho bem estável é uma vantagem importante. Esta nova posição também reduz o trabalho feito pelo circuito, pois agora há um sinal para cada posição (em cima e em baixo) do parafuso de roletes, o que permite uma relação fixa entre a direção e a posição do parafuso de roletes. Além disso, passa a ser desnecessária a montagem do sensor Hall no topo da câmara esquerda do TAH.

Para essas novas posições dos ímãs permanentes nos eixos guias da placa suporte, o deslocamento do parafuso de roletes para a ejeção é fixado pela distância entre esses ímãs. A fixação do deslocamento na ejeção torna também o volume de ejeção da bomba constante, conseqüentemente, a operação do TAH é mais estável.

Para o controlador TAH com velocidade fixa do motor, a velocidade do motor é fixada usando um potenciômetro localizado na placa de circuito eletrônico. A velocidade do motor não altera significativamente a frequência de batimento do coração, definindo apenas o tempo de ejeção do TAH. A lógica de controle utiliza os sinais dos 3 dispositivos sensores de efeito Hall localizados no corpo central do TAH. A Figura 6.7-3 mostra como esse controlador usa estes sinais para operar o TAH nos módulos FR e LMA.

O primeiro sinal vem do sensor Hall detectando a aproximação do ímã localizado na posição inferior de um dos eixos guia da placa suporte; este sinal informa quando a placa suporte está na posição superior, ou seja, quando o ventrículo esquerdo está vazio.

Imediatamente após detectar que o ventrículo está vazio, o controlador muda a direção do motor e a fase de enchimento começa. A placa suporte é fixada ao parafuso de roletes e se move em direção ao corpo central do TAH mais rapidamente do que a placa propulsora que está fixada ao diafragma, propiciando um enchimento passivo do ventrículo esquerdo.

Quando o segundo sensor Hall detecta a aproximação do ímã localizado na parte superior do outro eixo guia, o controlador desliga o motor. Se a operação for em FR, um novo ciclo começa após um certo período de tempo. Este tempo define a frequência cardíaca e pode ser ajustado utilizando-se um potenciômetro localizado no painel do controlador. Se a operação for em LMA, o controlador espera até o completo enchimento do ventrículo esquerdo. O terceiro sinal detecta a aproximação da placa propulsora esquerda e este sinal indica que o ventrículo esquerdo está cheio, então um novo ciclo começa.

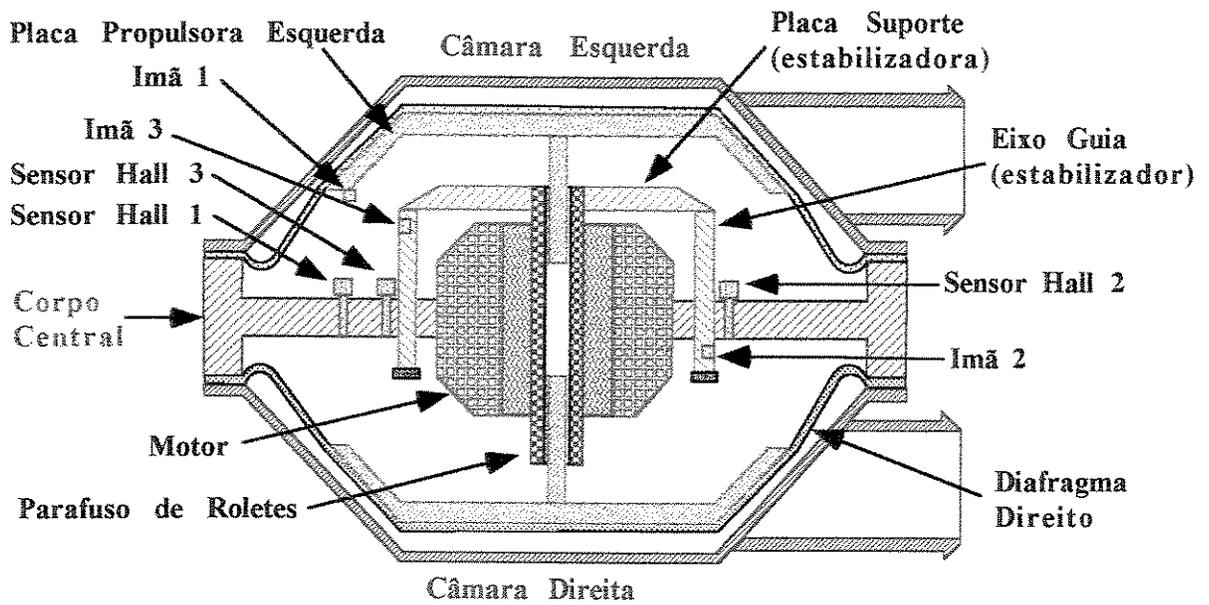


Figura 6.7-2 Novo Posicionamento dos Sensores de Efeito Hall e dos Imãs para Detecção do Deslocamento do Parafuso de Roletes e do Diafragma Esquerdo.

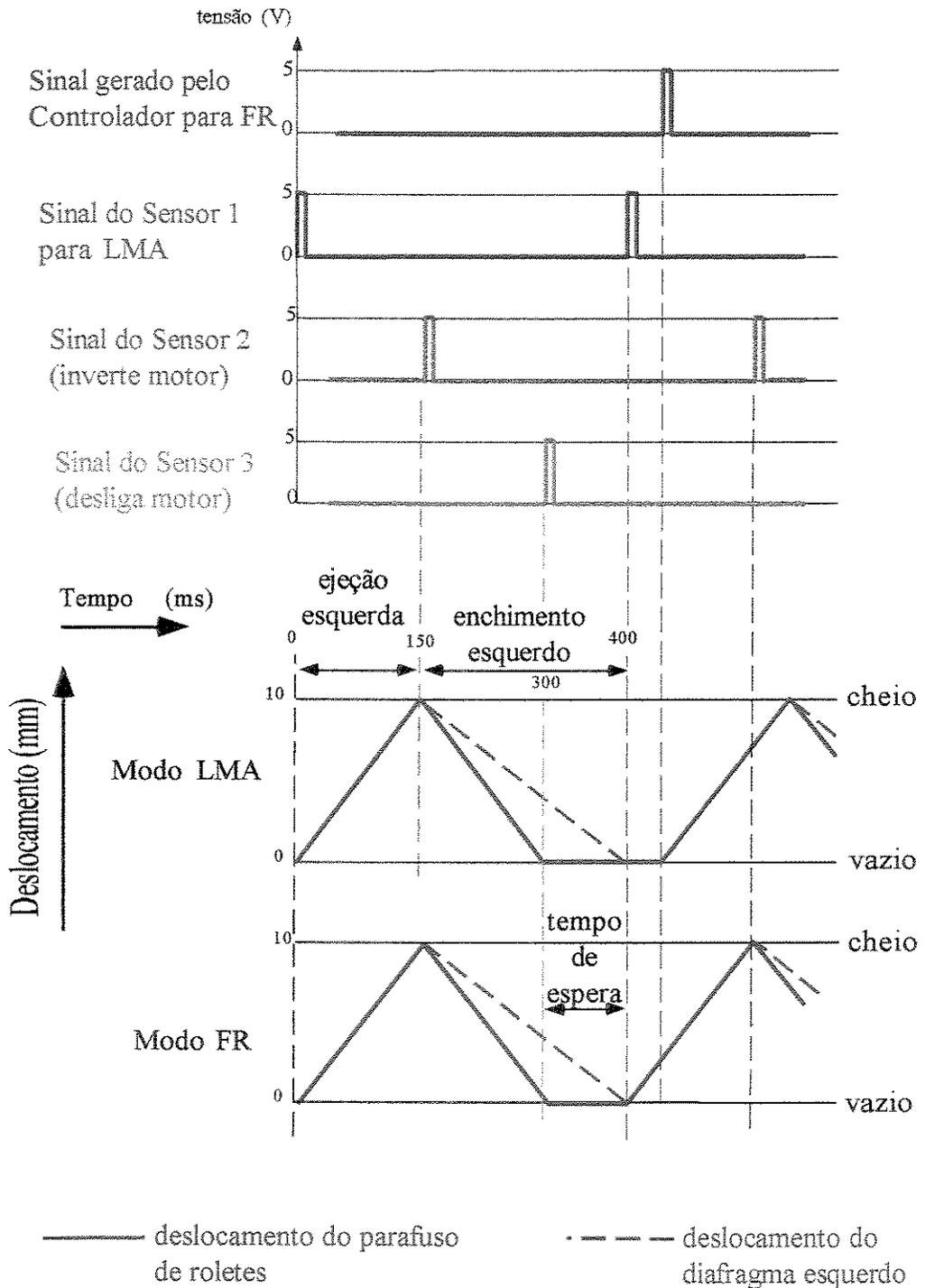


Figura 6.7-3 Diagrama da Distribuição Temporal dos Sinais Provenientes dos Sensores Hall 1, 2 e 3, mostrando a posição do parafuso de roletes e do diafragma esquerdo quando o TAH está operando em dois modos de operação: Frequência Fixa ("Fixed Rate" - FR) e Alternada com Esquerdo Mestre ("Left Master Alternate" - LMA).

Capítulo 7

Características Funcionais do TAH

7.1 Débito Cardíaco

O volume das câmaras de bombeamento de sangue e o projeto dos diafragmas estão dimensionados de forma que o sistema seja capaz de suportar a circulação e produzir um débito cardíaco esquerdo de 8 L/min, com uma pressão atrial esquerda cerca de 10 mm Hg, bombeando o sangue a uma pressão arterial média de 110 mm Hg e uma pressão pulmonar média de 25 mm Hg. O sistema de acionamento possui força suficiente para produzir pressões máximas de ejeção bem acima do que poderia ser esperado fisiologicamente (aproximadamente 300 mm Hg no lado esquerdo e 150 mm Hg no lado direito). Desta forma, o sistema pode responder às mudanças necessárias de desempenho, fornecendo os volumes de ejeção (volumes sistólicos) adequados (63 ml) e gerando uma frequência de batimento entre 60 a 170 bpm. As características de enchimento das câmaras de sangue permitirá estas mudanças de desempenho, durante o funcionamento do TAH, mantendo as pressões máximas de retorno venoso no lado direito em aproximadamente 10 mm Hg e as pressões máximas de retorno venoso no lado esquerdo em 15 mm Hg, valores aceitáveis fisiologicamente.

7.2 Demanda de Energia

As eficiências e as distribuições de potências de cada componente do sistema TAH são mostradas nas Tabelas 7.2-1 e -2 para débitos cardíacos de 8 L/min e 6 L/min, respectivamente.

Pode se notar, que em uma condição de 6 L/min, o nível de eficiência total do sistema utilizando as baterias internas é de 19% e, devido às perdas associadas ao sistema de transmissão de energia transcutâneo (TETS), este valor é reduzido para 14% com as baterias externas (Takatani, 1992; Poirier, 1986; Okamoto, 1991). A Figura 7.2-1 mostra as curvas de demanda de energia do sistema TAH, ilustrando as potências requeridas para operação com as baterias internas e externas, para diferentes débitos cardíacos. A diferença entre as duas representa as perdas associadas ao TETS. A Tabela 7.2-3 relaciona os tempos de operação com as baterias internas e externas para os débitos cardíacos de 6 e 8 L/min. Mesmo que a eficiência do sistema seja em média de 14%, a operação de um TAH por 70 minutos com as baterias internas e por 11 horas com as baterias externas, assegura uma condição clinicamente aceitável, fornecendo um débito cardíaco de 6 L/min.

7.3 Efeitos Térmicos

O calor gerado pelo sistema deve ser dissipado internamente no organismo. Para o sistema TAH, o calor é gerado pelos sub-sistemas de acionamento, de baterias internas e pela bobina secundária do TETS. As condições máximas de geração de calor correspondem a um débito cardíaco máximo, assim, os dados relacionados na Tabela 7.2-1 representam o pior caso de distribuição e dissipação térmica aos tecidos vizinhos e ao sangue. A necessidade de dissipação de calor do Sub-Sistema TAH, em particular, é de menos de 12 W. Essencialmente, esse calor é transmitido por condução às áreas relativamente grandes que estão em contato com os tecidos biológicos e desse modo são mantidos níveis aceitáveis de fluxo de calor.

O projeto básico do conversor de energia do TAH leva em consideração o fator de transferência de calor das partes críticas geradoras de calor. Por exemplo, o calor gerado pelo estator do motor será conduzido pelo corpo metálico central. A placa metálica central condutora de calor dissipa eficazmente o calor aos tecidos vizinhos, prevenindo assim, um aumento na temperatura dentro do corpo da bomba. As características térmicas do TAH foram consubstanciada em testes “In Vitro” (Capítulo 11.5).

Estudos preliminares, em condições extremas, em que são presumidos que a maioria das perdas de energia são conduzidas para os tecidos através das superfícies do módulo de acionamento, indicam que a média do nível de fluxo de calor estaria em $0,04 \text{ W/cm}^2$. Um valor comumente usado para limite de fluxo de calor de tecidos biológicos são os dados desenvolvidos por Rawson (1967). Ele mostra um limite de $0,05 \text{ W/cm}^2$ para tecido não vascularizado e $0,1 \text{ W/cm}^2$ para tecido vascularizado.

O valor máximo dissipado na bateria interna é de menos de 1 W. Com uma área superficial das baterias internas de aproximadamente 140 cm^2 , o fluxo de calor resultante de $0,007 \text{ W/cm}^2$ é uma ordem de grandeza menor que o fluxo de calor tolerável para tecidos não vascularizados.

Os testes “In Vivo” com o TETS mostram que com 20 W de potência fornecida pela bobina secundária implantada, a temperatura máxima dos tecidos vizinhos foi de menos de 1°C acima da temperatura de referência do tecido. Isto é coerente com as perdas secundárias encontradas (I^2R) de menos de 1 W e os 100 cm^2 aproximadamente de área de superfície da bobina. Os resultados acima são limites uma vez que a potência máxima necessária ao TAH é menor do que 20 W (Takatani, 1992).

Baseando-se nesses fatores, pode-se estabelecer com confiança que as perdas de calor associadas ao TAH podem ser adequadamente dissipadas.

Tabela 7.2-1 Distribuição de Energia e Eficiência do TAH operando com 8 L/min, 100 mm Hg de pressão arterial média e 30 mm Hg de pressão da artéria pulmonar.

	Potência de Entrada (Watts)	Eficiência por Componente (%)	Potência de Saída (Watts)	Eficiência do Sistema com Baterias (%)
bomba de sangue direita	0.55	80	0.44	
bomba de sangue esquerda	2.60	75	1.95	
dispositivo de volume variável		96		
Conversor de Energia	13.2	25	3.33	
Controlador Eletrônico	14.6	90	13.2	
Bateria Interna	14.9	98	14.6	16
TETS	19.9	75	14.9	
Bateria Externa	20.0	99	19.9	12

Tabela 7.2-2 Distribuição de Energia e Eficiência do TAH operando com 6 L/min, 100 mm Hg de pressão arterial média (PAM) e 30 mm Hg de pressão da artéria pulmonar (PAP).

	Potência de Entrada (Watts)	Eficiência por Componente (%)	Potência de Saída (Watts)	Eficiência do Sistema com Baterias (%)
bomba de sangue direita	0.49	80	0.39	
bomba de sangue esquerda	1.77	75	1.33	
dispositivo de volume variável		96		
Conversor de Energia	7.83	30	2.35	
Controlador Eletrônico	8.70	90	7.83	
Bateria Interna	8.88	98	8.70	19
TETS	11.94	75	8.88	
Bateria Externa	11.96	99	11.84	14

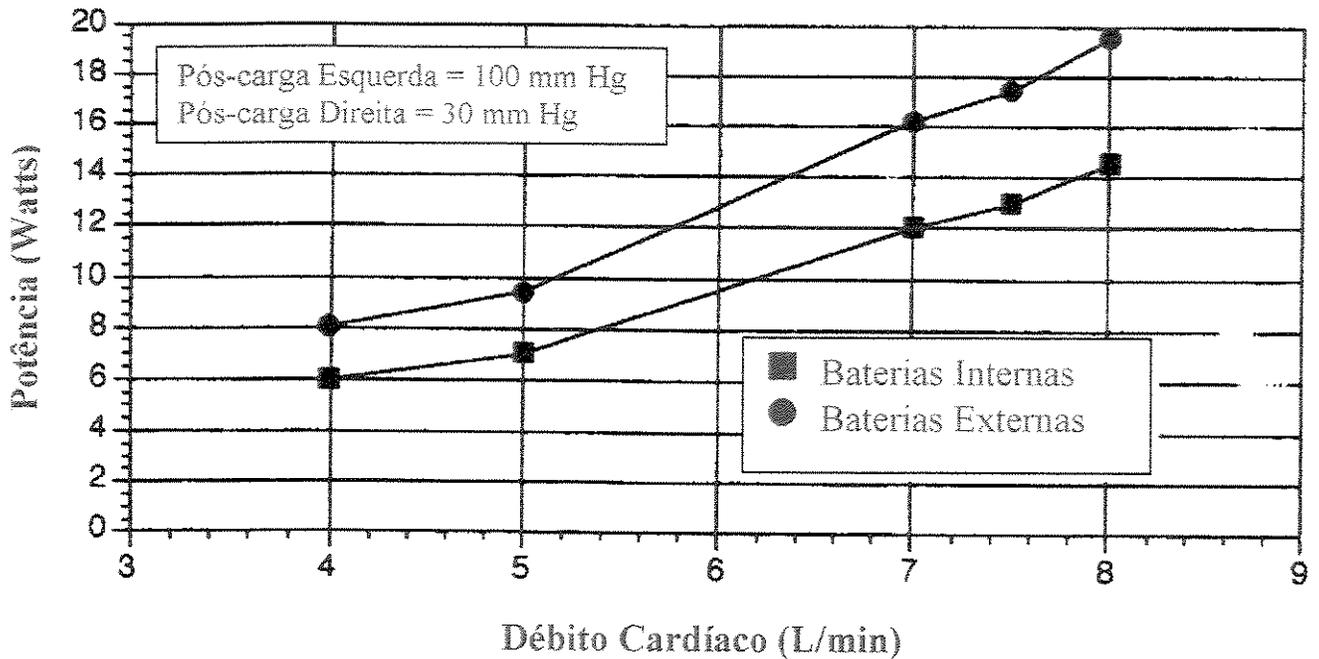


Figura 7.2-1 Características de Consumo de Energia pelo Sistema TAH.

TABELA 7.2-3 Períodos de Operação do TAH com as Baterias

Condições de Operação do TAH	Bateria Interna ¹	Bateria Externa ²
8 L/min, 100 mm Hg de PAM e 30 mm Hg de PAP	45 minutos	7 horas
6 L/min, 100 mm Hg de PAM e 30 mm Hg de PAP	70 minutos	11 horas

1: "Nickel Metal Hydride Battery" - 1.1 Ah, 80% de descarga

2: "Lead Acid Cells" - 10 Ah, 80% de descarga

Capítulo 8

Características Físicas do Sistema Totalmente Implantável

8.1. Ambiente Interno

O implante coloca os componentes em contato com tecidos biológicos e sangue, isto é, em um ambiente salino e corrosivo, mantido à temperatura do corpo (aproximadamente 36,8°C), acima da temperatura ambiente normal. Todos os materiais em contato com sangue ou tecidos provaram ser resistentes a efeitos corrosivos. O principal material em contato com o sangue é a superfície biolizada, enquanto que os tecidos biológicos estão principalmente em contato com tecido de poliéster. O módulo eletrônico de controle e as baterias internas são hermeticamente selados, prevenindo vazamentos dos componentes ou infiltrações dos fluidos do corpo.

O sistema pode suportar mudanças de temperatura, provando tolerar a temperatura de 60°C durante a biolização sem qualquer dificuldade. O ciclo de esterilização a gás padrão não afetou o desempenho do sistema.

No dimensionamento das baterias internas, foram considerados os efeitos degradativos da temperatura de 36,8°C no fornecimento de energia.

Uma vez que um aumento na temperatura poderia diminuir a vida útil do sistema, foi usada uma temperatura 5°C acima da normal para o teste de durabilidade do sistema. Os testes de durabilidade com velocidade acelerada e temperatura de 42°C por 4 meses não afetaram o desempenho do sistema.

O transformador secundário e as fiações elétricas entre o TETS, as baterias internas e o acionador são implantados nos tecidos subcutâneos. Com uma combinação de revestimento de baixa permeabilidade e perdas de calor nas fiações, é esperado prevenir qualquer condensação dentro desses componentes.

8.2 Ambiente Externo

Como influências externas podem ser incluídas mudanças na pressão, temperatura, umidade e campos eletromagnéticos. Além disso, o paciente estará sujeito a acelerações e vibrações externamente induzidas. O sistema acionador do TAH não é influenciado por pressão ambiental e é operado por princípio eletro-mecânico. O efeito mais significativo de variações nas pressões ocorre no dispositivo de volume variável. A câmara de complacência deve possuir um excesso de volume para compensar mudanças na pressão atmosférica. Em viagens de avião, a uma altitude de cerca de 7.000 pés (0,78 atm) as variações nas pressões devem ser toleradas. Esta altitude é suficiente para permitir a vida em todos os centros populacionais do Brasil, Estados Unidos e em muitas áreas. Assim, é previsto ser usada uma câmara de complacência aumentada, que originalmente foi desenvolvida para um LVAD. Uma vez que o TAH é operado no módulo LMA, isto é, com ejeção alternada, o valor de complacência necessário é extremamente menor, acomodando apenas a diferença existente entre os débitos cardíacos esquerdo e direito. Desta forma, o valor do volume de complacência de 80 cm³ será suficiente para compensar as mudanças de pressão do ambiente, também para o TAH.

O principal efeito da temperatura ambiente é na operação das baterias externas. Espera-se que estas baterias sejam usadas sob as roupas. Espera-se também que os pacientes tentem evitar exposição das baterias a temperaturas extremas. Exceto em emergências, é razoável estimar-se que os componentes externos permaneçam a uma média de temperatura de 0 a 38°C. A capacidade de armazenar energia das baterias de Níquel a 38°C é em média 70% em relação àquela a 25°C. Os componentes externos são projetados para alta umidade e exposição a pulverização de água.

O sistema TETS é o componente mais sensível à influências externas uma vez que qualquer condutor eletromagnético em sua adjacência imediata tenderá a absorver energia da bobina primária. Torna-se necessário alertar o paciente sobre o uso de peças de metal na proximidade do transformador.

A fixação do Sub-Sistema TAH no espaço intercostal propicia uma proteção contra aceleração e vibração induzidas externamente podendo causar danos ao organismo. Este tipo de implante intratorácico do dispositivo também elimina a possibilidade de potenciais danos aos tecidos delicados dos órgãos abdominais, como ocorre em implantes abdominais.

8.3 Seleção de Materiais

Todos os materiais utilizados nos componentes implantáveis do sistema TAH têm uma história de compatibilidade, durabilidade e impermeabilidade. Um resumo dos materiais utilizados em contato com sangue e tecidos biológicos é mostrado na Tabela 8.3-1 (Veja também o Capítulo 10).

Para se evitar infecção localizada no dispositivo (Capítulo 4.3), todas as superfícies do sistema que entram em contato com tecidos biológicos, exceto a bobina secundária do TETS e o módulo das baterias internas, são recobertas com tecido Dacron.

Tabela 8.3-1
Materiais em Contato com o Sangue e Tecidos Biológicos

Câmaras de Bombeamento de Sangue	Resina Epoxi, com ou sem fibra de carbono, cobertas com tecido de poliéster (Dacron)
Corpo Central do TAH	Alumínio ou Titânio (6AL4V), recoberto com Dacron
Diafragmas das bombas de Sangue	Borracha Hexsyn
Superfícies Internas das Bombas	Cobertura de Gelatina Desidratada (biolizada)
Enxertos Artificiais (saídas do TAH)	Dacron
Bordeletes Atriais (entradas do TAH)	Dacron
Próteses Valvares Artificiais	Pericárdio Bovino
Corpo do Dispositivo de Volume Variável	Polisulfona
Conectores do Volume Variável	Titânio (6AL4V)
Diafragma do Volume Variável	Borracha Hexsyn (Hexsyn-Butyl bi-laminar)
Cabos Elétricos	Poliuretano recobertos com Dacron
Módulo das Baterias Internas	Titânio (6AL4V)
Bobina Secundária do TETS	Poliuretano

Capítulo 9

Descrição da Bomba de Sangue

9.1 Sub-Sistema TAH

A Figura 9.1-1 mostra um desenho esquemático do TAH. O TAH consiste de bombas de sangue tipo placa propulsora de formato cônico envolvendo o corpo central de espessura reduzida (18 mm) contendo o sistema de acionamento eletro-mecânico (todos os desenhos das partes mecânicas são mostrados no Apêndice 1).

Os principais componentes do TAH são:

- a) As bombas esquerda e direita;
- b) O corpo central;
- c) O sistema de acionamento eletro-mecânico;
- d) A placa estabilizadora e o parafuso de roletes;
- e) As placas propulsoras e os diafragmas;
- f) Os conectores de entrada e de saída.

a) As bombas esquerda e direita (Figura 9.1-2): As câmaras foram feitas de resina epoxi através de um procedimento de moldagem. Os modelos das câmaras das bombas esquerda e direita foram projetados e testados através de colocação e ajuste anatômico em pacientes humanos durante transplante cardíaco. Durante a moldagem, anéis metálicos foram encapsulados nas câmaras para aumentar a força das bordas usadas para fixação no corpo central. Tanto os

conectores metálicos do fluxo de entrada como os de saída das câmaras foram fixados com epoxi. Orifícios de remoção do ar foram feitos nas câmaras com abertura de rosca de tamanho apropriado.

b) O corpo central (Figura 9.1-3): O corpo central de alumínio aloja o sistema de acionamento eletro-mecânico e os sensores (efeito Hall) de posicionamento da placa propulsora e do diafragma esquerdo. Canais foram abertos no corpo central para acondicionar a fiação elétrica dos sensores Hall de posicionamento e dos sensores de comutação e do motor. Os cabos de alimentação e o tubo de condução de ar foram conectados ao corpo central através de conectores de 1/4 de polegada de diâmetro interno parafusados no corpo central.

c. O sistema de acionamento eletro-mecânico (Figura 9.1-4): O sistema de acionamento eletro-mecânico consiste de um motor sem escova Modelo 5630A (Sierracin/Magnedyn, Carlsbad, CA) e um parafuso planetário de roletes, Modelo SRC 8x4R (SKF, França). O motor contém três fases em delta com 14 pólos. O diâmetro do parafuso de roletes é de 8 mm contendo uma rosca com avanço de 4 mm. A porca do parafuso é fixada dentro do rotor do motor. Este conjunto é apoiado por um par de rolamentos radiais e então fixado ao corpo central com o estator do motor sendo colocado fora do rotor. Os sensores de comutação consistem de 3 sensores Hall montados num suporte especial com seus ângulos de separação de 17° , sendo este suporte inserido no sistema de acionamento eletro-mecânico próximo à uma das extremidades do rotor para comutar sua posição.

d. A placa estabilizadora e o parafuso de roletes (Figura 9.1-5): Para transformar a rotação do motor em um movimento retilíneo do parafuso de roletes, este foi fixado a uma placa estabilizadora com 3 eixos guias deslizantes espaçados igualmente. Os eixos deslizantes passam através do corpo central onde foram montadas buchas de Bronze. As buchas foram lubrificadas minimizando assim o desgaste e o atrito. Na extremidade livre de cada eixo deslizante, foram colocadas porcas de travamento mecânico para limitar o curso da ejeção em 12 mm.

e. As placas propulsoras e os diafragmas (Figura 9.1-6): O diafragma de borracha Hexsyn foi confeccionado por processo de vulcanização a quente e pressão, tendo sua superfície

texturizada para possibilitar a aderência da camada feita com uma solução gelatinosa. Os diafragmas são fixados por colagem às placas propulsoras de formato cônico. O eixo central fixado à placa propulsora é introduzido dentro do furo do parafuso de roletes, ficando, desta forma, a placa propulsora solta porém guiada em relação ao parafuso de roletes, permitindo o enchimento passivo do ventrículo. A extremidade do diafragma é comprimida entre a borda da câmara e o corpo central, pelo aperto dos parafusos de fixação e montagem da câmara no corpo da bomba de forma que não hajam vazamentos.

f. Os conectores de entrada e de saída (Figura 9.1-7): A sub-montagem dos conectores de entrada das câmaras consiste de um bordelete de Dacron anexado ao sistema de conexão rápida de silicone. Uma válvula cardíaca artificial biológica, de três folhetos e com 27 mm de diâmetro, é suturada na entrada do bordelete. O sistema de conexão de saída do TAH consiste de um enxerto de Dacron cilíndrico com diâmetro de 30 mm anexado a uma conexão rápida de silicone. Uma válvula biológica com 23 mm foi suturada dentro de cada enxerto.

Os componentes do TAH acima descritos foram confeccionados e cuidadosamente revisados para assegurar a qualidade e a confiabilidade do projeto. Os componentes estavam em conformidade com as especificações descritas nos desenhos e projetos mecânicos (veja Apêndice 1). A Figura 9.1-8 mostra os componentes de 4 unidades de TAH. A Figura 9.1-9 mostra os 4 TAHs montados com vista lateral esquerda.

9.2 Conversor de Energia

O conversor eletro-mecânico de energia é o componente que, utilizando energia elétrica, gera a ação de bombeamento de sangue das próteses cardíacas. Isto é conseguido através da transformação do movimento rotacional do motor de corrente contínua (CC) sem escovas para o movimento retilíneo do parafuso planetário de roletes. A Figura 9.2-1 apresenta o diagrama esquemático do conversor de energia do TAH.

O motor utilizado é do tipo sem escova de corrente contínua, configurado com um rotor de 14 pólos magnéticos e um indutor de três fases ligadas em “delta”, projetado e fabricado especialmente para ser empregado no projeto TAH pela empresa Sierracin/Magnedyne (Carlsbad, CA, EUA) (Figura 9.2-2). As dimensões do rotor do motor são: 25 mm de diâmetro por 19 mm de comprimento, com estator de 44 mm de diâmetro por 20 mm de comprimento. A sensibilidade de torque é de 10,15 g.m/A. A rotação nominal do motor é de 1.000 a 2.500 rpm. O torque nominal é de 4 a 8 g.m nas condições médias de operação com o TAH. A eficiência correspondente do motor é de 35 a 40%.

O parafuso planetário de roletes (SRC 8x4R, SKF, França), conforme mostrado na Figura 9.2-2 (lado direito), é composto de uma porca cilíndrica de roletes com um parafuso de 8 mm de diâmetro e rosca com 4 entradas que podem resistir a uma força de 10.000 Newtons. Este dispositivo possui uma eficiência mecânica de 90-95% com expectativa de vida útil de cerca de 10 anos para esta aplicação (utilização em um TAH). A porca de roletes é fixada dentro do rotor do motor Sierracin/Magnedyne por interferência com a utilização de duas buchas de fixação, formando uma unidade de acionamento compacta e eficiente. Atualmente, nenhum outro fabricante produz outro dispositivo com conjunto parafuso e porca de roletes que atenda às especificações do projeto do coração artificial.

A porca de roletes, as duas buchas de fixação e o rotor do motor formam um conjunto único que transforma o movimento rotacional do motor em movimento retilíneo do parafuso. Este conjunto é então colocado dentro do estator do motor com ambas as extremidades apoiadas por dois rolamentos radiais ajustados dentro de rebaixos feitos nas capas do motor. Desta forma, o conjunto rotor e porca pode girar quando o estator do motor é energizado. A transformação da rotação da porca para movimento retilíneo do parafuso é possível uma vez que o parafuso não pode girar, mas apenas deslizar, pois uma das suas extremidades está fixada a uma placa estabilizadora com três eixos guias que deslizam em mancais fixados no corpo central do TAH. Os três eixos guias são soldados equidistantemente na placa estabilizadora que por sua vez é soldada na extremidade do parafuso. Os eixos guias deslizam em três mancais feitos de bronze e fixados no corpo central.

A direção do motor deve ser revertida para se iniciar o movimento do parafuso na direção oposta. A reversão da direção do motor é feita pelo controlador eletrônico do TAH, utilizando os sinais dos sensores de efeito Hall, conforme o método descrito no Capítulo 6. Três porcas foram fixadas nas extremidades livres dos eixos guias para limitar o curso do parafuso de roletes, atuando como um sistema de segurança para limitar o curso das placas propulsoras, evitando que os diafragmas sejam comprimidos contra as paredes internas das câmaras ventriculares. O avanço máximo é de 12 mm. A Figura 9.2-1 mostra o conceito do acionador do TAH.

Para guiar as placas propulsoras, foi feito um furo circular passante no centro do parafuso de roletes, por processo de eletroerosão. O eixos das placas propulsoras são colocados nas duas extremidades, direita e esquerda, do furo central do parafuso de roletes. Desta forma, o movimento das placas propulsoras pode ser guiado pelos seus eixos deslizando dentro do parafuso de roletes. Uma vez que o parafuso empurra a placa propulsora somente durante a fase de ejeção do sangue da câmara ventricular, sendo desacoplado da placa propulsora durante a diástole, a câmara ventricular pode encher passivamente pela pressão de retorno do sangue, tendo seu deslocamento guiado pelo seu eixo dentro do furo central do parafuso de roletes.

O conversor de energia é fixado no centro do corpo metálico do TAH, localizado entre as duas câmaras ventriculares. Os outros elementos, inclusive os sensores Hall e os sensores de comutação do motor são incorporados dentro do espaço central disponível entre as duas câmaras. O conjunto de baterias internas é conectado à unidade de bombeamento através de um cabo de alimentação selado.

Os principais componentes do conversor de energia eletro-mecânico são mostrados na Figura 9.2-3. A Figura 9.2-4 mostra, à esquerda, o conversor de energia eletro-mecânico montado no corpo metálico central do TAH e, à direita, a placa estabilizadora (ou placa suporte) com seus três eixos guias.

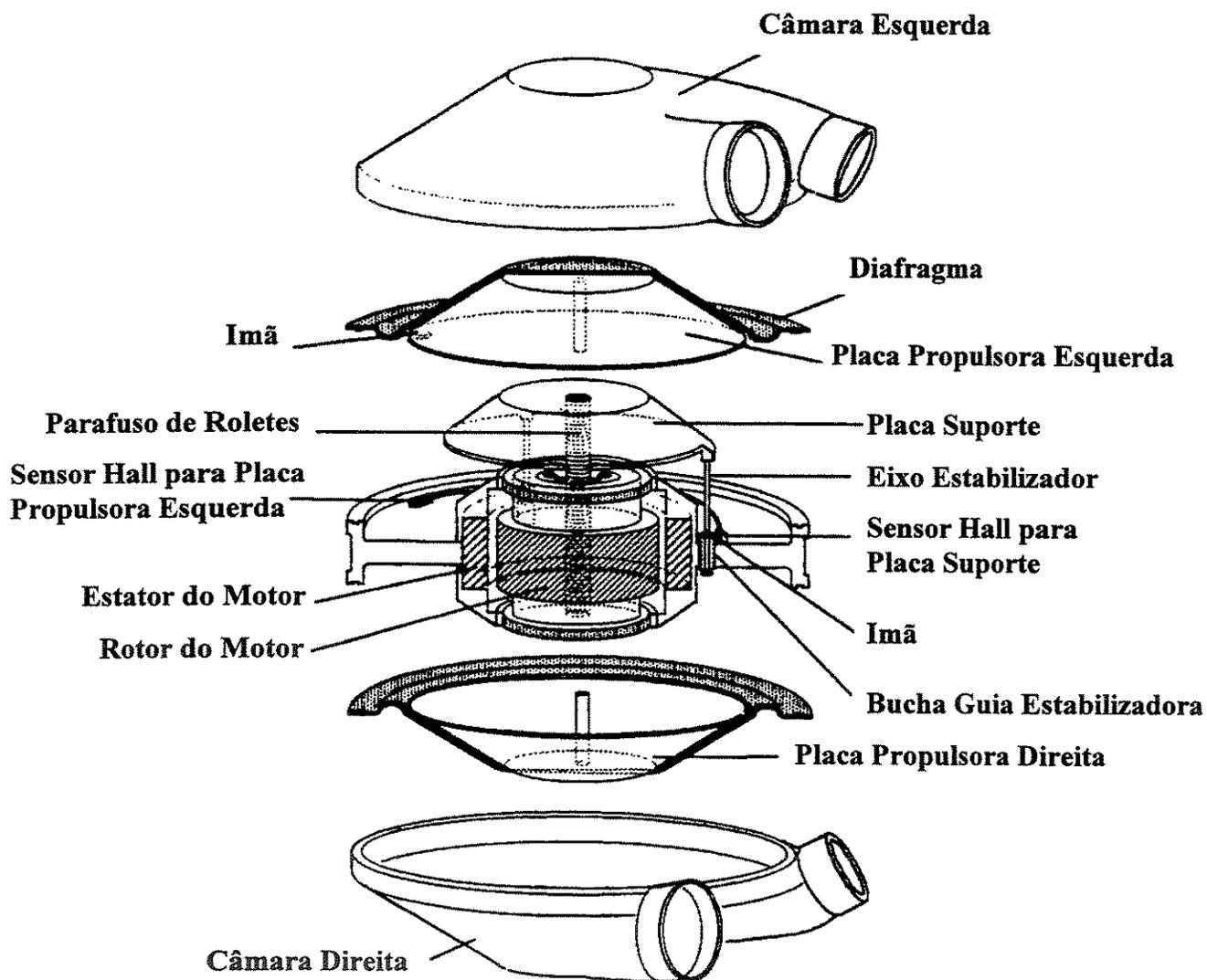
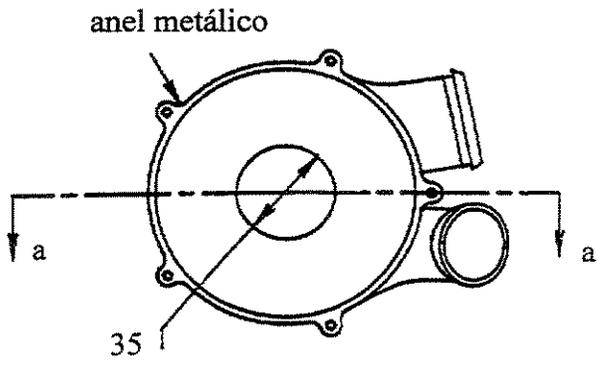
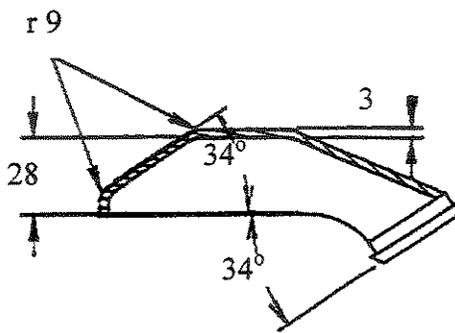
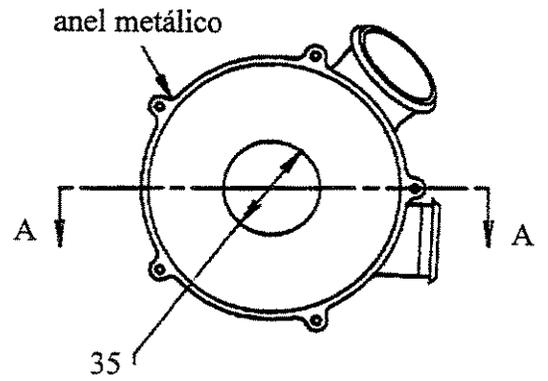


Figura 9.1-1 Desenho Esquemático dos Principais Componentes do Sub-Sistema TAH Eletro-Mecânico.

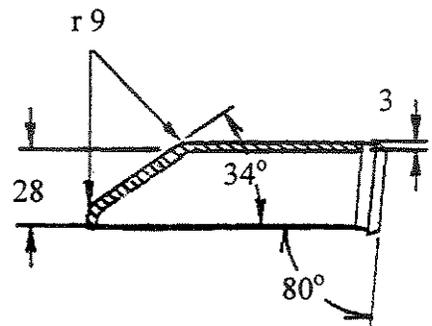
Câmara Esquerda



Câmara Direita



seção aa



seção AA

Figura 9.1-2 Câmaras de Bombeamento Esquerda e Direita.

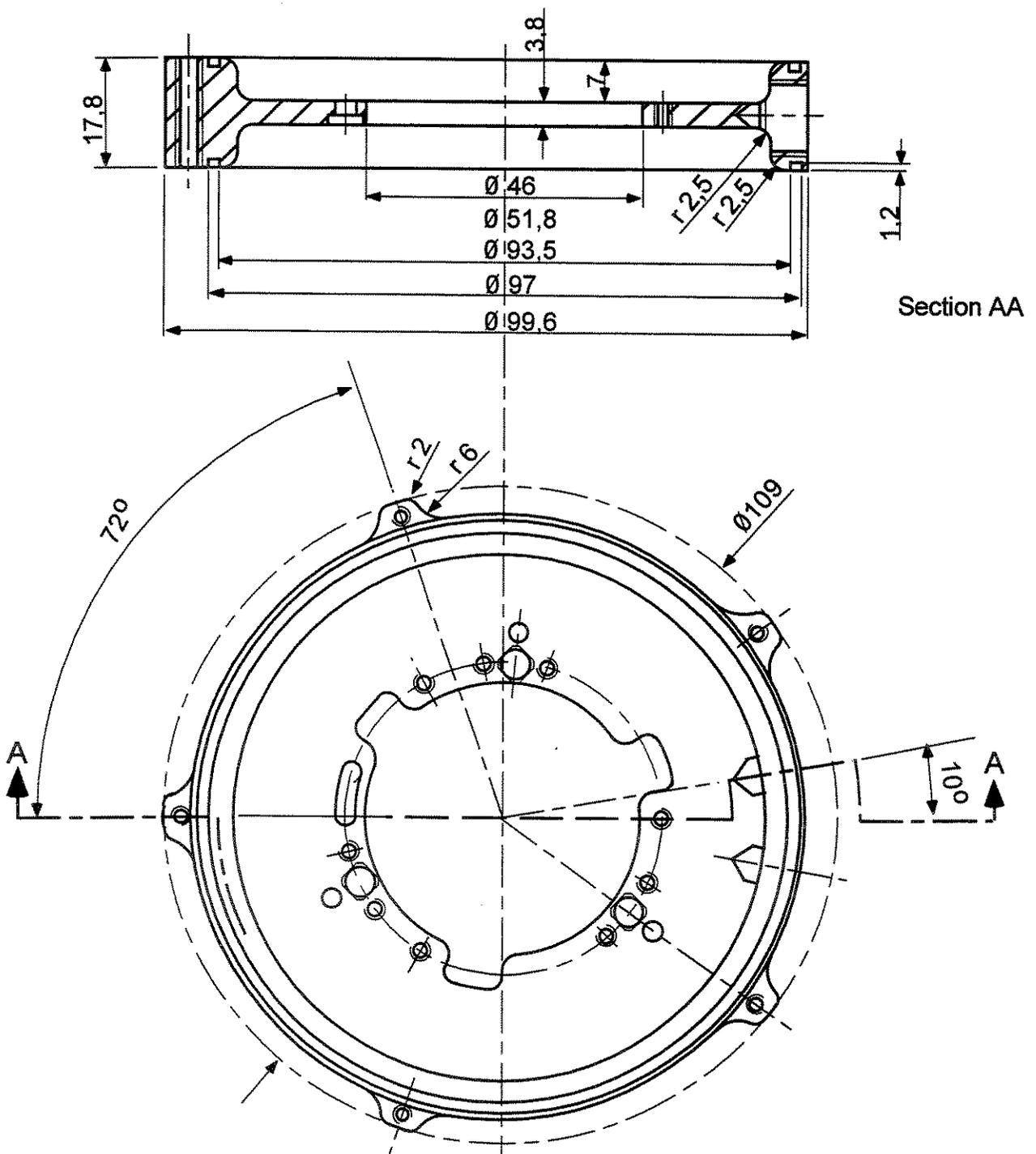


Figura 9.1-3 Corpo Central Metálico (Al) do TAH com algumas dimensões.

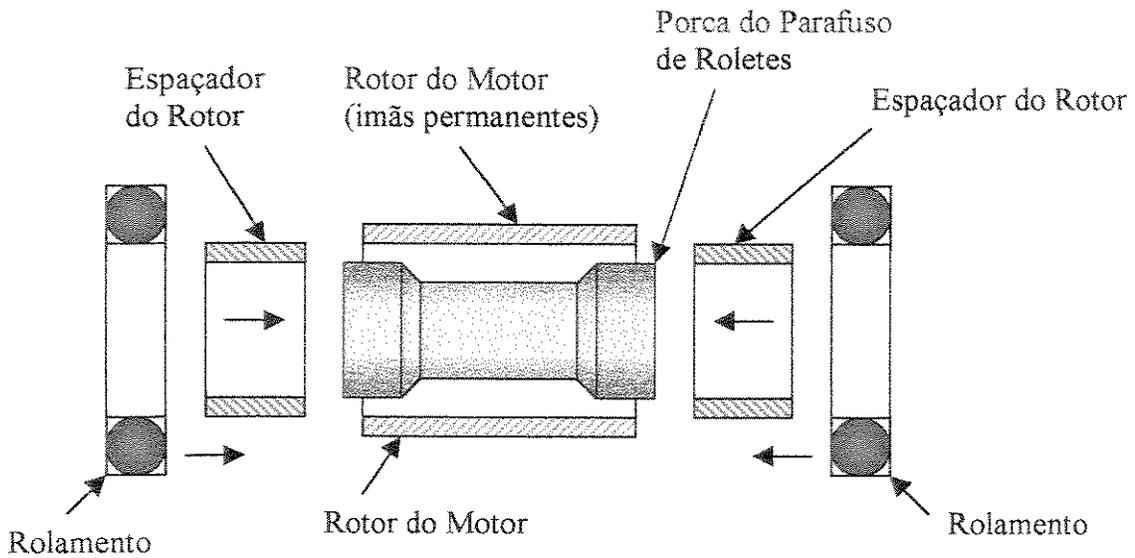


Figura 9.1-4 Montagem da Porca do Parafuso de Roletes no Rotor do Motor.

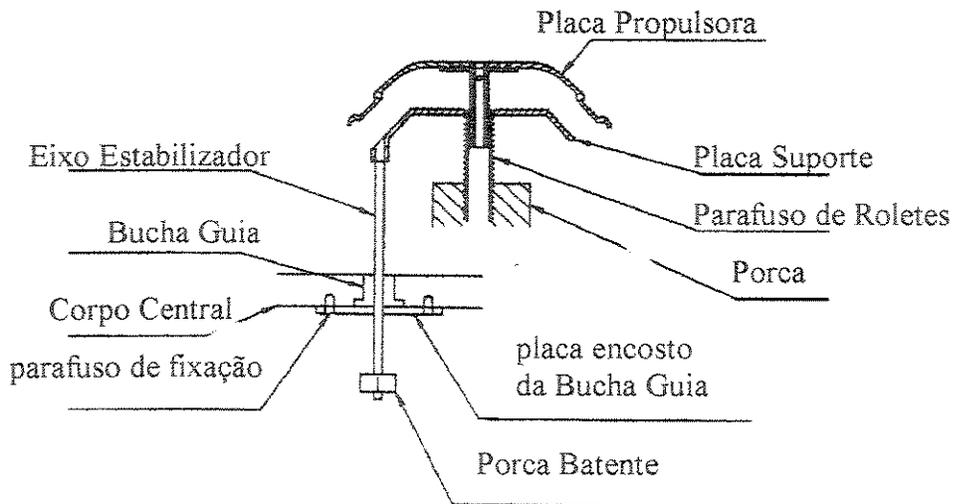


Figura 9.1-5 Desenho Esquemático do Posicionamento do Eixo Estabilizador com a Porca de Fim de Curso (Batente) e as Placas Suporte e Propulsora do Mecanismo de Acionamento do TAH.

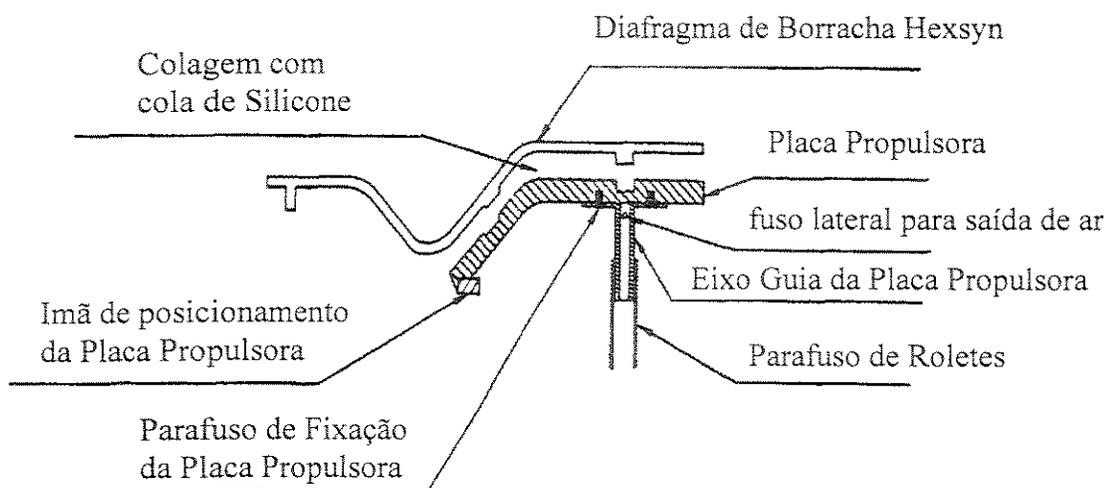


Figura 9.1-6 Montagem do Diafragma na Placa Propulsora, mostrando o eixo guia da placa no Parafuso de Roletes

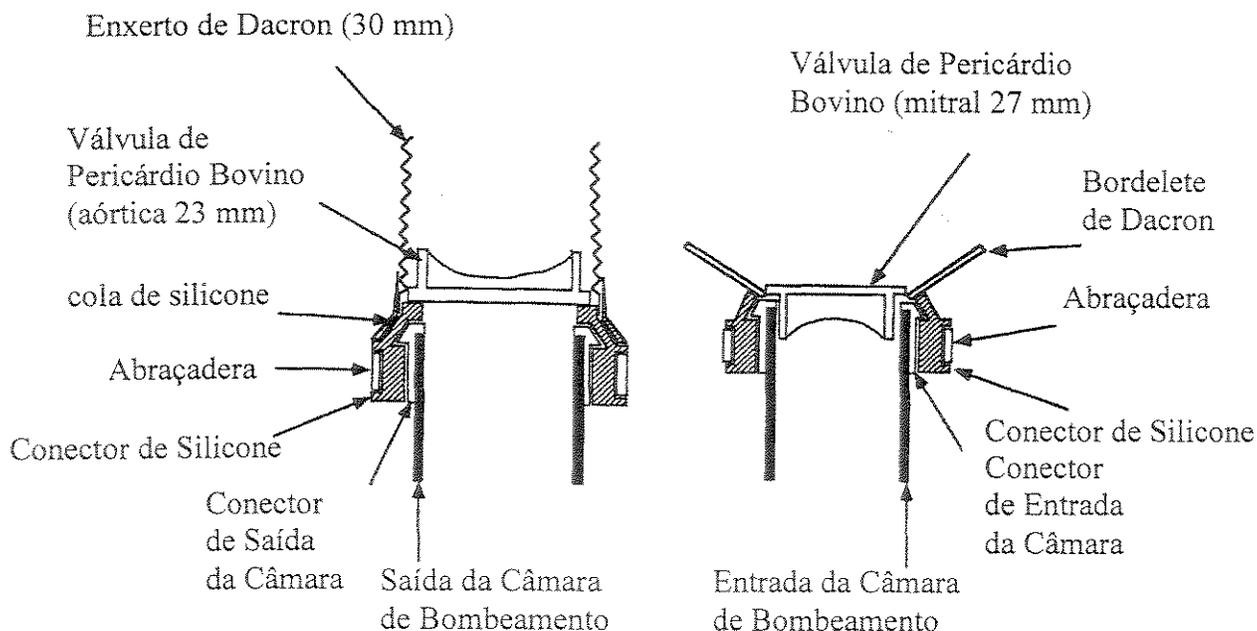


Figura 9.1-7 Enxerto de Entrada e Bordelete de Saída das Câmaras de Bombeamento, mostrando o posicionamento das próteses valvares cardíacas de pericárdio bovino.

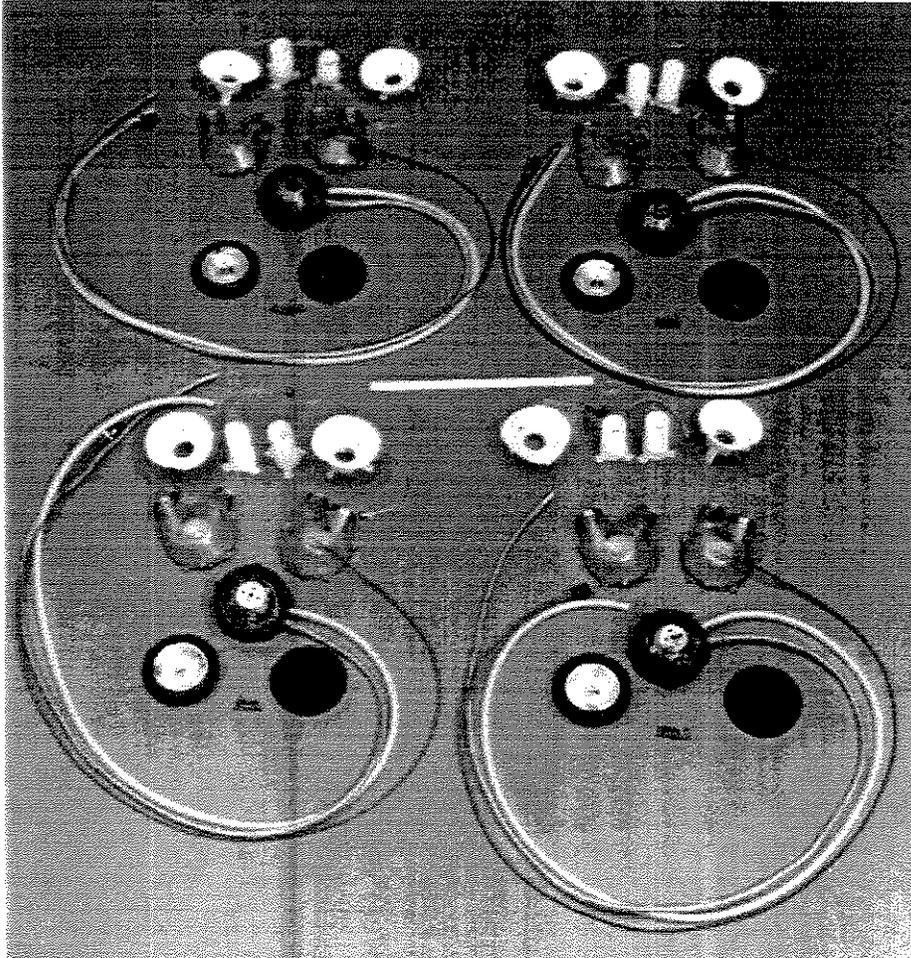


Figura 9.1-8 Foto Mostrando os Componentes dos Quatro TAHs Confeccionados.

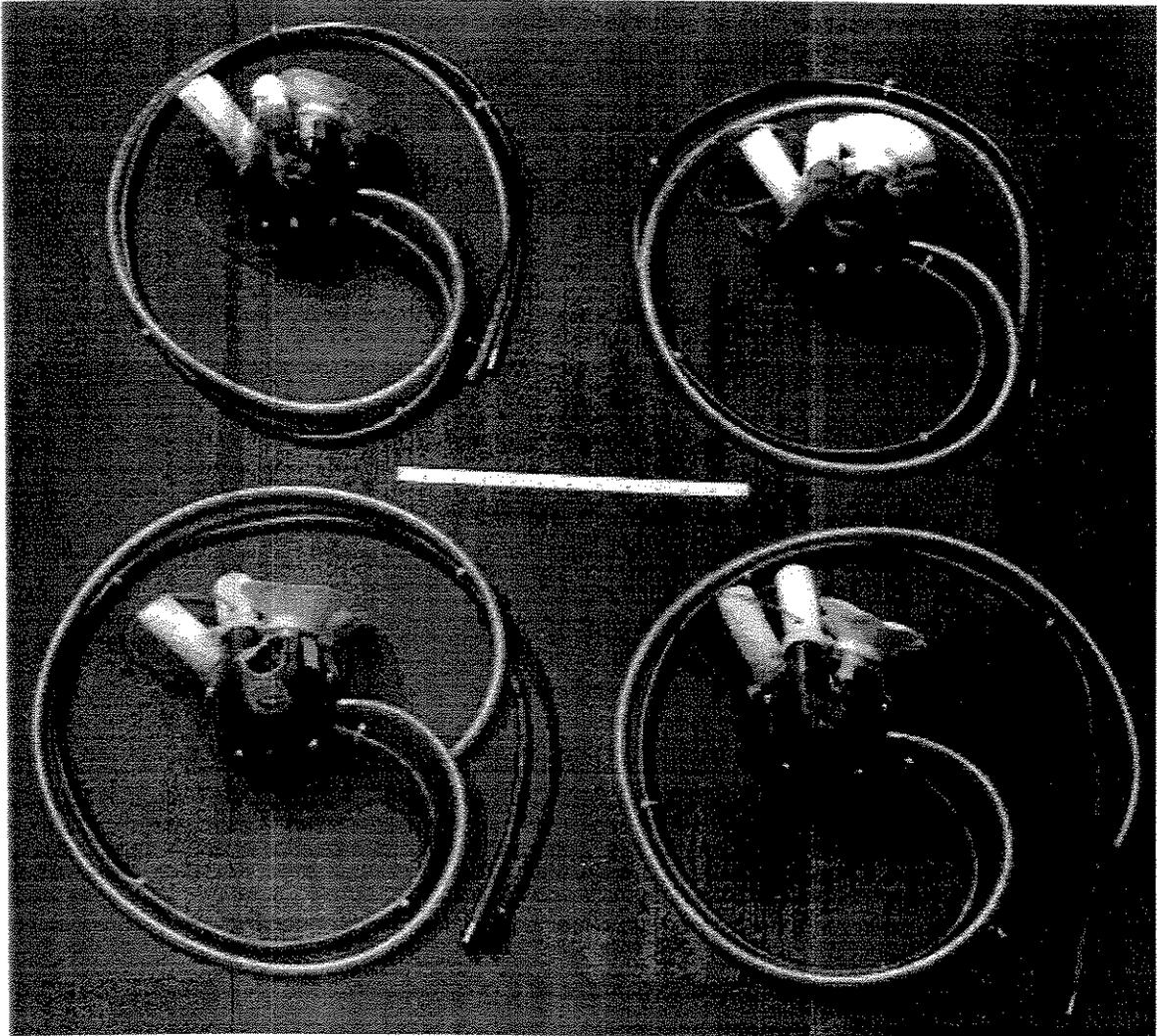


Figura 9.1-9 Foto Mostrando os Quatro TAHs Confeccionados e Montados para Realização dos Testes “In Vitro” e “In Vivo”.

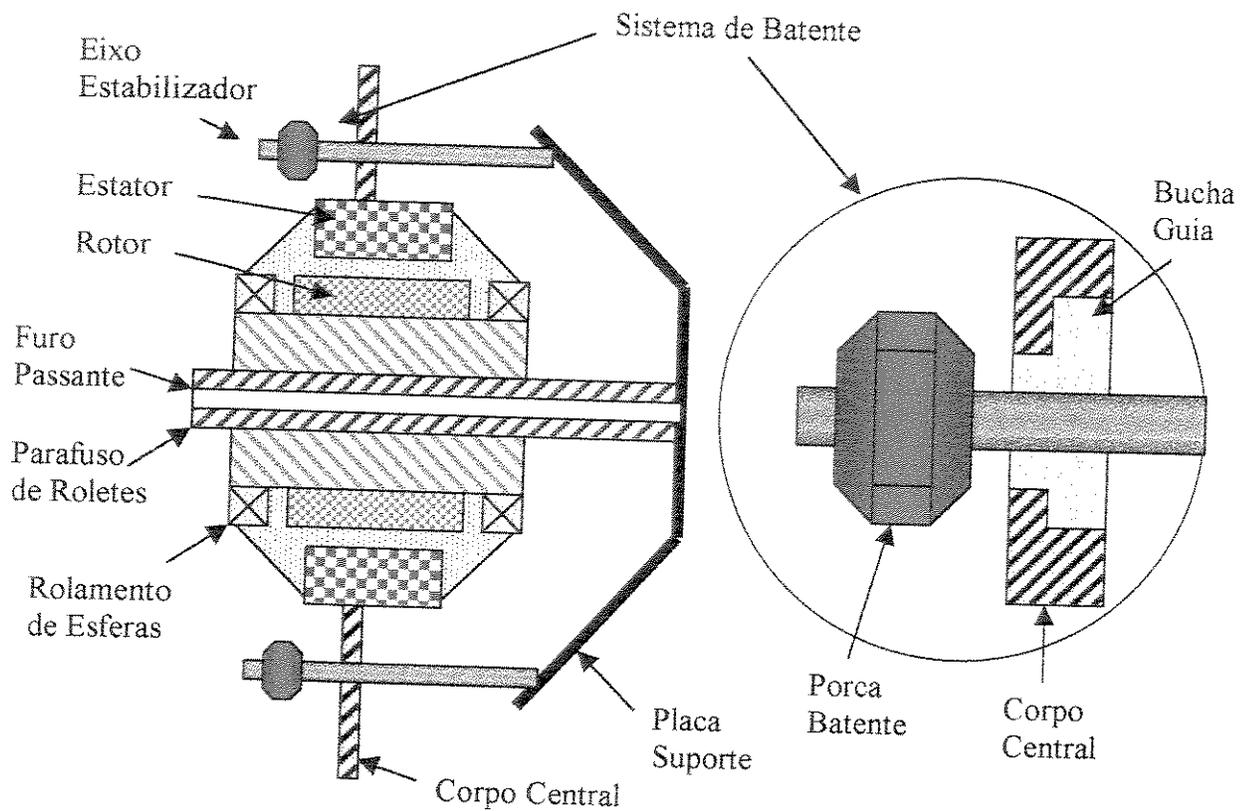


Figura 9.2-1 Conversor de Energia (Sistema Acionador) do TAH

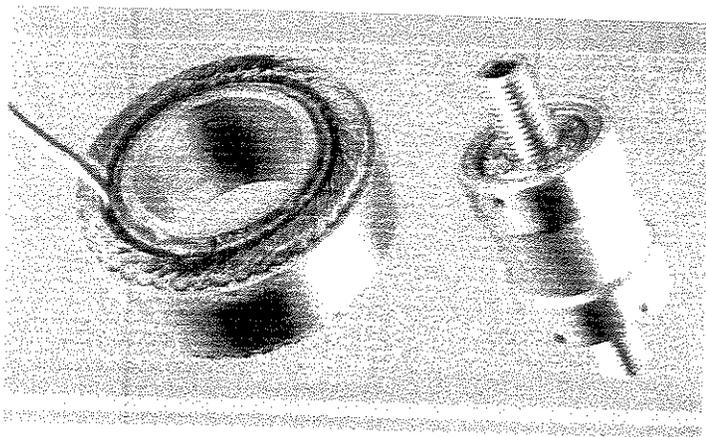


Figura 9.2-2 Foto do Motor Sem Escovas de Corrente Contínua, e o Parafuso de Roletes, especialmente desenvolvidos para o TAH Eletro-Mecânico.

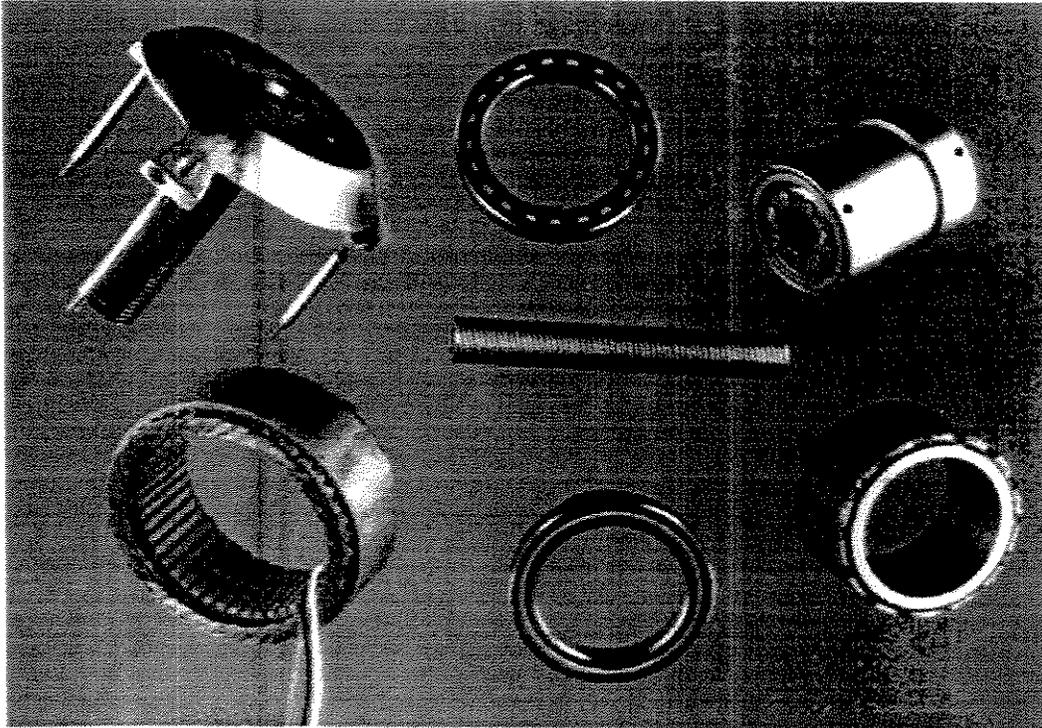


Figura 9.2.3 Principais Componentes do Conversor de Energia Eletro-Mecânico do TAH.

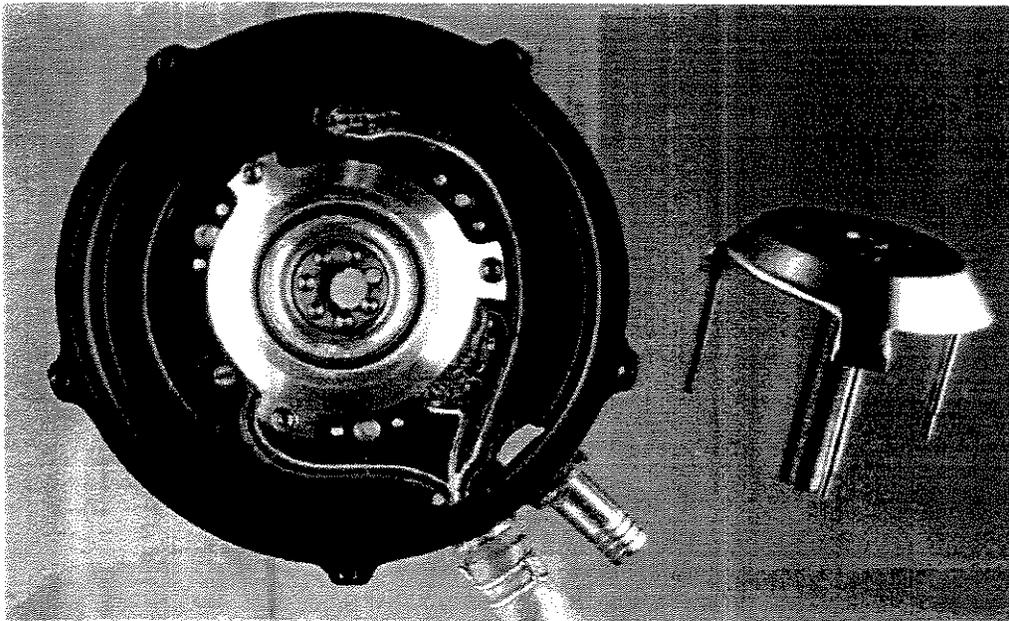


Figura 9.2-4 À esquerda, o Conversor de Energia Eletro-Mecânico Montado no Corpo Central do TAH. À direita, a Placa Suporte , mostrando os três eixos estabilizadores.

Capítulo 10

Materiais Usados na Confeção dos TAHs

10.1 Diafragma da Bomba

Em qualquer projeto de bombas de sangue pulsáteis, existe a necessidade de um elemento flexível ou deformável. Essas bolsas, diafragmas ou câmaras devem possuir características de biocompatibilidade sangüínea bem como uma elevada vida útil. Pesquisas na área de biomateriais tem proporcionado uma melhor compreensão das interações entre o sangue e materiais sintéticos ou artificiais (Vroman, 1977). Um excelente resultado tem sido obtido com o uso, já bem difundido, de poliuretano em aplicações com bomba de sangue (Pierce, 1975; Phillips, 1980).

Nos últimos 20 anos, diversos estudos e pesquisas têm se concentrado no desenvolvimento de materiais flexíveis com característica inerente de elevada vida útil (Kiraly, 1977) e elevada compatibilidade sangüínea (Kambic, 1979).

A borracha poliolefina é um tipo de polímero preparado através de técnicas de polimerização por solução (Lal, 1976). Este material possui uma cadeia principal de “polihexeno/5-metil-1,4-hexadieno” (Hexsyn) e é interpolimerizado em ligações cruzadas utilizando o Enxofre como catalisador. Desde 1976, esse material tem sido usado na confecção dos diafragmas de bombas tanto em TAHs quanto em bombas de assistência ventricular (VADs). Essa borracha foi desenvolvida especificamente pela Goodyear Rubber Co. (EUA), visando a obtenção de propriedades de flexibilidade e elevada vida útil, atendendo às especificações

técnicas para uma prótese cardíaca. Posteriormente, esta tecnologia foi transferida para a Universidade de Akron (Akron, Ohio, EUA).

Conforme relatórios técnicos fornecidos pelo fabricante, a vida útil deste material foi medida nas máquinas de teste DeMattia usando uma amostra padrão (ASTM D430). Após uma notável marca de 350 milhões de ciclos, a amostra não apresentou qualquer dano e o teste foi terminado. A Tabela 10.1-1 mostra uma comparação da vida útil de vários polímeros. A elevada vida útil da borracha de poliolefina é obtida devido a diversas características. Primeiramente, a poliolefina é uma borracha composta de pequenos módulos que reduz os esforços entre as cadeias poliméricas quando o material é flexionado. Além disso, sua cadeia principal é praticamente retilínea totalmente resistente a oxidação e ozonização, desse modo, eliminando a erosão oxidativa que ocorre normalmente em imperfeições superficiais de borrachas convencionais insaturadas. Trata-se de um composto vulcanizado com Enxofre, e sua viscosidade permite compressão ou injeção para a fabricação de produtos. Elementos sulfúricos estranhos e outros agentes de cura são removidos após a vulcanização pela extração com acetona e tolueno, deixando um polímero de hidrocarbono puro com excelentes propriedades físico-químicas. A Tabela 10.1-2 relaciona as propriedades mecânicas desta borracha e a Tabela 10.1-3 mostra que essas propriedades são essencialmente inalteradas nas avaliações de envelhecimento por hidrólise por até 4 meses a 70°C.

Para se avaliar a toxicidade da borracha usada no diafragma, foram moldadas amostras da formulação atual por compressão em forma de folhas ou placas, posteriormente sendo limpas e esterilizadas, de acordo com os procedimentos usados no preparo do diafragma para montagem das bombas de assistência ventricular e corações artificiais. As placas de amostra foram então enviadas ao “Material Science Toxicology Laboratories” na Universidade do “Tennessee” para realização de testes de toxicidade (Kiraly, 1977; Kambic, 1979). Foi feita uma série completa de testes para avaliação biológica, incluindo: cultura de tecidos; implantes em músculos de coelhos; testes de hemólise; toxicidade sistêmica e inibição de crescimento de células. A Tabela 10.1-4 resume os resultados obtidos nestes testes. A borracha poliolefina mostrou uma toxicidade de baixíssima ordem.

TABELA 10.1-1 Vida Útil de Vários Polímeros

Tipo do Polímero	Ciclos até Ruptura ($\times 10^6$)
borracha oxipropileno	10
etileno-propileno-dieno-terpolímero	14-15
Neoprene	6-8
borracha estireno-butadieno	3-4
borracha natural	3-4
Biomer	18
borracha poliolefina (polyolefin)	350 (sem falha)
Silicone	0.8

Tabela 10.1-2 Propriedades Mecânicas da Borracha "POLYOLEFIN"

Resistência à Tração (psi)	1700
Alongamento (%)	450

Tabela 10.1-3 Efeito da Hidrólise nos Polímeros (hidrólise a 70°C)

	Período em dias			
	<u>0</u>	<u>60</u>	<u>90</u>	<u>120</u>
Resistência à Tração (psi)	1700	1760	1900	2000
Alongamento (%)	450	500	410	420

Tabela 10.1-4 Testes Biológicos Realizados na “MATERIALS SCIENCE TOXICOLOGY LABORATORIES - UNIVERSITY OF TENNESSEE”

Testes diretamente em amostras de borracha poliolefina (Hesyn):

Cultura de tecidos	pequena resposta
Implante em músculos de coelhos	não tóxica
Testes em Hemodiálise	sem resposta significativa

Teste em Extratos:

Cultura de tecidos	não tóxica
Testes Intracutâneos em coelhos	não irritante
Toxicidade sistêmica em ratos	sem mortes ou efeitos adversos
Inibição de crescimento celular	sem resposta significativa

Os procedimentos de composição e mistura utilizados foram os delineados na norma ASTM - D3182. Foi usado um misturador para preparar e misturar o polímero básico com o pigmento e catalisadores. Posteriormente, a mistura é transferida para o laboratório onde é realizada a adição de catalisadores ou agentes de vulcanização.

O ambiente dos laboratórios é cuidadosamente controlado durante esses procedimentos, evitando-se a contaminação da borracha. Todas as etapas subsequentes de fabricação são feitas dentro de uma bancada de trabalho com fluxo laminar de ar limpo para diminuir a contaminação por partículas. O procedimento de moldagem consiste na colocação de quantidade de borracha previamente pesada no molde pré-aquecido a uma temperatura de 150°C. O molde é fechado e colocado numa prensa hidráulica. É aplicada uma carga de 14.000 Kgf por 15 min, representando metade do tempo de cura. O molde é removido da prensa, aberto, e o diafragma parcialmente curado é removido do molde e inspecionado.

Para fixar mecanicamente a cobertura de proteína (Biolização) nas superfícies internas da bomba, o diafragma precisa ser texturizado. A superfície texturizada é obtida por uma técnica de dissolução de sal (Kiraly, 1977). Uma mistura com borracha diluída em solvente e sal (NaCl) com granulação controlada é depositada por pintura na superfície do diafragma que entrará em contato com sangue. O diafragma com a cobertura de borracha de sal é então secado (evaporação do solvente da borracha). A cura final em estufa faz a cobertura de borracha texturizada se tornar integralmente ligada à borracha do diafragma. O sal é então enxaguado da superfície porosa do diafragma, com água. A Figura 10.1-1 é uma fotografia do diafragma e a Figura 10.1-2 mostra uma micrografia de varredura eletrônica da superfície porosa resultante. Os tamanhos dos poros estão entre 10 a 50 μm enquanto que a espessura da camada porosa é de aproximadamente 100 μm . A Figura 10.1-3 é um diagrama de blocos do processo de texturização do diafragma de Hexsyn. Para verificar as características de durabilidade do diafragma Hexsyn, foram realizados testes de durabilidade tanto com o diafragma hemisférico quanto com o plano. Os testes foram desenvolvidos em solução salina a 37°C. Durante os testes, os diafragmas bombearam a solução com uma frequência de 100 pulsos/min (ppm) e com uma pós-carga de 100 mm Hg. As características de durabilidade foram testadas por 2 anos tanto para os diafragma hemisférico (146 milhões de ciclos) quanto para os planos (108 milhões de ciclos) (Nosé, 1980).

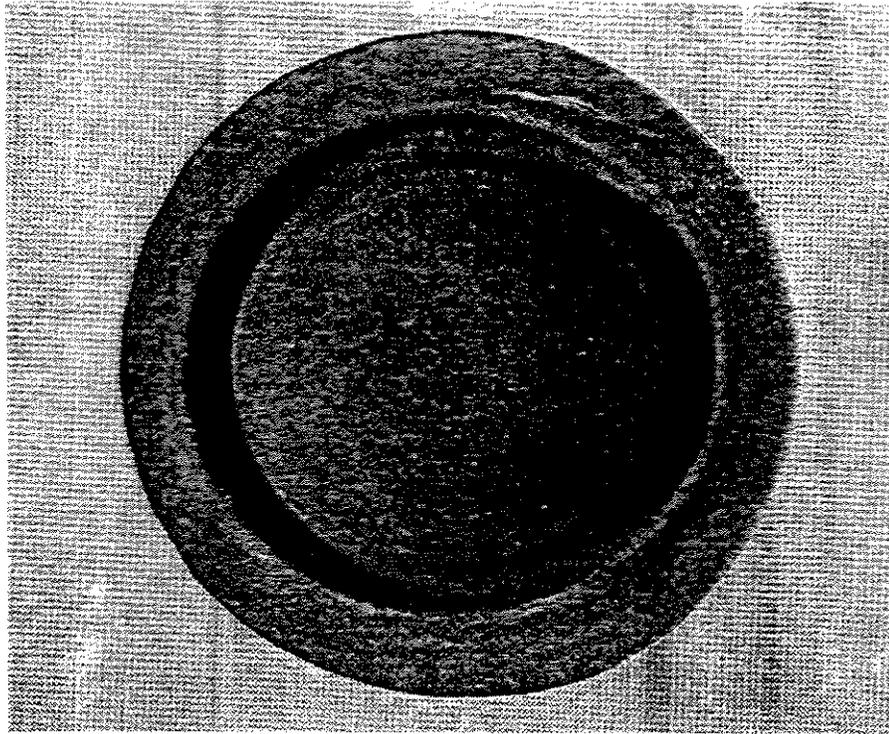


Figura 10.1-1 Foto de um Diafragma de Borracha de Poliolefina (Hexsyn).

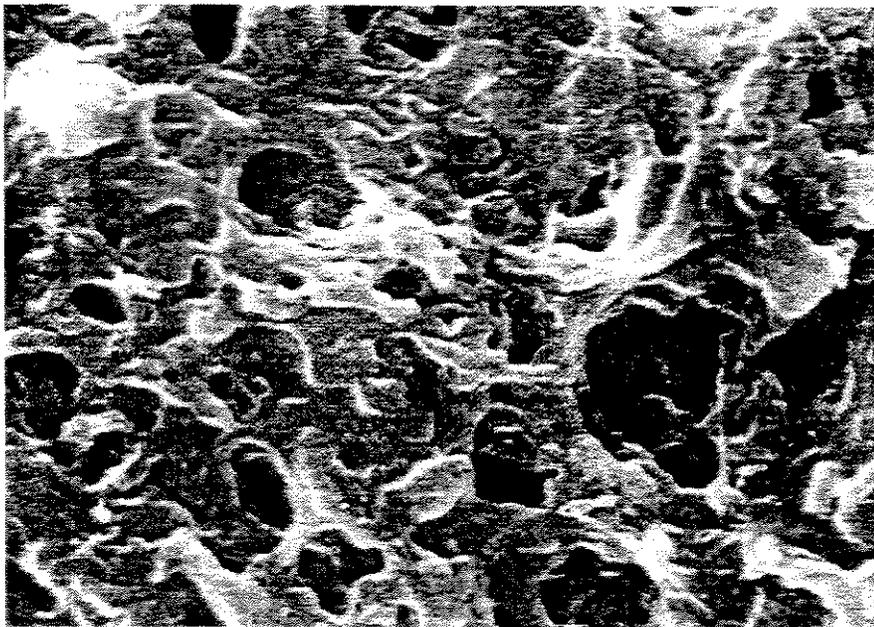


Figura 10.1-2 Micrografia Eletrônica da Superfície Texturizada de um Diafragma.

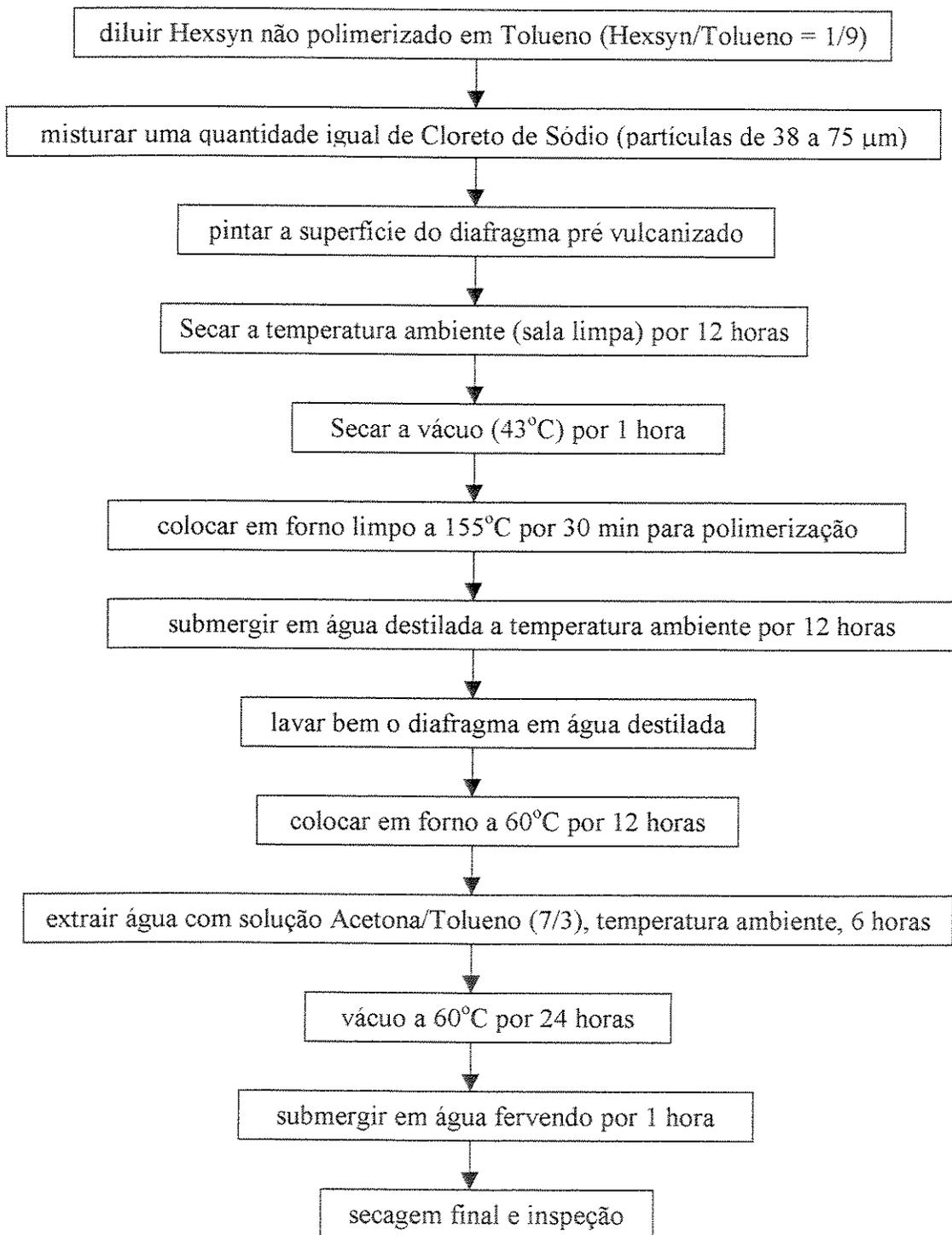


Figura 10.1-3 Processo de Texturização dos Diafragmas de Borracha Hexsyn.

O dimensionamento do diafragma de bomba de sangue foi feito para atender aos seguintes critérios básicos:

- 1) Não deve ocorrer elevados níveis de estiramento do material;
- 2) Deve haver ausência de esmagamento ou movimento relativo que gere atrito com as paredes da bomba;
- 3) Deve possuir um perfil baixo ou raso para diminuir as áreas de estagnação de sangue dentro da bomba.

Após o dimensionamento do diafragma, o molde por compressão de duas metades foi projetado e confeccionado para produzir o diafragma de Hexsyn.

Após a retirada do diafragma parcialmente curado do molde, uma radiografia (Raio X) é feita para assegurar a qualidade do diafragma de borracha Hexsyn (Figura 10.1-4 e 10.1-5). As chapas mostram se o diafragma está desigual em espessura, tem materiais estranhos ou bolhas de ar encapsulados na borracha Hexsyn, ou se há qualquer orifício no material. Durante este procedimento, os diafragmas Hexsyn não são tocados diretamente com as mãos para assegurar contaminação mínima. Em seguida, a superfície texturizada é aplicada no lado do diafragma que entrará em contato com sangue, conforme descrito anteriormente. Após a cura final, extração do solvente, enxaguar e secagem, os diafragmas são novamente inspecionados antes de serem embalados ou colados nas placas propulsoras do TAH.

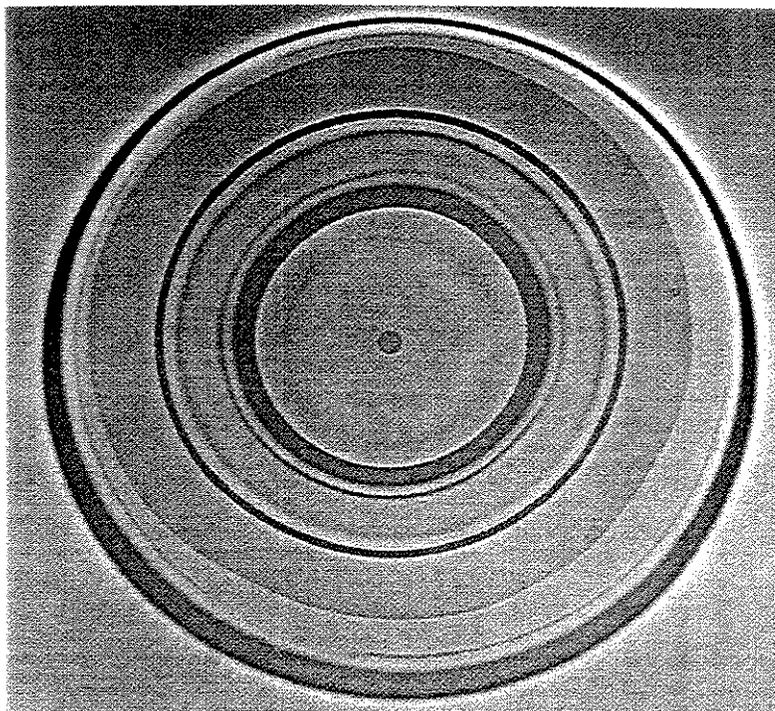


Figura 10.1-4 Impressão Radiológica (Raio X), Mostrando Ausência de Defeitos.

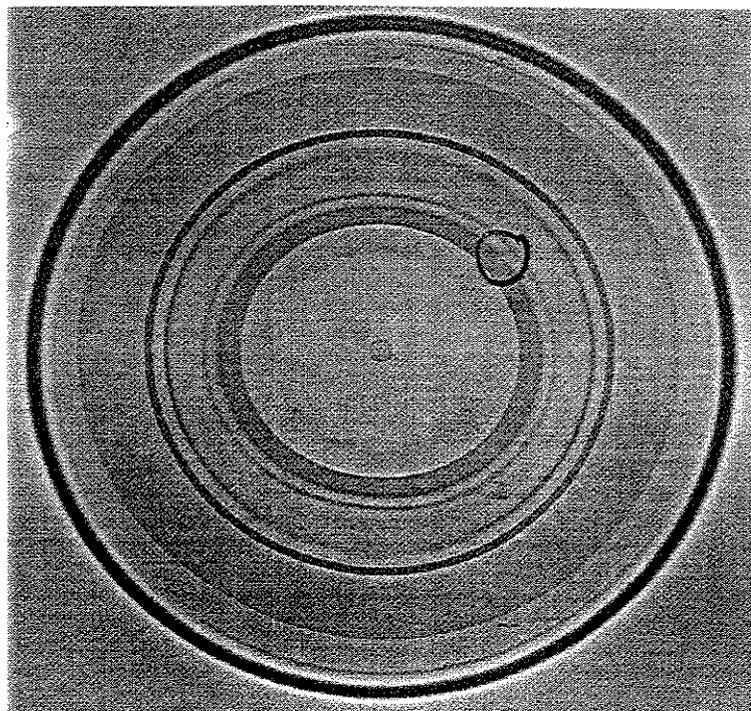


Figura 10.1-5 Impressão Radiológica (Raio X), Mostrando Presença de Defeitos.

10.2 Câmaras de Bombeamento

No início do desenvolvimento de bombas com placas propulsoras, em 1978, foram confeccionadas câmaras das bombas de materiais plásticos para se conseguir bombas disponíveis para testes e para implantes o mais rápido possível (Nosé, 1979). Era esperado que o projeto do sistema final utilizasse câmaras de sangue de Titânio. No entanto, essas bombas de plástico foram implantadas por até 10 meses em animais, mostrando que uma câmara de bombeamento de Titânio não é essencial. Modelos plásticos das câmaras da bomba foram feitos e com estes modelos foram confeccionados moldes de silicone. Utilizando estes moldes foram confeccionadas câmaras vazadas em resina epoxi “Hysol”, aprovada pelo órgão “Food and Drug Administration” (FDA) dos EUA.

Para biolizar as partes em contato com sangue das câmaras de bombeamento, foi necessário produzir uma superfície interna texturizada na qual a camada de gelatina fosse capaz de aderir. Foi utilizado jato de areia na texturização interna das câmaras de epoxi. A Figura 10.2-1 mostra as etapas do processo de texturização das câmaras de epoxi.

O tradicional epoxi Hysol utilizado no TAH foi posteriormente substituído pelo epoxi com mantas de fibra de carbono por ser um material mais forte e mais leve. A fibra de carbono fabricada pela Fortafil Fibers, Inc. (Knoxville, TN, EUA) tem propriedades físicas conforme mostra a Tabela 10.2-1. Conforme o fabricante, este material possui maior resistência à tração associada a um baixo peso, ambas características ideais para uma câmara de bombeamento de sangue.

A fibra de carbono é fornecida em forma de manta ou folha pré-impregnada com epoxi. A espessura da folha é de 0,3 mm, sendo cortada e pressionada no macho do molde de silicone (“Room Temperature Vulcanized” - RTV) da câmara da bomba. De 4 a 5 camadas da folha de fibra de carbono são colocadas de forma cruzada e ajustadas por pressão à superfície do molde para obter uma espessura total da parede da câmara de aproximadamente 1,5 mm.

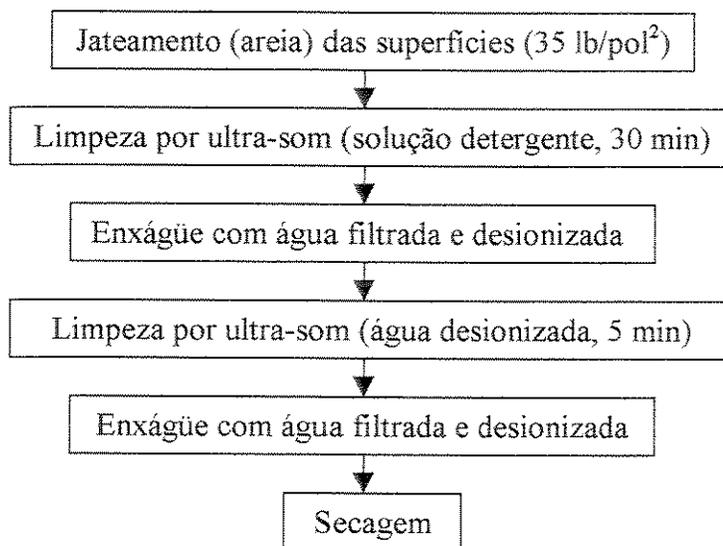


Figura 10.2-1 Processo de Texturização das Câmara de Bombeamento de Epoxi, com ou sem fibra de carbono.

TABELA 10.2-1 Fibra de Carbono da FORTAFIL

Propriedades da Fibra:

Resistência à Tração	550 Ksi	3800 MPa
Alongamento	1,7%	1,7%
Densidade	0,065 lb/pol ³	0,8 g/cm ³
Área da secção transversal	$6,7 \times 10^{-8}$ pol ²	$4,3 \times 10^{-5}$ mm ²
Formato dos Filamentos	Arredondado	Arredondado
Diâmetro dos Filamentos	$0,30 \times 10^{-3}$ pol	7,3 μ
Calor Específico		0,22 cal/g/°C
Condutibilidade Térmica Axial		0,20 W/cm/°C
Expansão Térmica Axial		$-0,1 \times 10^{-6}$ /°C
Resistividade Elétrica		1670 $\mu\Omega$ /cm
pH (água destilada)		Neutro

Elementos:

Carbono	95,0%	Hidrogênio 0,4%
Nitrogênio	3,6%	Oxigênio 0,4%

O molde de RTV recoberto com a fibra de carbono é então colocado numa bolsa de polietileno, com aplicação de vácuo para comprimir mais as fibras de carbono à superfície do molde. Com a aplicação do vácuo, todo o conjunto é então colocado dentro de um forno a 150°C, por 1 hora. Uma breve comparação das câmaras de epoxi e de fibra de carbono é mostrada a seguir:

	Fibra de Carbono	Epoxi
Peso (Incluindo anel de reforço metálico)	52 g	73 g
Espessura da parede	1,5 mm	3 mm

A câmara com fibra de carbono possui peso e espessura reduzidos. A Figura 10.2-2 mostra o TAH com as câmaras confeccionadas em fibra de carbono enquanto que a Figura 10.2-3 mostra um LVAD de fibra de carbono.

10.3 Processo de Biolização

A superfície biolizada consiste de uma cobertura protéica (gelatina) com ligação cruzada por tratamento aldeídico. A gelatina é ancorada à superfície do diafragma e da câmara da bomba de sangue em superfície texturizada sobre a qual a gelatina é aplicada por impregnação a vácuo. A gelatina preenche completamente os poros da superfície texturizada formando uma superfície lisa em contato com o sangue.

Uma vez que a cobertura de gelatina é aplicada às superfícies texturizadas, ela passa por um tratamento com glutaraldeído se tornando uma camada estabilizada por ligação cruzada das proteínas da gelatina. Este tratamento eleva a resistência mecânica da camada gelatinosa e a torna insolúvel.

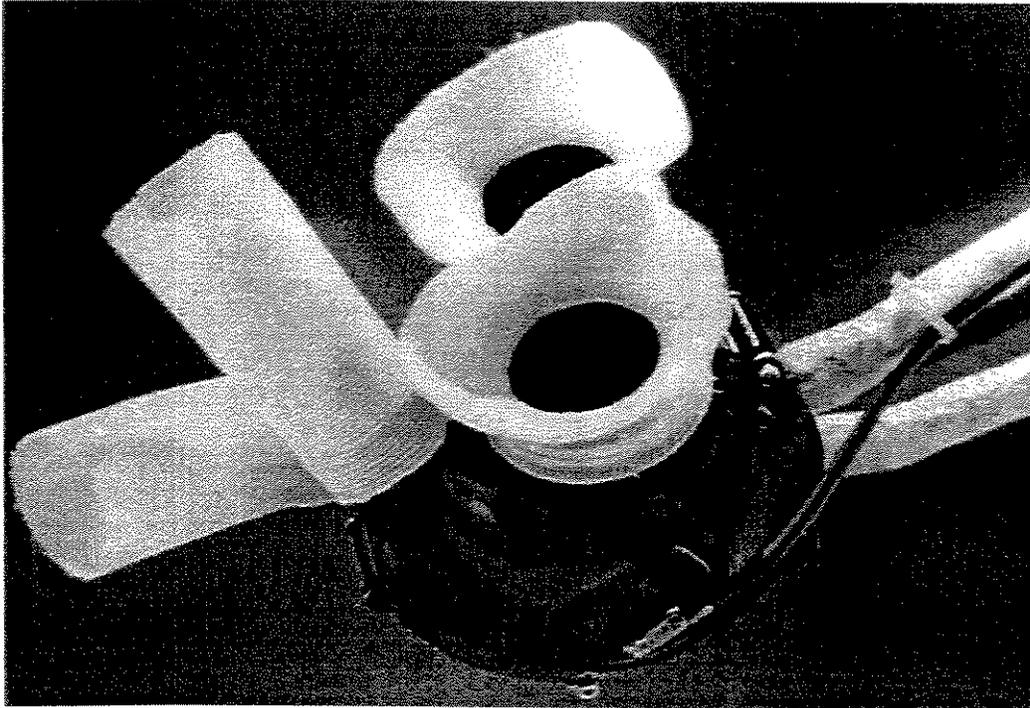


Figura 10.2-2 TAH com as Câmaras de Bombeamento Confeccionadas com Fibra de Carbono.

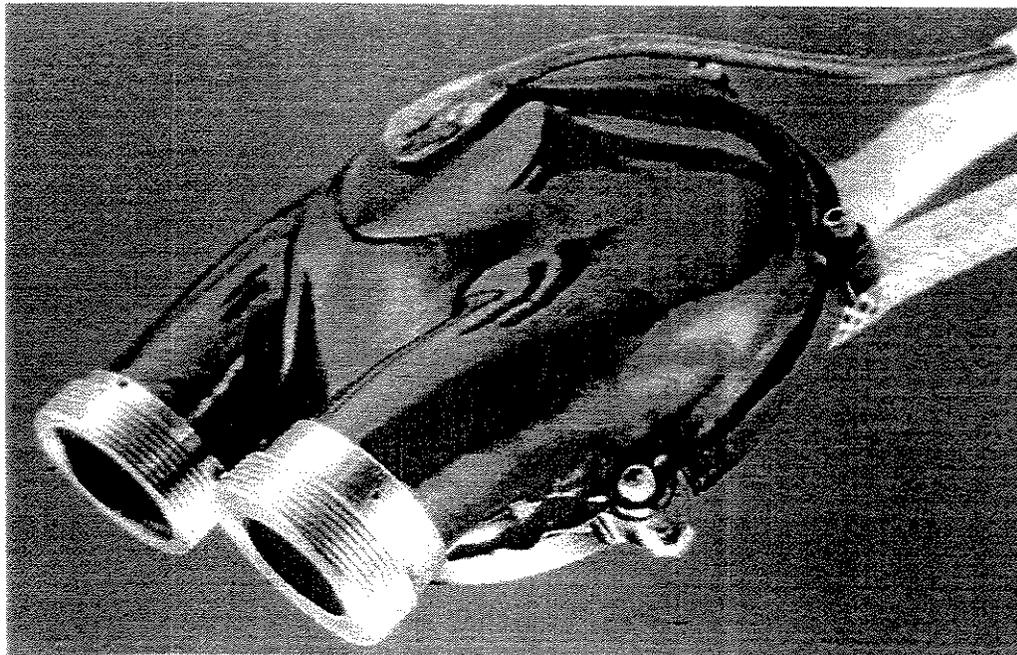


Figura 10.2-3 LVAD com as Câmaras de Bombeamento Confeccionadas com Fibra de Carbono.

O processo de cobertura utiliza uma solução aquosa de gelatina a 5%, impregnada a vácuo na superfície da bomba de sangue já completamente montada. Ao se revestir a bomba já montada, toda a superfície em contato com sangue não deve apresentar descontinuidades. O sangue entra em contato apenas com uma camada de gelatina lisa e contínua.

O componente protéico gelatina não existe na natureza, mas é derivado da proteína colágeno. A transição de colágeno para gelatina é um processo pelo qual o colágeno, bem organizado e insolúvel em água, é transformado de uma rede assimétrica de fibras tropocolágenas para um sistema de moléculas independentes solúveis em água (Veis, 1964). A dissociação de cadeias de polipeptídeos por processos térmicos ou químicos leva a uma classe de produtos denominada gelatina, como esboçado na Figura 10.3-1. A natureza do produto gelatina, após degradação da fibra de colágeno, depende da composição dos aminoácidos das cadeias (Kambic, 1981). Esta gelatina possui grande quantidade de aminoácidos Glicina (GLY) e Alanina (ALA) (Traub, 1971; Bensusan, 1969).

A Figura 10.3-2 descreve as etapas do processo de biolização usando-se gelatina. As gelatinas podem ser classificadas como um tipo de hidrogel natural. Uma vez tratada com aldeído, em forma de gelatina com ligações cruzadas, tem uma forte influência na compatibilidade sangüínea do material base de borracha texturizada dos diafragmas. A gelatina produzida pela Fisher (Fair Lawn, New Jersey, EUA) com concentração de 5% mostrou maior elasticidade e flexibilidade quando comparada a todas as outras gelatinas. A gelatina Fisher foi escolhida para ser usada no processo de biolização desde 1979 (Kambic, 1979).

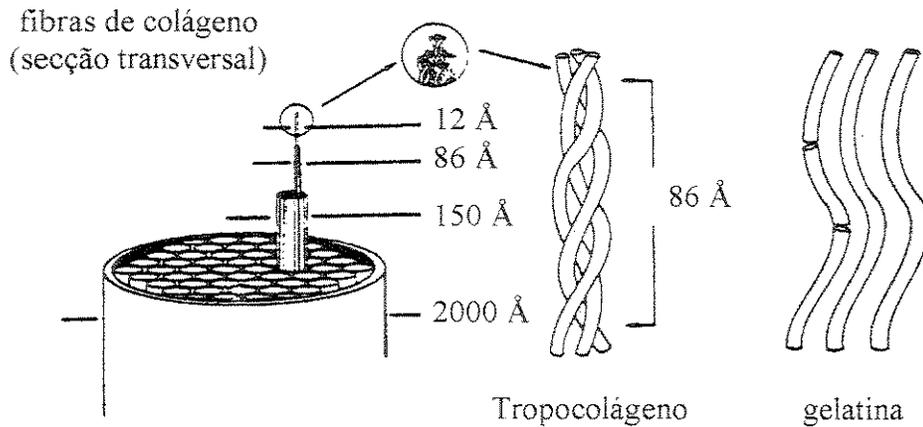


Figura 10.3-1 Representação Esquemática da Orientação das Fibras de Tropocolágeno no Colágeno. A dissociação dos polipeptídeos por processo químico ou térmico separa e quebra as cadeias em segmentos, produzindo moléculas de gelatina com diferentes comprimentos e pesos moleculares.

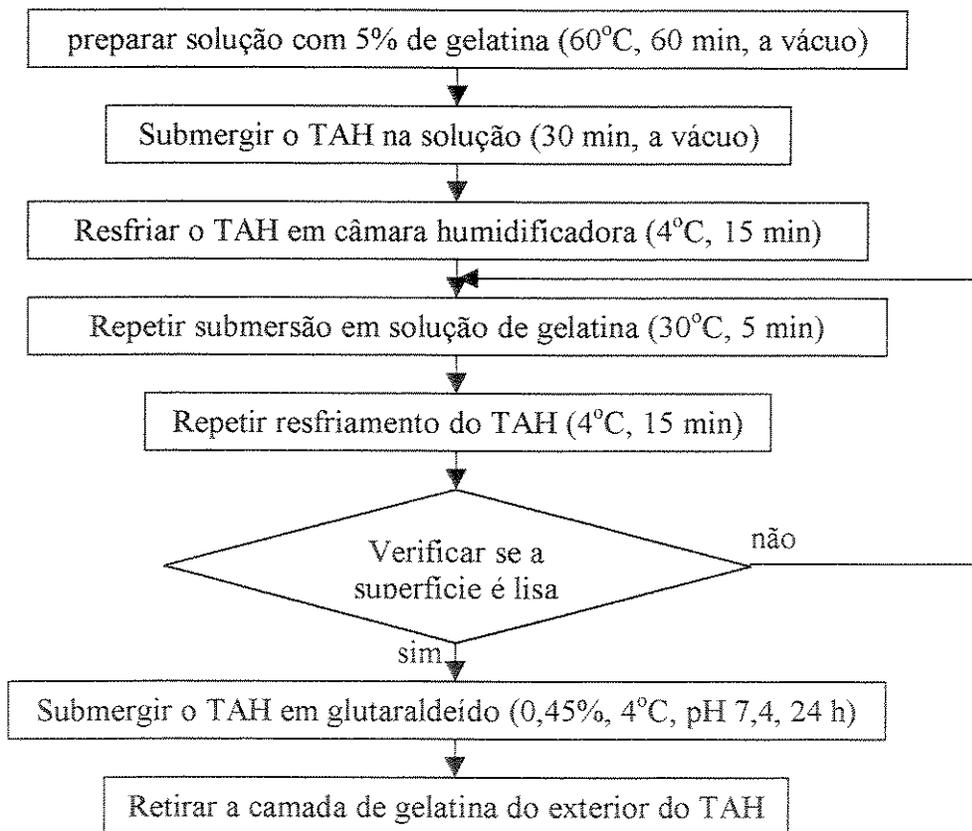


Figura 10.3-2 Processo de Biolização do TAH.

O processo de biolização aplicado atualmente é mostrado na Figura 10.3-2. Uma solução de gelatina a 5% é preparada pela dissolução de gelatina em água destilada a 60°C, sendo filtrada para remover quaisquer materiais insolúveis, e desgaseificada numa estufa a vácuo. A bomba de sangue montada, com um tubo temporariamente conectado para ventilação da câmara do motor, é imersa numa solução de gelatina e colocada numa estufa a vácuo a 60°C por 30 min. A extremidade do tubo de ventilação temporária não é submersa para prevenir entrada de gelatina na câmara da motor, ou seja, no alojamento do conversor de energia. Este tubo cria uma linha aberta ao vácuo de forma que não ocorra diferença de pressão entre os lados do diafragma. Após retornar à pressão atmosférica por 5 min., o vácuo é novamente aplicado por mais 5 min. Para garantir a impregnação de gelatina nos poros da superfície texturizada. A bomba é então tirada da solução de gelatina e colocada numa câmara de alta umidade a 4°C por 15 min. Sob essas condições, ocorre o resfriamento da cobertura sem secagem da fina camada de gelatina. Neste ponto, todos os poros da superfície texturizada estão preenchidos com gelatina. Entretanto, a camada de gelatina não é grossa o suficiente para proporcionar uma superfície com acabamento liso. Desta forma, a bomba é novamente mergulhada numa solução (5%) de gelatina a 30°C por alguns segundos, e colocada numa câmara úmida a 4°C para resfriamento da gelatina adicional. Esses procedimentos complementares de imersão são repetidos diversas vezes, até que seja obtida uma superfície lisa com uma camada contínua de gelatina em toda a superfície da bomba que entrará em contato com sangue. A bomba é então imersa numa solução de glutaraldeído de 0,45% (pH 7,4) a 4°C por pelo menos 24 h. para fixação da gelatina, seguida de limpeza da gelatina das superfícies externas.

As medições das tensões no composto de gelatina e borracha poliolefina texturizada foram executadas com atenção especial dada a qualquer evidência de ruptura da camada de gelatina na superfície da borracha. Desde os primeiros protótipos das bombas de diafragmas, foram observados poucos casos de ruptura na superfície de gelatina ou sua separação do diafragma de borracha texturizada. A cobertura de gelatina não altera as características de resistência à deformação do material base de borracha poliolefina (Kambic, 1979).

As amostras de cobertura gelatinosa também foram sujeitas a testes de durabilidade cíclica a 100 ciclos/min com uma deformação ou distensão de 15 a 60%. Não foram observadas

rupturas dentro desta faixa de deformação, com as superfícies de gelatina permanecendo intactas e bem ancoradas ao material base de borracha. A razão de distensão máxima da gelatina sozinha é em média de 45%. Quando foram testados os compostos, borracha e gelatina, não foram observadas rupturas em razões de distensão de até 60% (Kambic, 1979). Os diafragmas atualmente usados em bombas com placa propulsora têm uma razão máxima de distensão de 15%, podendo empregar as coberturas gelatinosas satisfatoriamente para esse tipo de diafragma.

Estudos de avaliação da toxicidade da gelatina foram realizados com implantes musculares subcutâneos de Dacron com e sem cobertura de gelatina. Os implantes de Dacron sem gelatina foram usados como controle. Todos os materiais foram classificados como não tóxicos (Kambic, 1979).

Por vários anos, o glutaraldeído tem sido o mais eficaz agente formador de ligações cruzadas, dentre os reagentes normalmente utilizados. As ligações cruzadas introduzidas pelo formaldeído demonstraram ser instáveis (Kambic, 1976). O uso de formaldeído para as bombas de sangue é recomendado apenas para manter a esterilidade, após a polimerização preliminar das proteínas pelo glutaraldeído.

O uso de glutaraldeído como agente de ligação cruzada eficaz, depende da concentração, pH e temperatura. A insolubilização das proteínas ao pH de 7,4 satisfaz as condições necessárias para a formação do composto (Blass, 1976).

10.4 Esterilização a Gás da Cobertura Biolizada Desidratada

Após o procedimento de cobertura, as gelatinas são fixadas com solução de glutaraldeído a 0,45% e pH 7,4. Após lavagem da cobertura com solução fisiológica, as gelatinas são desidratadas num procedimento gradual de submersão em diferentes concentrações de solução de etanol, posteriormente, esterilizadas com gás óxido de etileno (ETO) e armazenadas a seco (Figura 10.4-1).

Todos as gelatinas são rehidratadas em solução salina antes de serem utilizadas.

Quando a gelatina recobre o material texturizado com uma camada com espessura de 30 a 50 μm não ocorrem trincas ou rupturas na cobertura após a desidratação ou esterilização com ETO.

Após 30 min de rehidratação, a película de 30 a 50 μm das superfícies texturizadas da bomba se torna lisa, uniforme e de aparência semelhante às gelatinas originais (antes da desidratação).

Os dados apresentados a seguir foram obtidos em estudos realizados anteriormente pelo grupo do Dr. Y. Nosé (Emoto, 1987, 1988 e 1991).

Características físicas:

As mudanças nas tensões e distensões máximas foram estudadas comparando as gelatinas originais e as rehidratadas em solução salina, albumina e plasma. Os resultados indicaram que os valores das distensões permaneceram inalterados após a secagem e rehidratação; entretanto, a resistência à tração aumentou após a rehidratação em solução salina, albumina e plasma (Tabela 10.4-1). Não houveram diferenças significativas dentre as 3 soluções rehidratantes, e a temperatura do solvente não teve maior efeito na rehidratação da gelatina ou gel.

Tabela 10.4-1 Tensões e Deformações Máximas de Gelatinas Originais e Rehidratadas

(n = 18, média \pm desvio padrão)

	Tensões Máximas (dina/cm)	Deformação Máxima (%)
Gelatina Original	2.79 \pm 1.32	40 \pm 8
Rehidratada com solução fisiológica	4.81 \pm 1.51	39 \pm 10
Rehidratada com Albumina	5.09 \pm 1.76	43 \pm 9
Rehidratada com Plasma	4.82 \pm 1.29	42 \pm 9

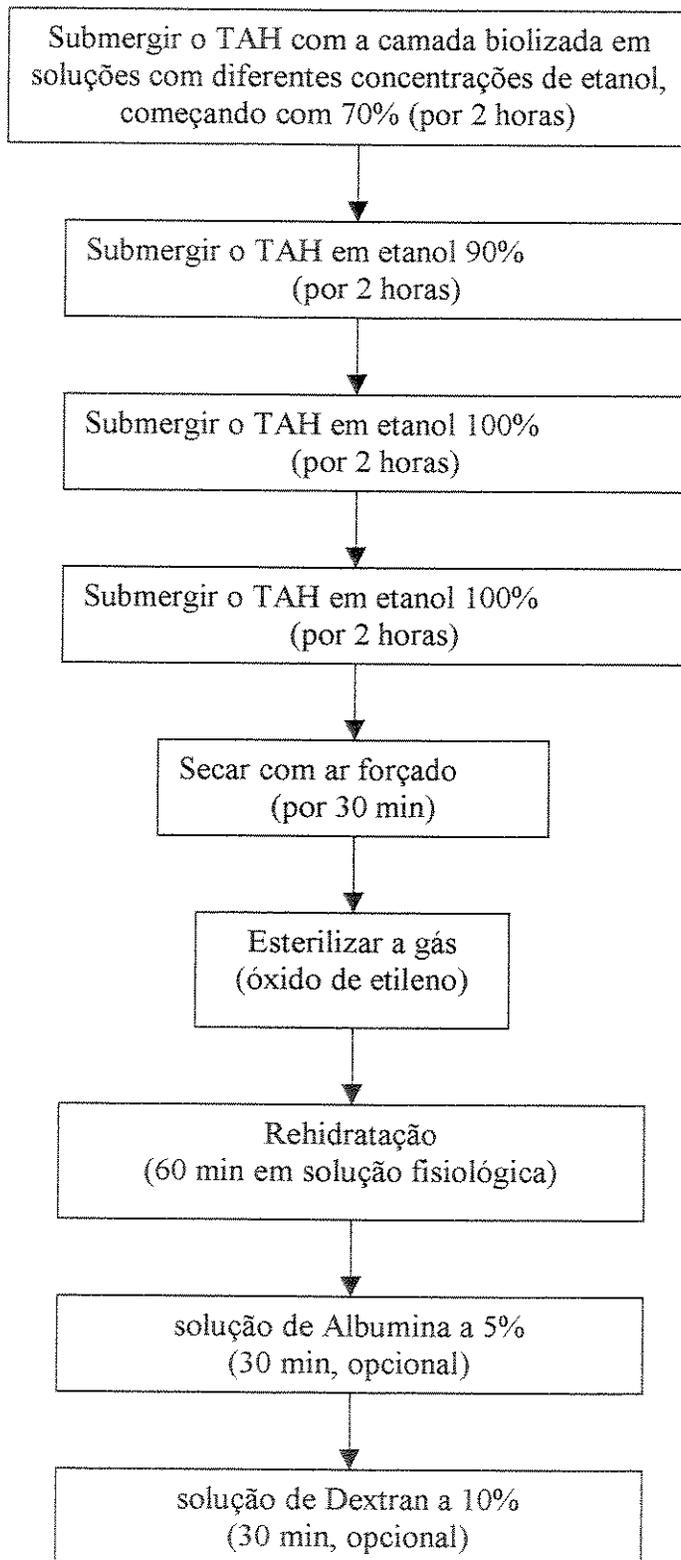


Figura 10.4-1 Processo de Desidratação e Rehidratação da Camada de Gelatina.

Adesão das plaquetas “In Vitro”:

As gelatinas (gels) secas foram individualmente rehidratadas com solução salina normal ou albumina bovina e incubados com plasma rico em plaquetas bovinas por 2 h a 37°C. A gelatina hidratada original serviu como grupo controle. Não houve diferenças significativas entre o número de plaquetas aderentes nos gels molhados originais e gels secos e rehidratados em solução salina. Nessas superfícies, não houve mudança na morfologia das plaquetas. Os gels rehidratados em albumina mostraram número mínimo de plaquetas aderentes.

Testes de durabilidade “In Vitro”:

A cobertura de gelatina rehidratada, num diafragma texturizado, foi testada em LVADs pneumáticos tipo placa propulsora. O bombeamento foi mantido num sistema simulador da circulação sanguínea em condições fisiológicas (120 batimentos/min) por 3 a 5 semanas. A cobertura de gelatina permaneceu resistente e intacta no diafragma. Não foram observadas rupturas ou deformidades. A Figura 10.4-2 mostra uma foto de uma microscopia eletrônica (SEM) de um diafragma de borracha com cobertura de gelatina seca e na Figura 10.4-3 são mostrados cortes transversais de uma camada de gelatina seca e rehidratada cobrindo a superfície de borracha texturizada e uma gelatina original como controle. Não foram observadas diferenças importantes entre as camadas.

Justificativas para uma cobertura biolizada seca na superfície do implante:

Uma gelatina a 5% com ligação cruzada é composta de moléculas desnaturadas de colágenos e grandes volumes de água. Estudos anteriores sugerem que esta água é repostada por proteínas plasmáticas após contato com sangue (Emoto, 1988). A assimilação destas proteínas na gelatina cria uma superfície rica em proteína de plasma que confere à camada uma grande compatibilidade sanguínea (Emoto, 1991).

A máxima tensão de tração suportada pela gelatina aumentou com o procedimento de rehidratação e a distensão máxima ficou inalterada. As propriedades mecânicas e elasticidade

desta cobertura permanecem aceitáveis para aplicação em bombas de sangue. Os estudos “In Vitro” de interação das plaquetas mostraram não haver diferenças significativas entre a gelatina original e a rehidratada. A compatibilidade sangüínea das superfícies de gelatina seca não pode ser comprovada apenas a partir de estudos com plaquetas, todavia, os dados quanto ao número de plaquetas aderidas sugerem que essas superfícies são similares à gelatina original e também são biocompatíveis com sangue. Em um estudo preliminar, esta cobertura biolizada de gelatina seca e rehidratada foi usada em 8 implantes de TAH em bezerros por mais de 1 semana sem qualquer anti-coagulante. Micrografias (SEM) mostraram que as superfícies permaneceram lisas sem deposição celular ou formação de trombo. A gelatina se mostrou bem ancorada ao diafragma texturizado sem rupturas, trincas ou deformação. Essa fina camada de gelatina desidratada quando esterilizada a gás pode ser submetida a longos períodos de estocagem, proporcionando uma película estável em uma grande variedade de materiais de substrato que irão entrar em contato com sangue. Para o projeto TAH essa cobertura de gelatina desidratada foi empregada com sucesso.

10.5 Válvulas

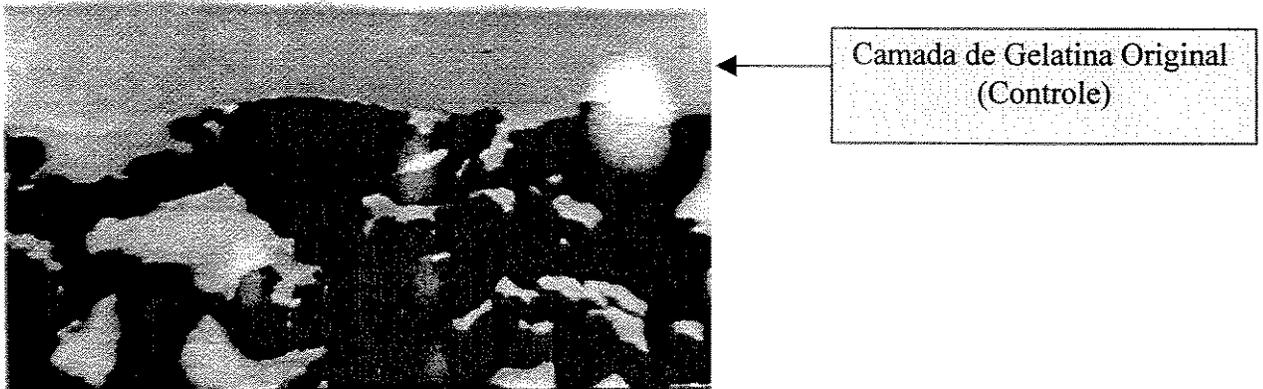
Desde 1975, as válvulas de três folhetos fabricadas de duramater humana têm sido usadas. A duramater não é quimicamente tratada, mas é esterilizada por desidratação em glicerina por um mínimo de 2 semanas (Harasaki, 1980). Infelizmente, sua durabilidade clínica provou ser pequena e não é usada clinicamente, mesmo pelo grupo brasileiro que a desenvolveu. Assim, para o TAH, é utilizada uma válvula de pericárdio bovino comercialmente disponível. A garantia da qualidade destas válvulas é feita pelo fabricante.

As válvulas de pericárdio bovino possuem durabilidade comprovada por mais de 5 anos baseando-se em diversos estudos clínicos. Como um projeto TAH requer uma vida útil mínima de 5 anos a característica de durabilidade dessas válvulas é satisfatória. É vantajoso utilizar válvulas de pericárdio em uma bomba biolizada, pois as superfícies em contato com sangue são mantidas de tecidos biológicos ou tecidos derivados de proteínas.

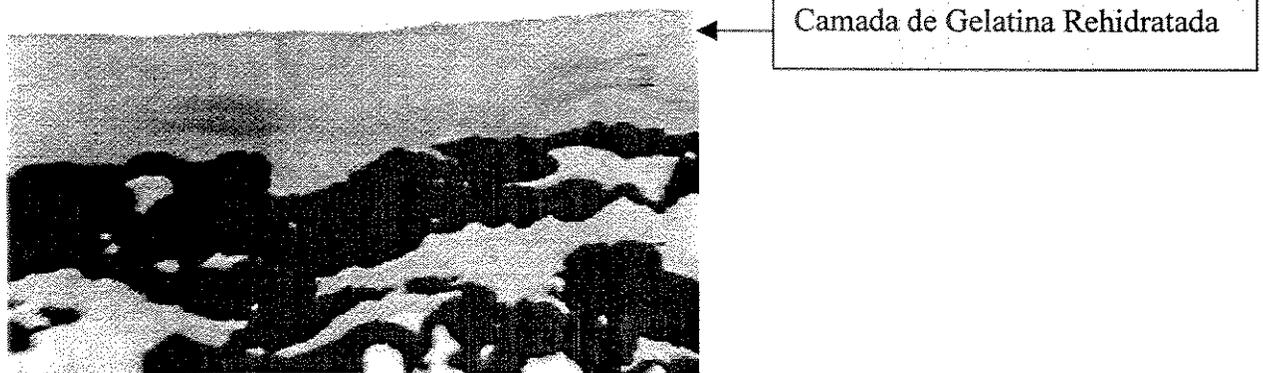


Cobertura de gelatina desidratada

Figura 10.4-2 Cobertura de Gelatina Biolizada e Desidratada.



Camada de Gelatina Original (Controle)



Camada de Gelatina Rehidratada

Figura 10.4-3 Seção Transversal de uma Camada de Gelatina Rehidratada Comparando com uma Camada Original (controle).

Capítulo 11

Testes de Desempenho “In Vitro” do TAH

É um procedimento padrão, nos principais centros de pesquisa e desenvolvimento de dispositivos implantáveis ou órgãos artificiais, que todos os protótipos passem por extensivos testes “In Vitro” antes dos estudos e testes “In Vivo” animal. Esta é também uma prática normal do Departamento de Cirurgia do “Baylor College of Medicine”, em Houston, Texas, EUA. Tais testes, se adequadamente conduzidos e documentados, não apenas verificam a viabilidade de uso de um equipamento, como também tornam possível prever as características de desempenho do sistema testado.

Os testes “In Vitro” com o TAH foram realizados com os seguintes objetivos:

- 1) confirmar se foram atingidos os critérios estabelecidos para o projeto;
- 2) verificar a consistência e reprodutibilidade dos dispositivos;
- 3) verificar o desempenho do sistema sob uma variedade de condições fisiológicas e não fisiológicas que ocorrem tanto de forma prolongada quanto de forma transitória;
- 4) verificar a resposta do sistema sob condições especiais não produzidas facilmente em experimentos “In Vivo”;
- 5) obter dados de durabilidade dos componentes e do sistema como um todo;
- 6) treinar as equipes de engenheiros e médicos quanto à operação e controle do sistema antes do implante.

11.1 Testes Funcionais Hemodinâmicos

Todo sistema de bombeamento de sangue usado como coração artificial implantável é sujeito a extensivos testes de caracterização antes do uso. O protocolo de teste para um ventrículo único foi realizado em 3 etapas:

1) Na primeira parte, foi determinado o volume de ejeção estática versus o deslocamento do diafragma. A Figura 11.1-1 fornece os resultados obtidos com as bombas esquerda e direita do TAH. Este é um teste básico de desempenho, sendo útil mais tarde para comparação com o débito cardíaco efetivo do TAH. O débito cardíaco efetivo pode ser mais alto ou mais baixo que o volume de ejeção (volume sistólico) multiplicado pela frequência cardíaca, dependendo da existência de fluxo direto atravessando o ventrículo ou do volume de retorno de sangue causado por regurgitação das válvulas artificiais (Jacobs, 1985).

2) A segunda série de testes foi realizada sob condições dinâmicas. Estes testes são realizados utilizando um circuito simulador do sistema circulatório humano. Este simulador possui um reservatório “venoso” conectado à entrada do ventrículo em teste, cujo nível de líquido, e conseqüentemente a pressão “atrial”, pode variar. A saída do ventrículo é conectada a uma câmara acrílica fechada contendo um determinado volume de ar. Um medidor de fluxo tipo rotâmetro devidamente calibrado fornece o débito cardíaco e um monitor de pressão (Pressure Monitor-4, Living Systems Instrumentation, Burlington, Vermont, EUA) fornece a pressão nas saídas dos ventrículos.

Este circuito simples proporciona um método fácil e apropriado para realização destes testes com razoável precisão e alta reprodutibilidade, simulando o sistema circulatório humano. As Figuras 11.1-2 e -3 mostram esquematicamente o sistema simulador para testes “In Vitro” do TAH. Este sistema de teste foi confeccionado visando simular o mais aproximadamente possível o sistema circulatório humano. Desta forma, esse sistema compacto tem características para simular especialmente o sistema venoso e sua complacência. Os volumes dos reservatórios venosos esquerdo e direito foram calculados para manter uma proporção entre eles de 8 por 1, simulando o volume do átrio direito e veia cava que é 8 vezes superior ao volume do átrio

esquerdo e o volume venoso pulmonar (Takatani, 1994). Basicamente, 500 ml para o volume atrial esquerdo e 4.000 ml para o volume atrial direito são colocados nos reservatórios atriais quando o TAH está operando nos níveis mínimos das pressões de entrada dos ventrículos. As complacências da artéria pulmonar e sistêmica são ajustadas pela variação do volume de ar nas câmaras de complacência. O ângulo de posicionamento do TAH pode variar fletindo o tubo plástico (PVC) de conexão ao simulador. O sistema de simulação para testes do TAH, mostrado na foto da Figura 11.1-4, permite operar os dois ventrículos simultaneamente, de forma independente (em paralelo) ou com os ventrículos se interagindo (em série) pela interconexão adequada entre os sistemas circulatórios direito e esquerdo. O circuito para realização dos testes com os ventrículos independentes é mostrado na Figura 11.1-5. Para estes testes, a derivação entre os ventrículos esquerdo e direito é fechada.

Os dados monitorados durante a segunda série de testes foram obtidos com o TAH operando em modo de controle VR (Variable Rate) e LMA (Left Master Alternate), isto é, em frequência variável comandada pelo tempo de enchimento do ventrículo esquerdo e com ejeção alternada dos ventrículos, conforme descrito no Capítulo 6. A Figura 11.1-6 fornece os resultados de fluxo ou débito cardíaco versus pressão de enchimento ou pré-carga para os ventrículos esquerdo e direito do TAH operando em VR comparando com os valores de um coração humano normal. As Figuras 11.1-7 e 11.1-8 mostram estes dados de outra forma para possibilitar o cálculo da sensibilidade do TAH à pré e pós-carga. A Figura 11.1-9 mostra os tempos de enchimento dos ventrículos direito e esquerdo necessários para as pré-cargas variando de 5 a 23 mm Hg. Note que o tempo de enchimento dos ventrículos limita as frequências máximas de batimento do TAH e, conseqüentemente, seu débito cardíaco máximo. Para uma pré-carga de 10 mm Hg o tempo de enchimento dos ventrículos é de aproximadamente 200 ms, sendo necessário um tempo total de aproximadamente 400 ms para cada ciclo cardíaco. Este tempo de cada ciclo (400 ms) irá limitar a frequência máxima de batimento do TAH em 150 bpm com o TAH operando com pré-cargas de 10 mm Hg.

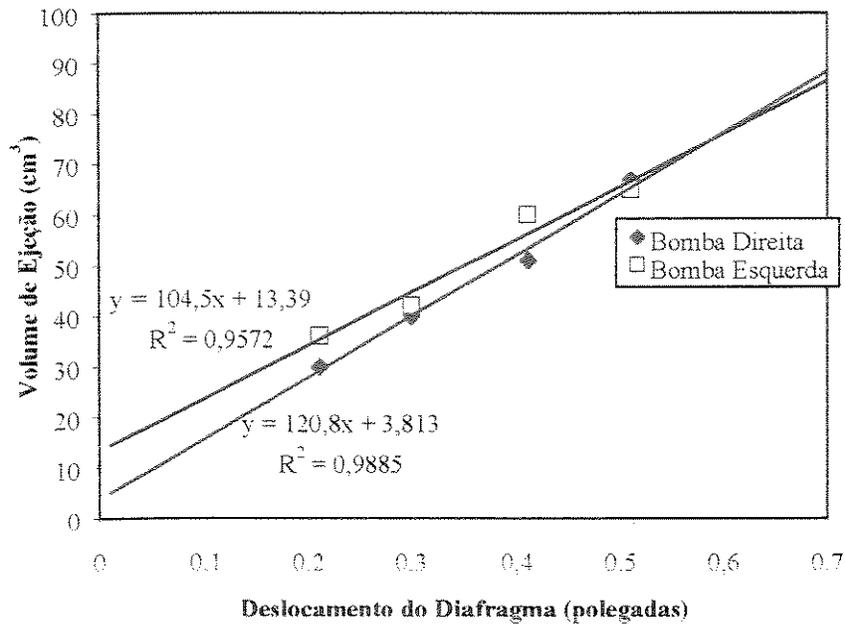


Figura 11.1-1 Resultados de volume de ejeção estática versus o deslocamento do diafragma.

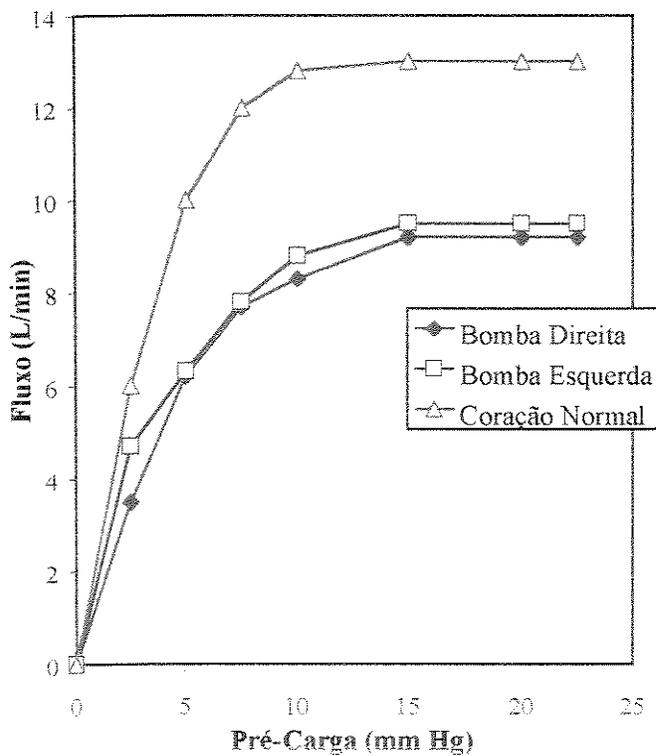


Figura 11.1-6 Desempenho Típico Operando em modo de Frequência Variável (VR).

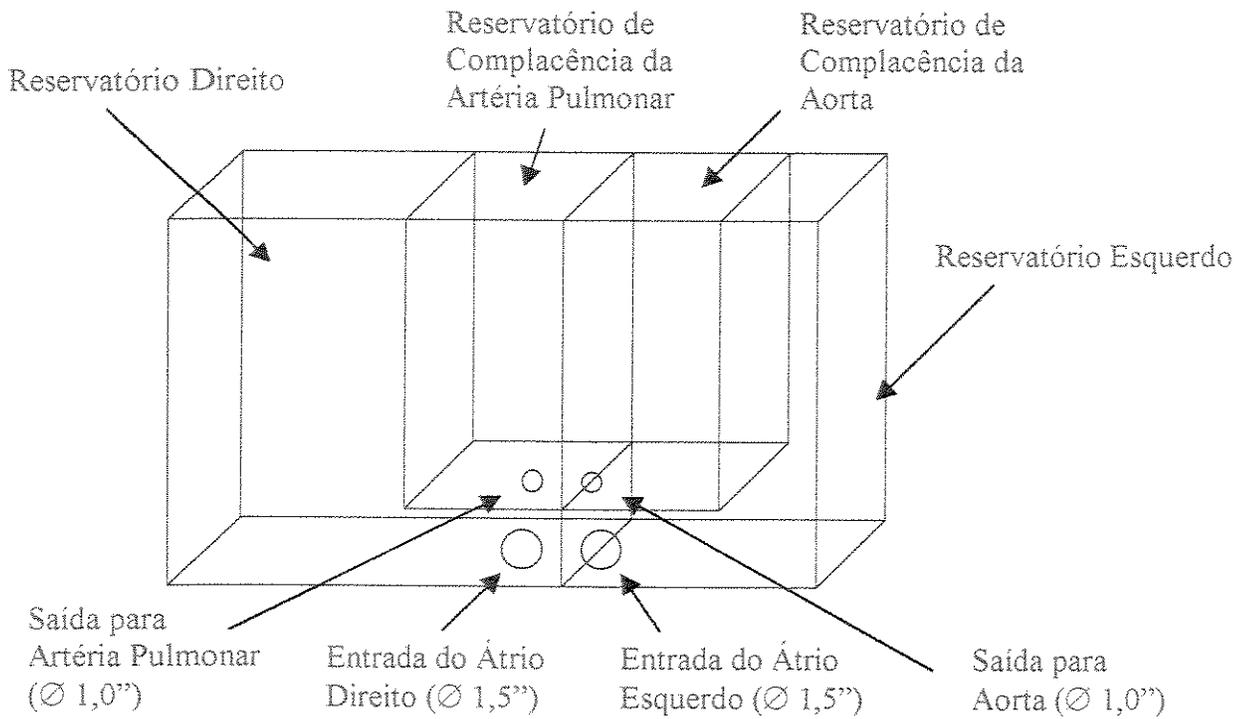


Figura 11.1-2 Desenho Esquemático do Simulador do Sistema Circulatorio (Testes "In Vitro").

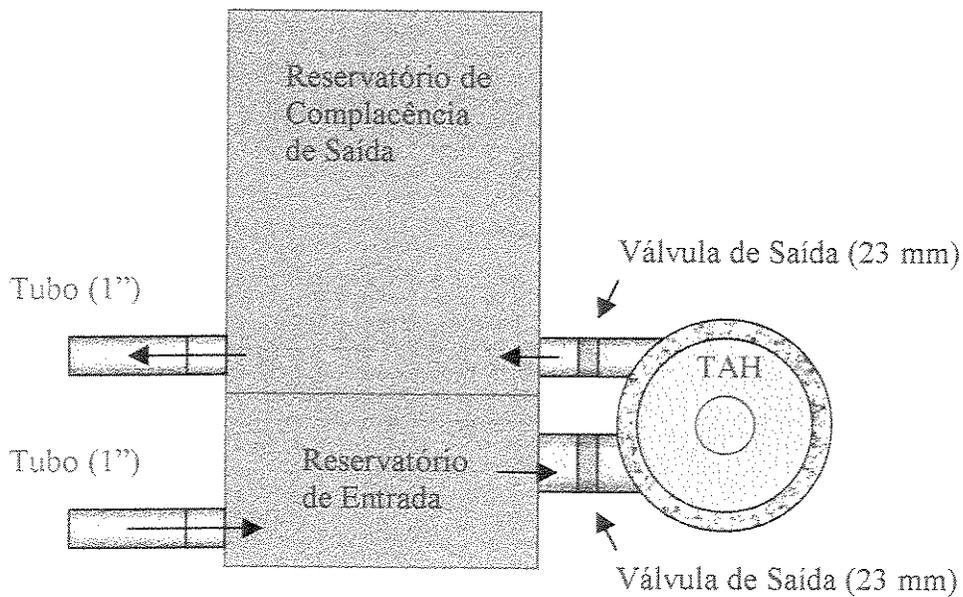


Figura 11.1-3 Vista Lateral do Simulador do Sistema Circulatorio para Testes "In Vitro".

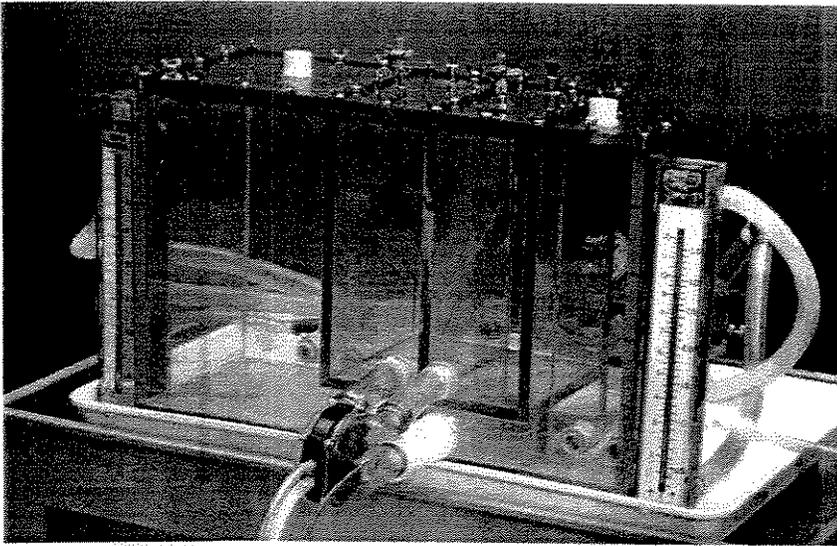


Figura 11.1-4 Foto do Simulador do Sistema Circulatório Humano.

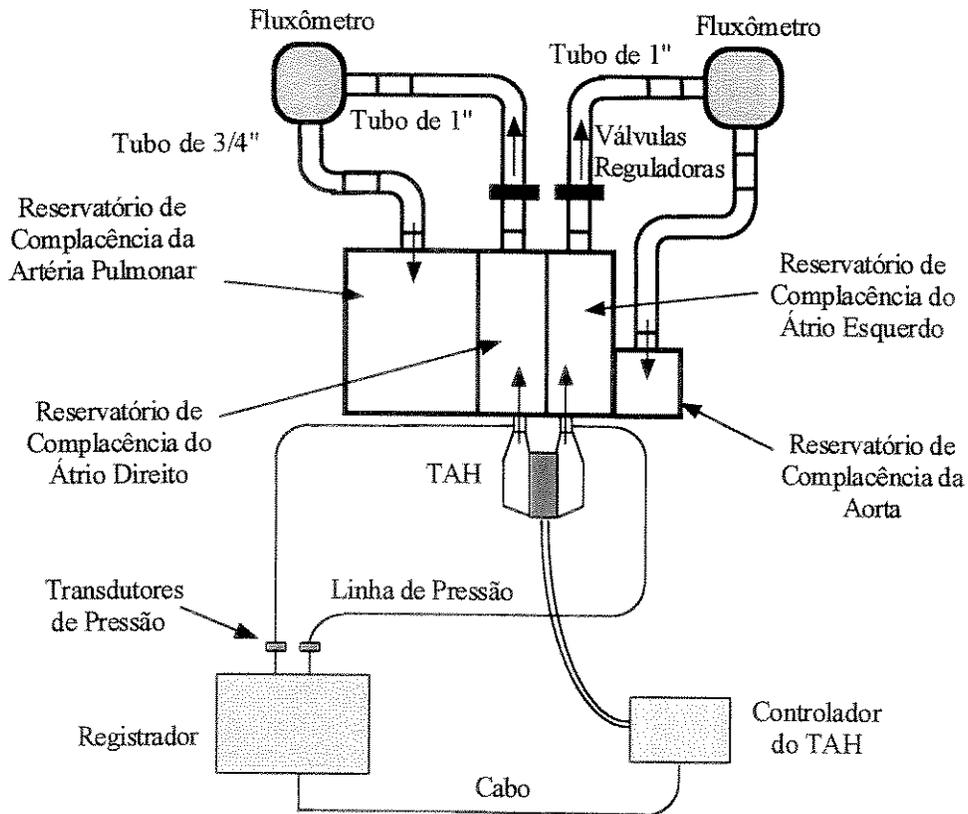


Figura 11.1-5 Configuração do Simulador de Testes para Ventrículos Independentes.

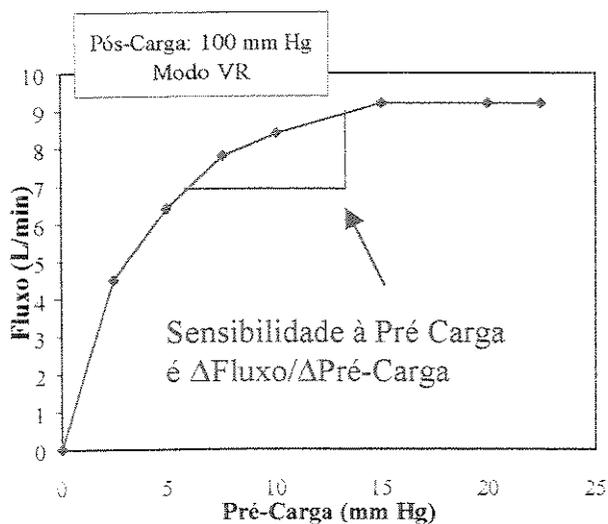


Figura 11.1-7 Fluxo vs. Pressão de Entrada para a Bomba Esquerda do TAH.

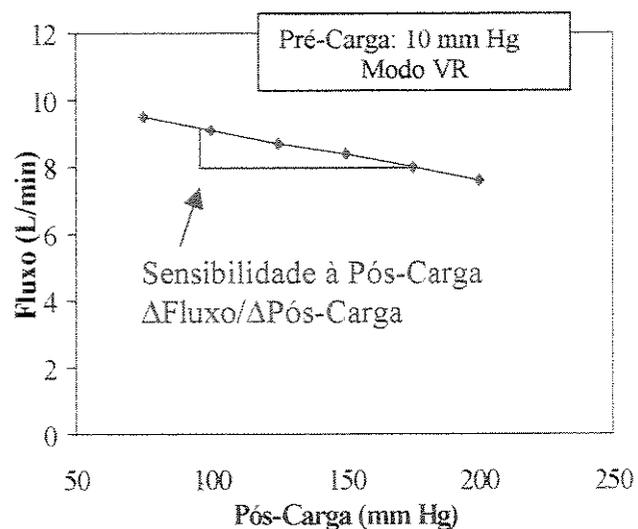


Figura 11.1-8 Fluxo vs. Pressão de Saída para a Bomba Esquerda do TAH.

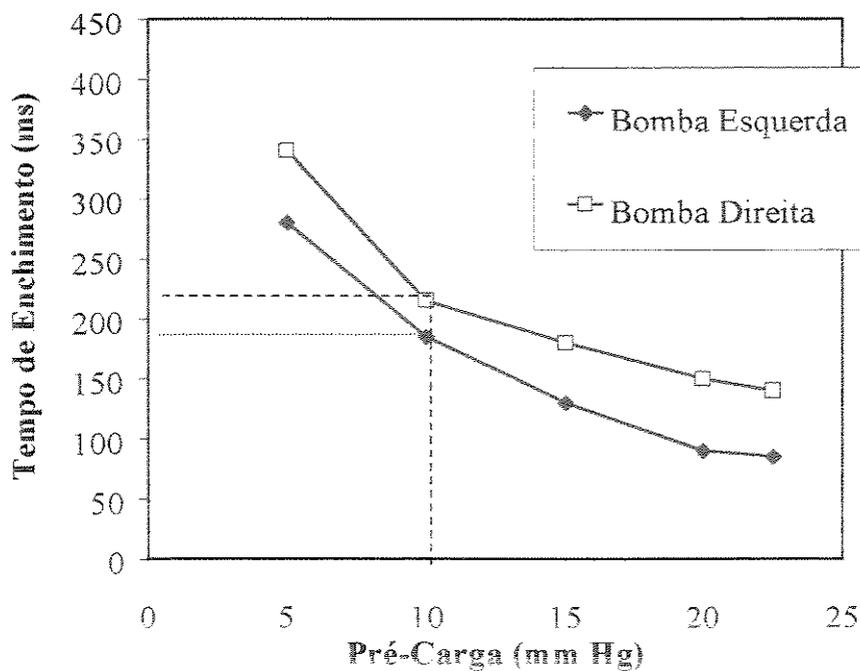


Figura 11.1-9 Característica de Tempo de Enchimento em Função da Pré-carga de um TAH tipo Placa Propulsora Biolizado.

Mesmo que o TAH não tenha um débito máximo equivalente a um coração natural, a sensibilidade à pré-carga do TAH assegura que ele pode ser utilizado nas atividades diárias normais do paciente sem qualquer problema, fornecendo os débitos cardíacos necessários para a maioria das situações. Ao mesmo tempo, a sensibilidade do TAH à pós-carga é muito baixa, indicando que não é necessário um controle da pós-carga para enfrentar as mudanças da pressão sanguínea arterial que ocorrem durante as atividades diárias do paciente (Takatani, 1994). Os tempos de enchimento das bombas TAH de 180 ms para a bomba esquerda e 200 ms para a bomba direita asseguram que o sistema atinja até 170 bpm com a bomba esquerda numa condição de enchimento completo e com a bomba direita numa condição de enchimento a 90%. Para gerar um débito cardíaco de 6 L/min, a frequência de pulsação é em média de 100 bpm. Se a necessidade de fluxo é de 8 L/min, a frequência de pulso é de aproximadamente 130 bpm. Essas condições de funcionamento são atingidas quando a pressão venosa está entre 5 a 10 mm Hg.

3) O terceiro conjunto de dados obtidos durante o protocolo de testes com ventrículo único do TAH utilizou o modo de controle Frequência Fixa (FR). Estes testes são úteis para comparação com outros tipos de bombas e para verificar a resposta da bomba para a operação com enchimento limitado ao invés dos modos de enchimento completo. O TAH é uma bomba que normalmente opera em modo de Frequência Variável (VR), porém para pequenos intervalos de tempo, a bomba direita trabalha essencialmente com séries de ciclos de frequência fixa, com enchimento limitado. A Figura 11.1-10 fornece três curvas de fluxo em função da pré-carga com o TAH operando em modo FR em comparação com o modo VR. Conforme mostrado, a curva em VR tem comportamento semelhante às curvas em FR, e mais importante, evitando o efeito platô para pressões de enchimento inferiores a 15 mm Hg o que limitaria a frequência de batimento em valores fixos específicos, uma vez que se tenha atingido o enchimento completo de ventrículo. A Figura 11.1-11 ilustra o efeito da variação da pós-carga no débito cardíaco do TAH. Como indicado, as mudanças na pós-carga não alteraram efetivamente os débitos cardíacos. Estes dados indicam novamente que não é necessário incorporar qualquer controle lógico de pressão arterial no TAH.

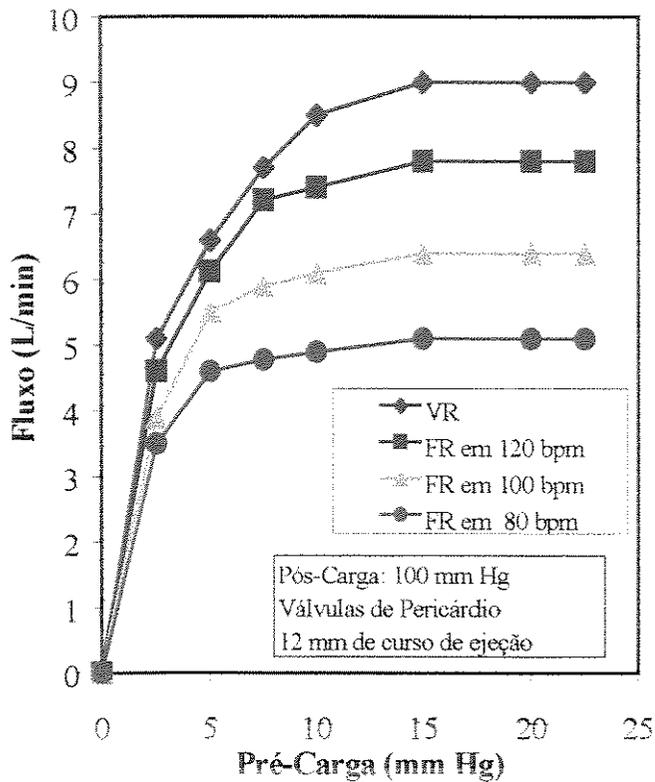


Figura 11.1-10 Sensibilidade à Pré-carga.

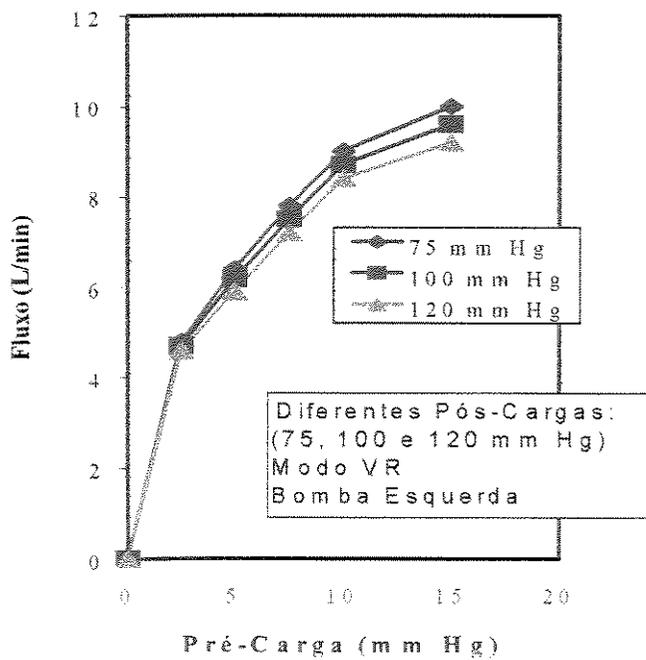


Figura 11.1-11 Sensibilidade à Pós-Carga em Modo VR.

Uma outra configuração do circuito simulador foi utilizada para testar a hemodinâmica do TAH num teste simultâneo das duas bombas. Esta configuração do circuito simulador é similar à primeira, mas foram incorporadas características adicionais: Uma derivação direita-esquerda foi adicionada para simular um efeito fisiológico importante no equilíbrio do débito entre as duas bombas, proporcionando um desvio de fluxo da saída do ventrículo esquerdo (aorta) até a saída do ventrículo direito, simulando o fluxo da artéria brônqueal. Além disso, os volumes atriais e as complacências tiveram que ser alterados para se obter uma resposta dinâmica adequada às mudanças no volume total em circulação. Uma abertura na tampa superior de uma das câmaras atriais do simulador proporciona um meio de se adicionar ou subtrair volume do reservatório venoso selecionado para simular perturbações no retorno venoso. Esta configuração utiliza o mesmo equipamento simulador com ligações em série e com a derivação entre a circulação direita e esquerda aberta (Figura 11.1-12).

11.2 Visualização de Fluxo

Um teste muito importante para verificação do comportamento do fluxo em bombas de sangue é a visualização do fluxo dentro do compartimento ou câmara de sangue. As características do fluxo de sangue exercem um papel importante na sobrevivência dos pacientes receptores de um coração artificial. É muito importante evitar-se áreas de estagnação de fluxo que podem facilitar a deposição de sangue criando uma potencial embolização (Mussivand, 1988; Affeld, 1976). A turbulência, com efeitos na hemólise ou no tempo de sobrevivência de células, também pode ser determinada e evitada através de um projeto adequado (Sallam, 1984; Leverett, 1972; Shima, 1993; Tamari, 1993).

Foram fabricadas duas câmaras plásticas transparentes para estudos de visualização do fluxo. Para simular a viscosidade (23 cPs) e a densidade ($1,05 \text{ g/cm}^3$) do sangue, foi utilizada solução de água e glicerina a 30%, a uma temperatura de 25°C . Para possibilitar a visualização do fluxo foram utilizadas partículas plásticas em suspensão na solução. Estas partículas possuem coloração branca e são comercialmente conhecidas como “White Amberlite” (Aldrich Chemical Co., Inc., WI, EUA), com dimensões de 500 a 800 μm . Para visualização do fluxo, um feixe

plano de luz laser (Hélio-Neon) com 7 mW de potência e 1 mm de espessura foi projetado nas regiões da bomba a serem estudadas. Um ventrículo único da bomba é estudado por vez, funcionando em um circuito fechado que mantém sua pré-carga e a pós-carga em níveis fisiológicos (Figura 11.2-1). Para analisar o comportamento do fluxo foram utilizados uma vídeo-câmera (CCD, Elmo Co., Tóquio, Japão) e um vídeo cassete (Betamax-SP, Sony, Tóquio, Japão), e para impressão das imagens de interesse foi utilizada uma impressora colorida (Mavigraph, Sony, Tóquio, Japão), todos equipamentos pertencentes ao Laboratório “Image Sciences” da NASA, Houston, Texas, EUA. Para estudo da velocidade das partículas, uma câmera fotográfica comum foi utilizada Kodak TMAX, ASA 400, preto e branco, registrando as imagens obtidas pela reflexão da luz laser nas partículas plásticas em suspensão na solução. Durante estes estudos o diafragma de borracha preta (Hexsyn) proporcionou um excelente contraste para visualização das partículas Amberlite. O tempo de permanência das partículas e as medições de suas velocidades podem revelar áreas de estagnação de fluxo e turbulência ou recirculação do fluido no interior da bomba. As Figuras 11.2-2 e 11.2-3 mostram fotos do TAH com o ventrículo direito em funcionamento onde são observadas as velocidades e as direções das partículas plásticas em suspensão na solução. Os resultados destes testes mostraram que o TAH possui excelentes características hidrodinâmicas, não apresentando áreas de estagnação do fluxo, regiões de recirculação ou turbulência no seu interior.

Outros estudos de visualização de fluxo foram realizados para obtenção de informações sobre o comportamento do fluxo e as velocidades dentro da câmara esquerda da bomba, utilizando velocidades do motor previamente fixadas. As velocidade do motor para estes estudos foram fixadas em 720, 900 e 1.200 rpm (veja Figura 11.2-4). Os resultados obtidos utilizando essas velocidades do motor foram comparados para que, a velocidade do motor mais adequada fosse escolhida para ser utilizada durante os testes “In Vivo” com o TAH. Com o TAH operando em frequência fixa (FR), a velocidade do motor não altera a frequência de funcionamento do TAH, a velocidade do motor define o tempo de ejeção e o tempo máximo de enchimento dos ventrículos. A Tabela 11.2-1 mostra as velocidades do motor usadas neste experimento com seus respectivos tempos de ejeção e os tempos máximos de enchimento para frequências cardíacas de 90 e 150 bpm.

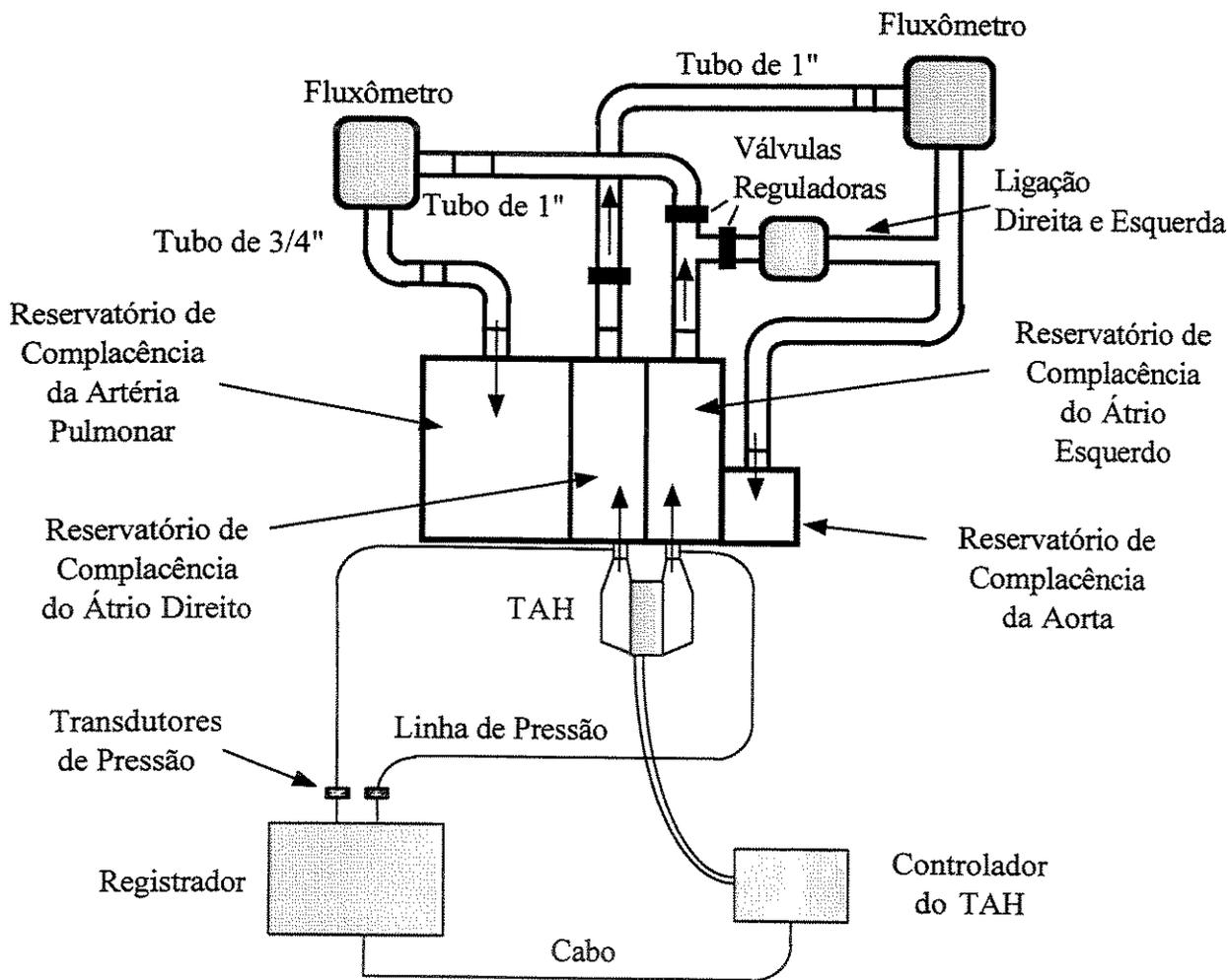


Figura 11.1-12 Configuração do Simulador de Testes para Ventriculos em Série.

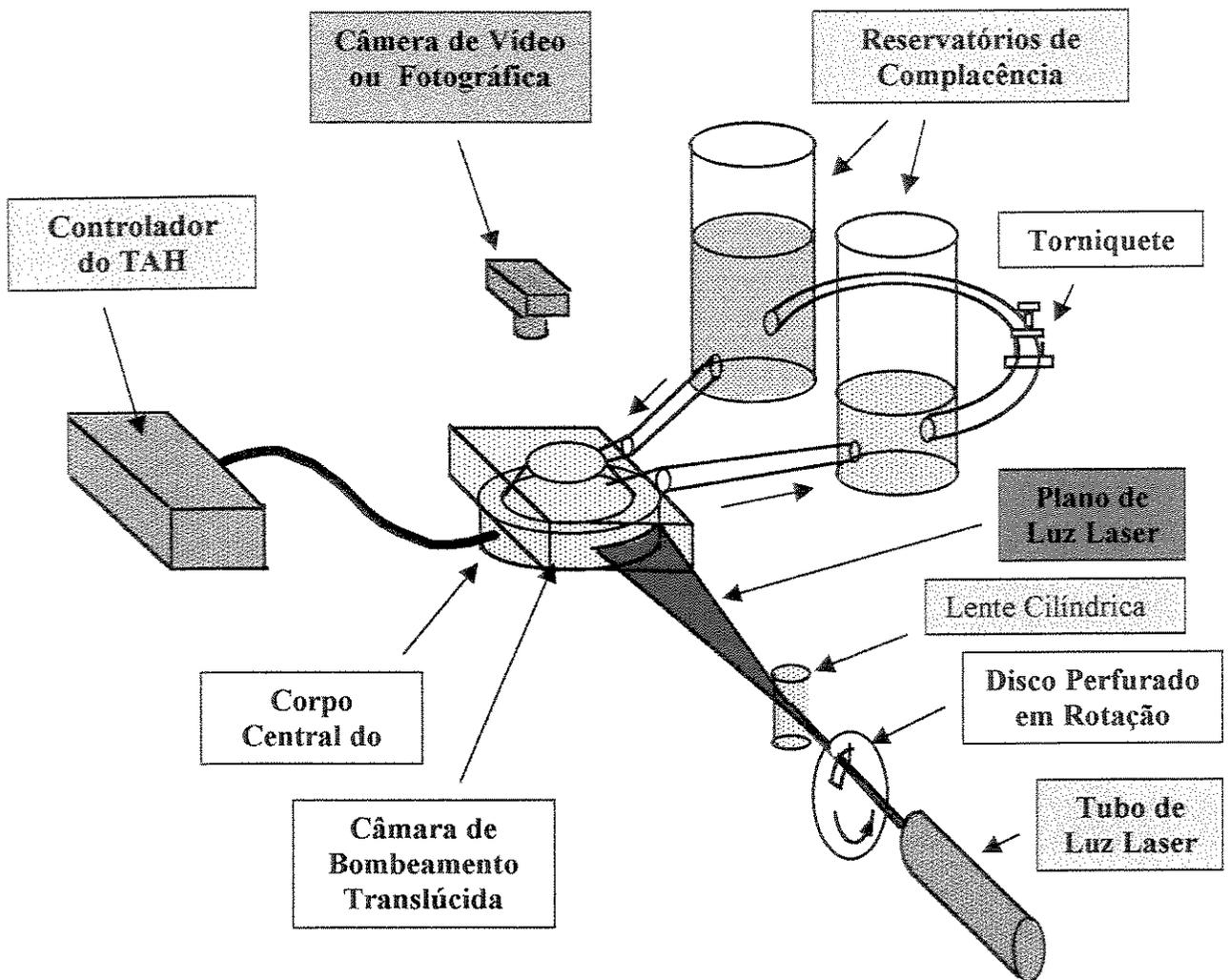
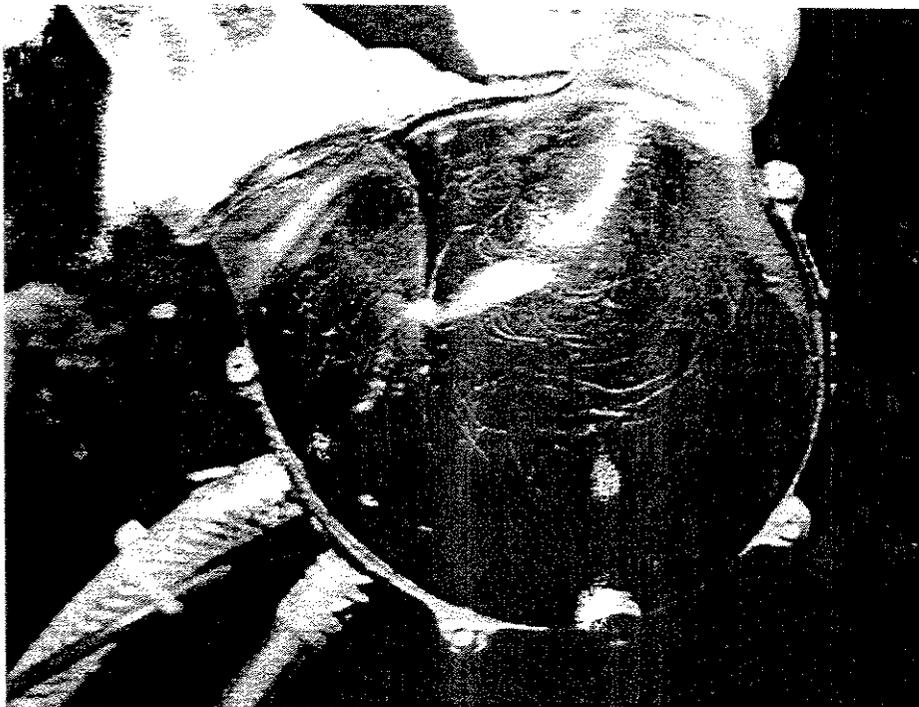


Figura 11.2-1 Desenho esquemático do Circuito de Visualização de Fluxo do TAH.



Bomba direita
FR em 80 bpm
Pós-carga: 40 mm Hg
Pré-carga: 10 mm Hg
Tempo de exposição da
foto: 1/30 s

Figura 11.2-2 Visualização de Fluxo no Início da Sístole Ventricular Direita.



Bomba direita
FR em 80 bpm
Pós-carga: 40 mm Hg
Pré-carga: 10 mm Hg
Tempo de exposição
da foto: 1/30 s

Figura 11.2-3 Visualização de Fluxo na Metade da Sístole Ventricular Direita.

Tabela 11.2-1

Velocidades do Motor, Tempos de Ejeção e os Tempos Máximos de Enchimento Obtidos com 90 e 150 bpm, durante os estudos de visualização de fluxo do TAH.

Velocidades do Motor (rpm)	Tempos de Ejeção (ms)	Tempos Máximos de Enchimento para 90 bpm (ms)	Tempos Máximos de Enchimento para 150 bpm (ms)
720	250	400	150
900	200	450	200
1200	150	500	250

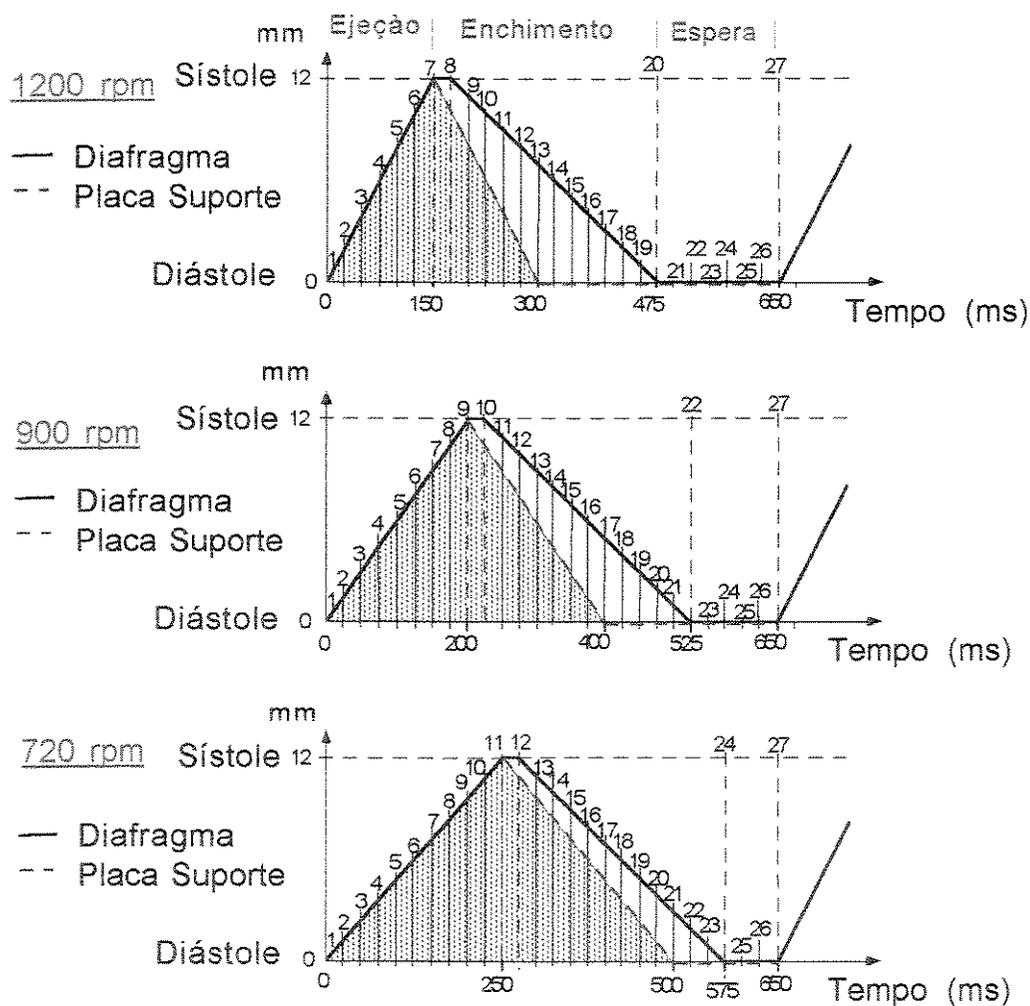


Figura 11.2-4 Efeito da Variação da Velocidade do Motor no Posicionamento do Diafragma Esquerdo e da Placa Suporte em função da distribuição dos tempos durante os estudos de visualização de fluxo, as imagens foram registradas a cada 25 ms com o ventrículo esquerdo operando em VR.

O TAH operando no modo FR e com uma frequência de batimento de 90 bpm, possui um tempo total de 650 ms para 1 ciclo. A velocidade da câmera fotográfica foi ajustada para proporcionar 26 fotos a cada ciclo de funcionamento do TAH, com isto, foi possível analisar o comportamento do fluxo a cada intervalo de 25 ms. Desta forma, com o motor a uma velocidade de 1.200 rpm, a placa suporte empurra o diafragma esquerdo com um tempo de ejeção de 150 ms. Durante o enchimento, a placa suporte retorna, porém o diafragma retorna algum tempo depois (tempo de espera). Para uma velocidade de motor mais lenta, o tempo de espera é menor. A Figura 11.2-4 mostra os tempos de deslocamento da placa suporte esquerda e do diafragma e os intervalos de 25 ms para cada exposição, um total de 27 exposições foram feitas a cada ciclo de funcionamento do TAH.

As condições gerais para a realização desse estudo de visualização do fluxo foram as seguintes:

- Solução: água/glicerina (37%);
- Partículas Amberlite com 80 mash (180 μ m);
- Luz laser Hélio-Neon (7 mW);
- Frequência Cardíaca: 90 e 150 bpm;
- Pré-carga média: 10 mm Hg;
- Pós-carga média: 100 mm Hg;
- Fluxo médio: 5 L/min;
- Válvulas: Pericárdio bovino (27 e 23 mm).

O circuito “In Vitro” de testes de visualização de fluxo, mostrado na Figura 11.2-1, possui duas câmaras de complacência e uma válvula tipo torniquete para obter as pressões e os fluxos semelhantes às obtidas “In Vivo”. Foram utilizadas lentes cilíndricas para proporcionar um feixe de luz laser plana. Um disco de papel em rotação com um orifício foi utilizado para se obter o efeito de pulsação da luz a laser. Esta pulsação é importante para se calcular a velocidade das partículas iluminadas. As velocidades das partículas foram calculadas pela medição do comprimento da impressão no papel fotográfico. Diminuindo a velocidade do motor, foram observadas também reduções nas velocidades das partículas na região da saída do TAH (Tabela 11.2-2). Entretanto, não foi observado nenhum comportamento desfavorável em qualquer uma das 3 velocidades do motor (Figuras 11.2-5 e 11.2-6).

Para uma frequência de batimento de 90 bpm, as 3 velocidades do motor proporcionam tempos suficientes para um total enchimento do ventrículo e são necessárias baixas pré-cargas para tal enchimento (Tabela 11.2-3). Com uma frequência cardíaca de 150 bpm, a velocidade do motor de 720 rpm proporciona um tempo de enchimento insuficiente. Este fato aumenta a pré-carga esquerda e direita (12 e 20 mm Hg) necessária para um completo enchimento. Com as rotações de 900 e 1.200 rpm e frequência cardíaca de a 150 bpm, as pré-cargas necessárias para um completo enchimento são fisiologicamente aceitáveis. A Tabela 11.2-4 mostra esses valores (ver também as pré-cargas em relação ao tempo de enchimento total dos ventrículos na Figura 11.1-9).

Através destes estudos foi possível selecionar a velocidade do motor mais adequada para ser utilizada nos testes "In Vivo". A maior velocidade do motor (1.200 rpm) proporciona um tempo disponível para o enchimento total mais longo (250 ms a 150 bpm). Entretanto, do ponto de vista de maior durabilidade dos componentes do TAH, tais como motor e diafragmas, e para proporcionar uma dP/dt menor, característica que afeta a hemólise (Christopher, 1994), é preferível a velocidade do motor de 900 rpm, uma vez que o tempo disponível para um enchimento total dos ventrículos é suficiente (200 ms a 150 bpm).

Tabela 11.2-2**Tempos de Ejeção e as Velocidades das Partículas no TAH.**

Tempo de Ejeção (ms)	Velocidade das partículas na entrada da câmara esquerda (mm/s)	Velocidade das partículas na saída da câmara esquerda (mm/s)
150	431 ± 91	632 ± 112
200	410 ± 82	561 ± 91
250	398 ± 61	408 ± 82

Tabela 11.2-3**Tempos de Enchimento e pré-cargas necessárias para três velocidades do motor, com frequência de batimento de 90 bpm.**

Velocidade do Motor (rpm)	Tempo de Enchimento para 90 bpm (ms)	pré-carga esquerda para enchimento total (mm Hg)	pré-carga direita para enchimento total (mm Hg)
720	400	< 5	< 5
900	450	< 5	< 5
1200	500	< 5	< 5

Tabela 11.2-4**Tempos de Enchimento e pré-cargas necessárias para três velocidades do motor, com frequência de batimento de 150 bpm.**

Velocidade do Motor (rpm)	Tempo de Enchimento para 150 bpm (ms)	pré-carga esquerda para enchimento total (mm Hg)	pré-carga direita para enchimento total (mm Hg)
720	150	< 12	< 20
900	200	< 8	< 11
1200	250	< 6	< 8

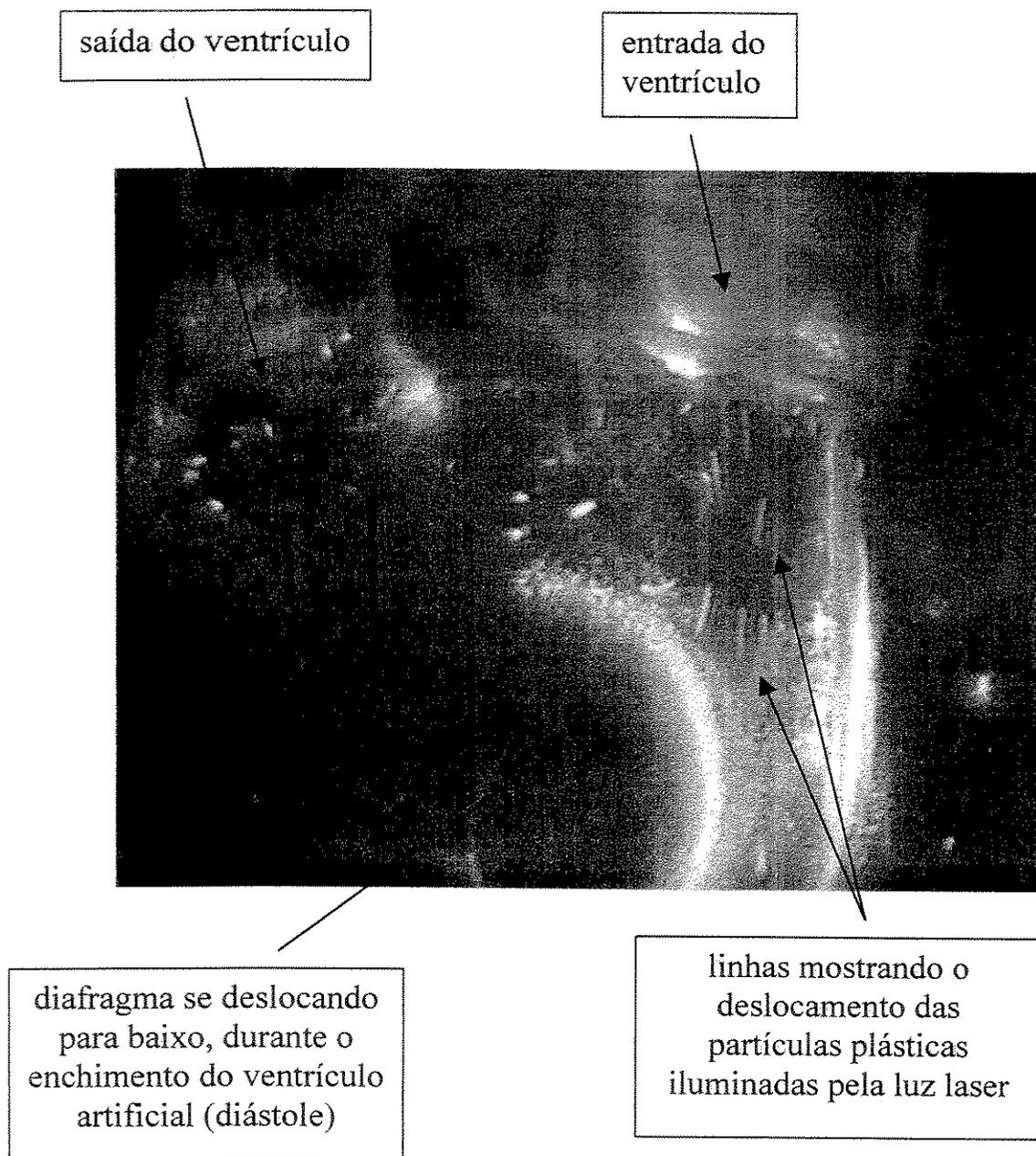


Figura 11.2-5 Comportamento do Fluxo na Entrada do Ventrículo Esquerdo, durante a diástole. Os riscos claros indicam o deslocamento das partículas plásticas para dentro do ventrículo artificial.

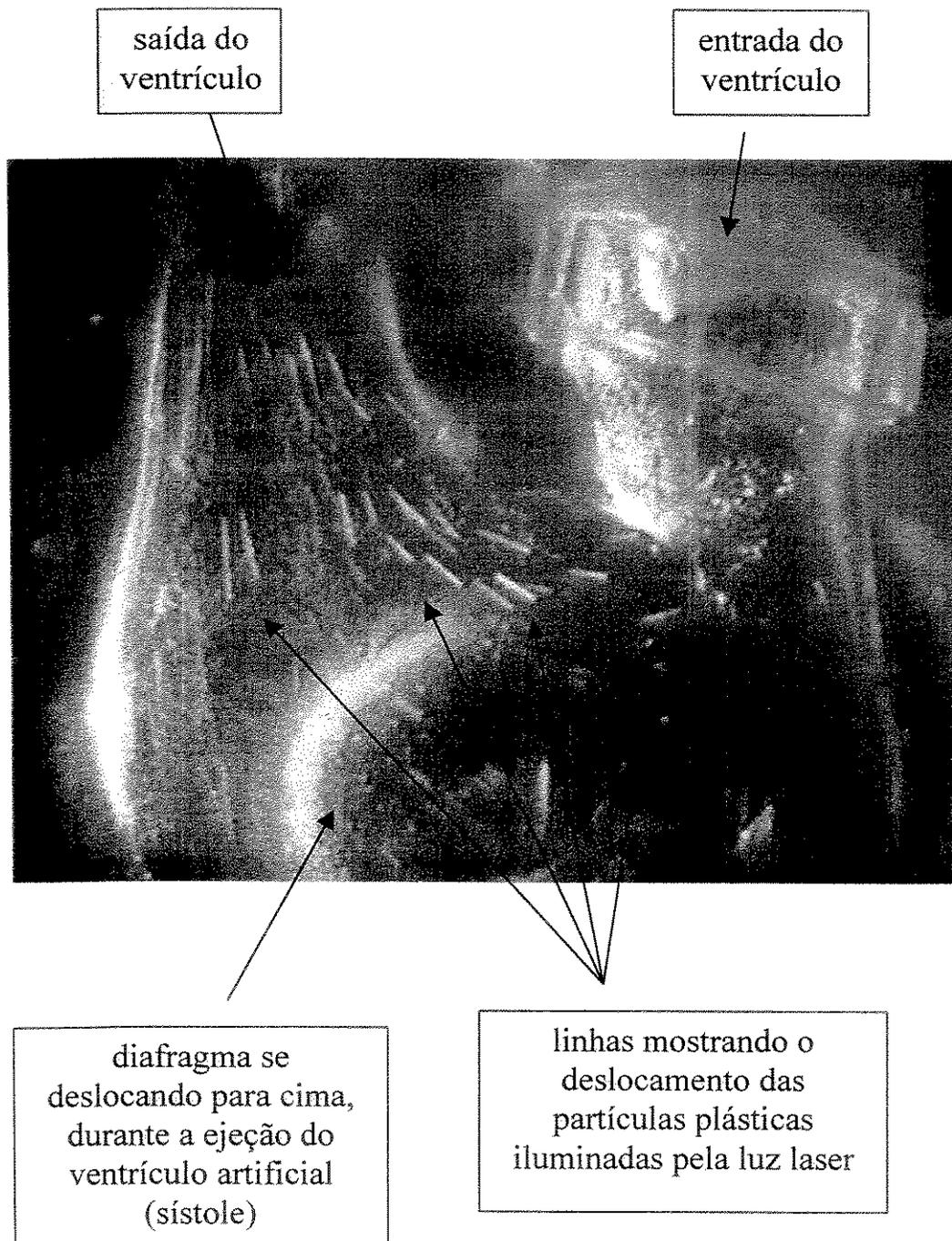


Figura 11.2-6 Comportamento do Fluxo na Saída do Ventrículo Esquerdo, durante a sístole. Os riscos claros indicam o deslocamento das partículas plásticas, em direção à saída do ventrículo.

11.3 Estudos de Hemólise

Um método padrão foi estabelecido para testes de hemólise “In Vitro” de várias bombas não pulsáteis (Noon, 1985; Sasaki, 1992; Jikuya, 1992). Entretanto, não é possível aplicar essa metodologia diretamente nos testes de hemólise de bombas de sangue pulsáteis, pois uma elevada oscilação nas pressões em bombas pulsáteis pode causar uma elevada tensão de cisalhamento nas hemáceas (Shima, 1993, Orime, 1994, Nishida, 1993, Tamari, 1993). Conseqüentemente, uma complacência apropriada do circuito é obrigatória. Foi utilizado um circuito fechado para os testes de hemólise conforme é mostrado na Figura 11.3-1. Este circuito consiste de um reservatório flexível e tubulações de borracha de silicone de comprimento mínimo. O circuito foi preenchido com 1 L de sangue bovino (recém coletado) e mantido, durante o experimento, a 25°C com a utilização de um monitor de temperatura (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, Ohio, EUA). O ventrículo esquerdo foi testado, uma vez que este opera em condições de pressão e fluxo mais críticas que o ventrículo direito. Em cada experimento, o TAH operou por 3 horas, em modo FR, com aproximadamente 90 bpm, mantendo o débito cardíaco em 5 L/min, com uma pré-carga de 10 mm Hg e uma pós-carga de 100 mm Hg. A cada 30 min uma amostra com 20 ml de sangue era retirada do circuito. E a hemólise era calculada através da hemoglobina livre plasmática utilizando um espectrofotômetro (600 nm) Spectronic 501 (Milton Roy Co., Rochester, Nova Iorque, EUA) em solução de tetra-metilbenzidine (Sigma Diagnostics, St Louis, Illinois, EUA) (Andrade, 1996). O Índice Normalizado de Hemólise (NIH) foi calculado em gramas de hemoglobina liberadas por 100 litros de sangue bombeado através da fórmula:

$$\text{NIH} = \frac{\Delta\text{Hb}}{\Delta T} \times \frac{(100 - \text{Ht})}{100} \times \frac{V}{F}$$

Onde: ΔHb (g/100L) é o aumento na concentração da hemoglobina livre plasmática, durante o tempo ΔT (min) entre as amostras, V (L) é volume total de sangue no circuito, F (L/min) é o fluxo bombeado e Ht é hematócrito antes do início dos testes. Foram obtidos valores de NIH do TAH com 3 diferentes velocidades do motor (720, 900 e 1.200 rpm). Os valores de NIH obtidos nestes testes são mostrados na Figura 11.3-2. Não há diferenças significativas entre o NIH do TAH usando qualquer uma das 3 velocidades.

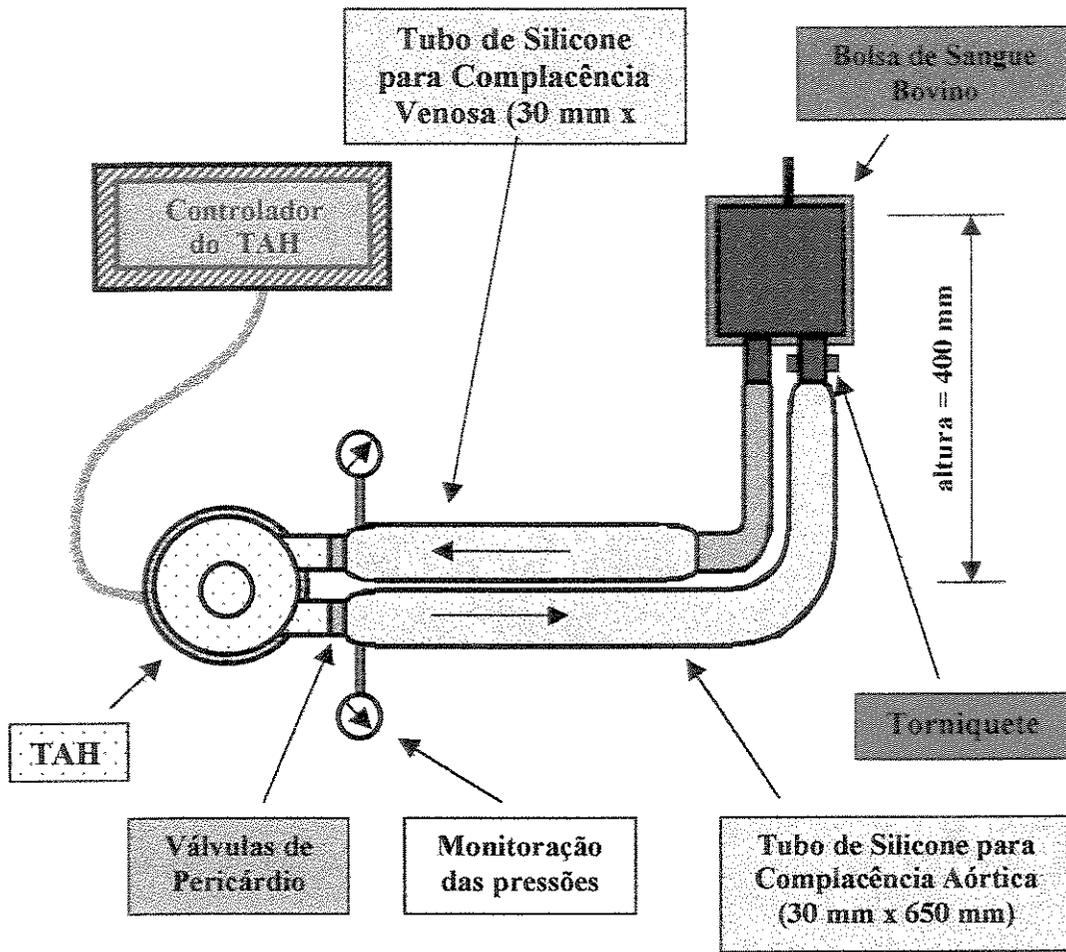


Figura 11.3-1 Circuito de Teste de Hemólise.

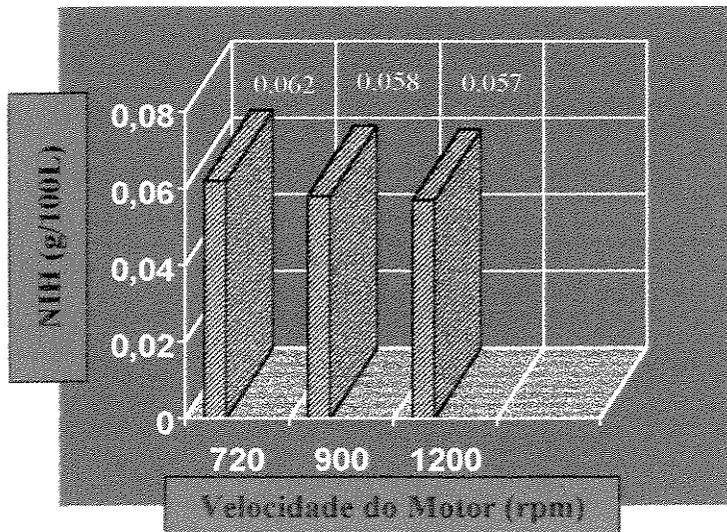


Figura 11.3-2 Índice Normalizado de Hemólise (NIH) para três diferentes velocidades do motor.

11.4 Teste de Durabilidade

Para verificar a durabilidade de cada parte ou componentes do TAH, foram realizados testes de durabilidade sob condições semelhantes às fisiológicas, por um período total de 4 meses. O TAH foi imerso em um tanque com água com temperatura mantida a 37°C por um trocador de calor (Temette TE-8A, Techne Inc., Cambridge, Inglaterra). O TAH operou, durante todo o testes em modo LMA e VR com uma pré-carga de 15 mm Hg e pós-carga de 100 mm Hg para o ventrículo esquerdo e pré-carga de 15 mm Hg e pós-carga de 25 mm Hg para o ventrículo direito. O débito cardíaco foi mantido em 8 L/min. Durante 30 dias, o débito cardíaco, as pós-cargas e as temperaturas dentro e fora do TAH foram registrados (Gould Instrument System, Inc., Valley View, Ohio, EUA). A corrente elétrica para acionar o motor CC sem escovas do TAH foi monitorada com um transdutor de corrente elétrica (TM, 502A, Tektronix, Inc., Wilsonville, OR, EUA) e um osciloscópio (TDS 420, Tektronix, Inc., Wilsonville, OR, EUA). O rendimento do TAH foi calculado pela fórmula (Ohashi, 1997):

$$R_t = L_H/L_E = \frac{\text{(energia hidráulica)}}{\text{(energia elétrica)}} = \frac{0,0022 \times \Delta P(\text{mm Hg}) \times Q(\text{L/min})}{V(\text{V}) \times A(\text{A})}$$

Com estes testes a geração e a dissipação de calor pôde ser analisada. As Figuras 11.4-1 e -2 mostram o circuito simulador utilizado nestes teste de durabilidade. O TAH foi submetido a estes testes por 4 meses sem qualquer falha do sistema eletro-mecânico. Inspeções visuais após 4 meses não mostraram grandes desgastes mecânicos das peças do mecanismo acionador. As temperaturas do estator do motor, da superfície metálica do corpo central da bomba e da água foram monitoradas continuamente. A Figura 11.4-3 indica as temperaturas medidas, nos primeiros 30 dias. O calor gerado pelo sistema acionador foi bem conduzido ao material (alumínio) do corpo central da bomba e dissipado na água. As tensões e as correntes elétricas desse sistema permaneceram constantes, indicando que o desempenho do TAH foi estável e confiável durante todo o experimento. Os resultados destes testes estão resumidos na Tabela 11.4-1. O rendimento do TAH, nos primeiros 30 dias, está mostrado na Figura 11.4-4, e tem valor médio de 13%.

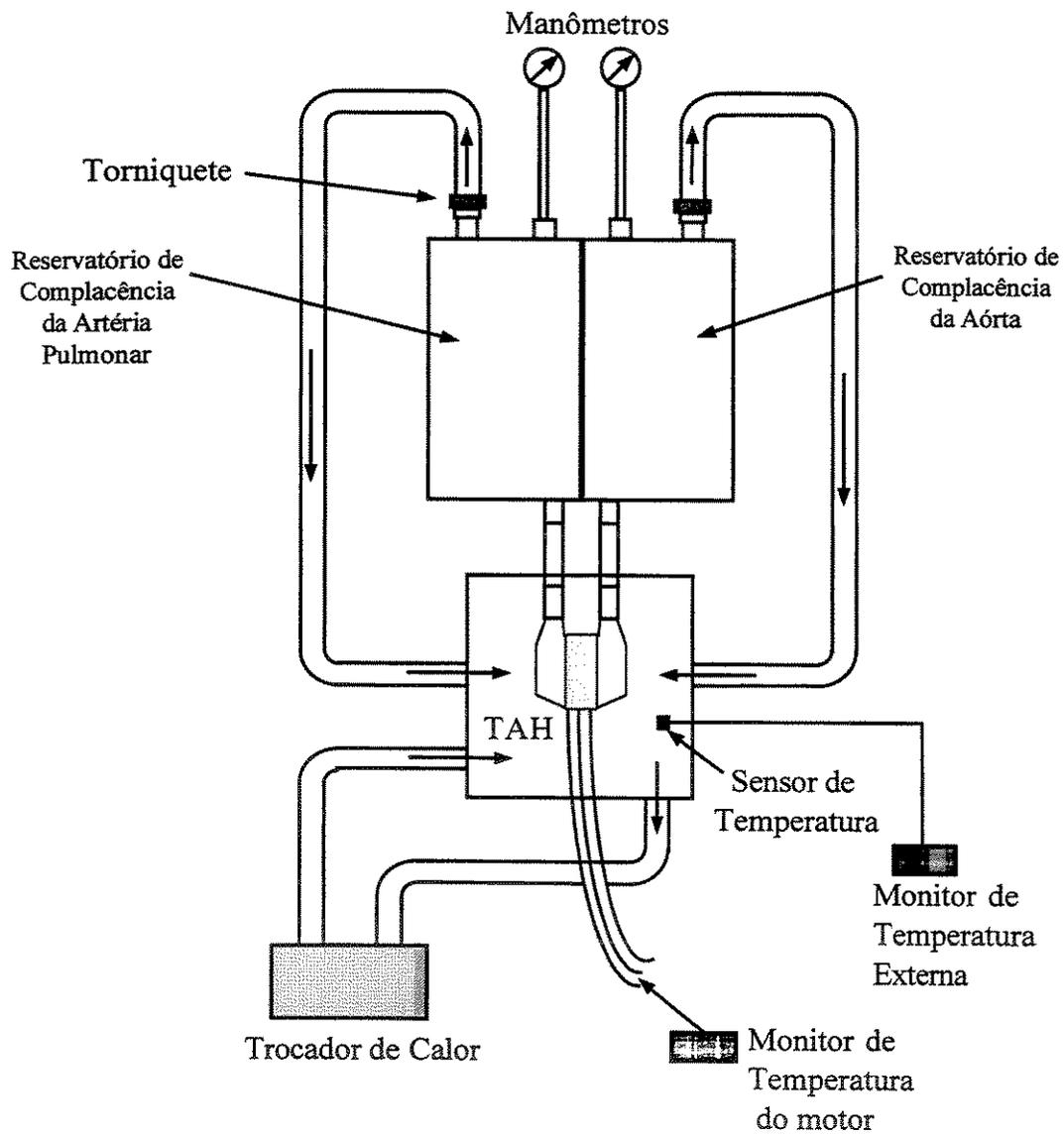


Figura 11.4-1 Vista Superior do Circuito Simulador para Testes de Durabilidade.

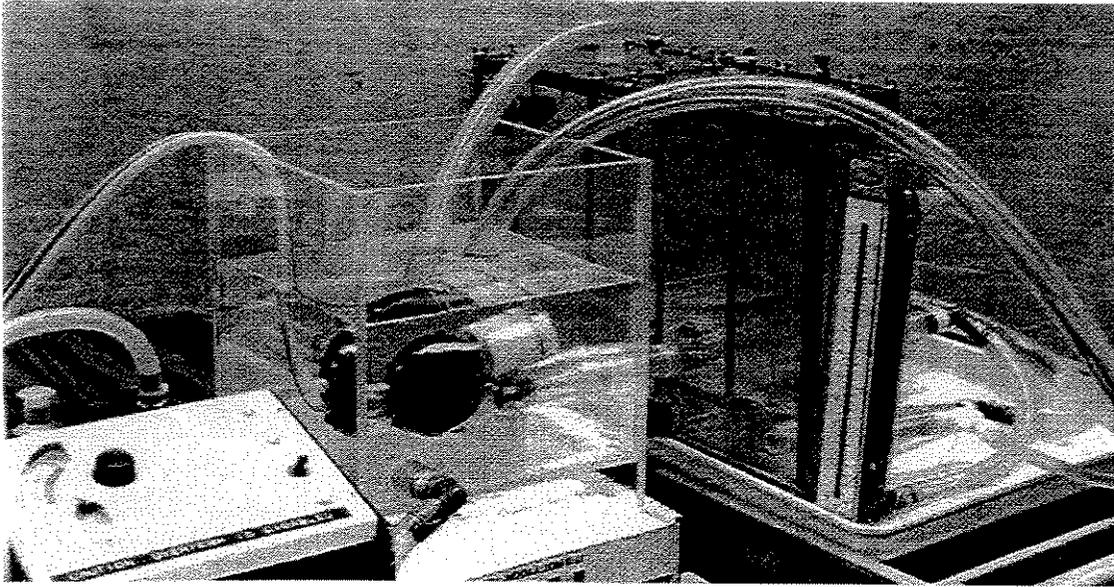


Figura 11.4-2 Foto do Circuito Simulador para Testes de Durabilidade.

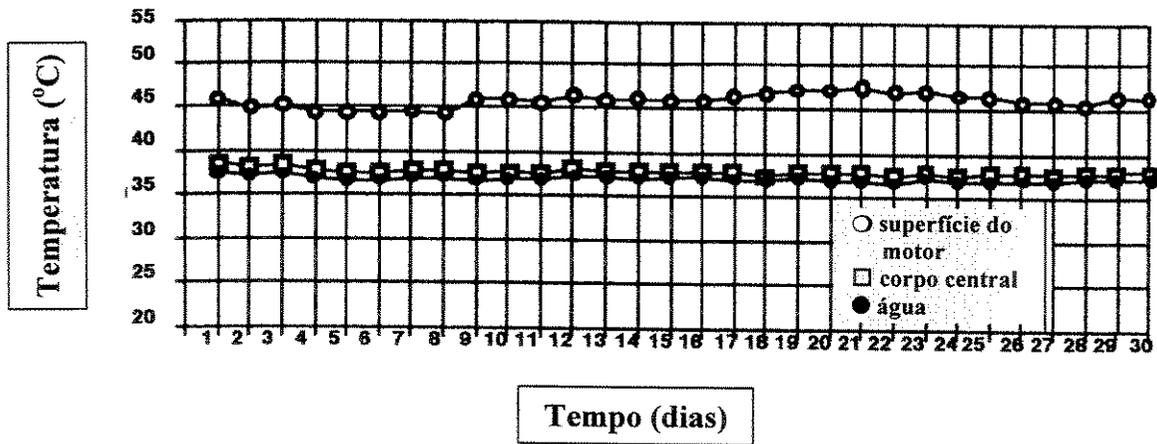


Figura 11.4-3 Variações na Temperatura do Motor e do meio externo do TAH.

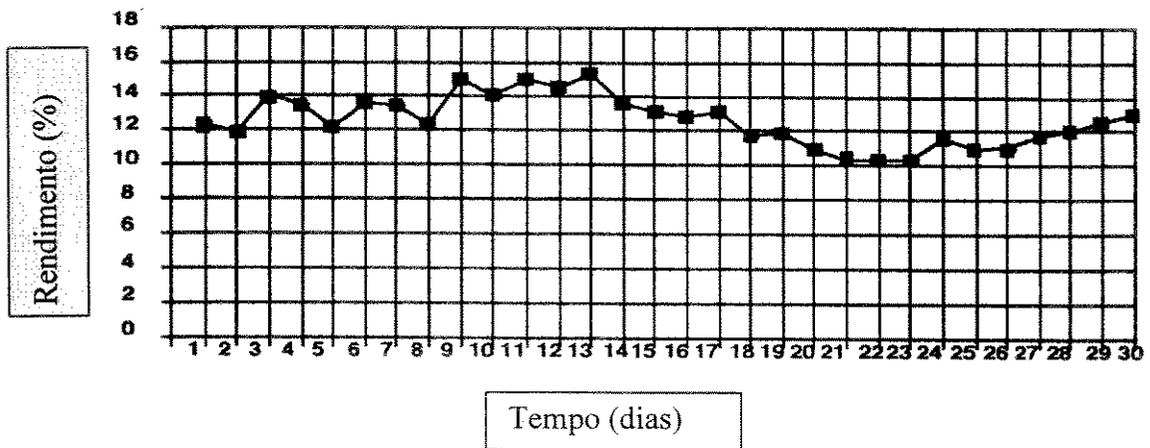


Figura 11.4-4 Rendimento do TAH, durante os primeiros 30 dias de teste.

Tabela 11.4-1 Resultados dos Testes de Durabilidade com o TAH

- Quatro meses (20 milhões de ciclos) bombeando sem problemas elétricos ou mecânicos.

- Temperaturas médias:

Interna: Superfície do Motor = $45,9 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$

Corpo Central do TAH = $37,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$

Externa: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Capítulo 12

Características “In Vivo” do TAH

12.1 Desempenho Hemodinâmico em Estudos Anteriores

Estudos anteriores com um TAH pneumático, tipo placa propulsora composto de duas bombas metálicas separadas, conforme ilustrado no Capítulo 6.3, foram realizados. Este TAH pneumático possui modo de controle semelhante ao do TAH Eletro-Mecânico, exceto pelo tipo de atuação da bomba que era por energia pneumática ao invés de energia eletro-mecânica. A grande vantagem demonstrada pelo TAH de placa propulsora operando em frequência variável, foi sua maior sensibilidade à pressão de enchimento, ou seja, 1,6 L/min/mm Hg comparado a 0,6 L/min/mm Hg dos TAH anteriores, do tipo diafragmas livres (Harasaki, 1981(a e b); Takatani, 1981; Nosé, 1981). No período pós-operatório, foram tomados cuidados para não hiperhidratar o animal, mantendo o volume de sangue em circulação (“Circulating Blood Volume” - CBV) na média normal de $80,2 \pm 2,1$ ml/kg. Estes cuidados foram importantes para avaliar o desempenho da bomba e a adaptação do animal ao sistema TAH. Uma vez que o sistema é sensível à pressão de enchimento, um elevado volume de fluido causaria um maior débito cardíaco da bomba devido à elevada pressão venosa. Os critérios de avaliação do desempenho do sistema TAH basearam-se em analisar se o sistema poderia proporcionar débito cardíaco ou fluxo de bombeamento suficiente, através da pressão parcial de O_2 no sangue venoso (PVO_2), com as pressões atriais direita e esquerda abaixo de 10 e 15 mm Hg, respectivamente, enquanto que o volume do sangue em circulação permaneceu na média normal. Os dados hemodinâmicos dos primeiros

Figura 12.2-1a, -1b e -1c mostram as contagens de células vermelhas, níveis de hemoglobina totais e níveis de hemoglobina livre plasmática nos 3 experimentos mais longos com animais utilizando TAHs de placa propulsora (Harasaki, 1980). Não houveram níveis alarmantes de hemólise ou anemia nesses animais. Uma elevação transitória da hemoglobina livre do plasma no período imediatamente pós-operatório foi atribuída à transfusão de sangue e à circulação extracorpórea. O ligeiro aumento nos níveis do Experimento 84683 foi provavelmente causado por válvulas estenóticas calcificadas nesse animal. Alguns dos fatores que contribuem para os baixos níveis de destruição dos elementos do sangue estão relacionados ao formato das bombas de sangue (perfil de fluxo adequado com mínima resistência e turbulência), a biolização das superfícies, uso de válvula biológica, dP/dt mínima durante a fase de ejeção e ausência de aplicação de vácuo para o enchimento. Essas propriedades foram comprovadas por estudos sobre a hemólise ocorrida nos dispositivos Jarvik-7, atribuída ao uso de válvulas mecânicas e alta dP/dt durante a ejeção (DeVries, 1986).

Para o novo Sistema TAH Eletro-Mecânico, não era esperado que a hemólise fosse um problema, uma vez que as características gerais da bomba são comparáveis a outros projetos (Butler, 1983; Fujimoto, 1984(b); Olsen, 1986).

A tromboembolia é um problema importante em qualquer implante cardiovascular. A excelente compatibilidade sanguínea da superfície de gelatina sem utilização de drogas anti-coagulantes foi demonstrada anteriormente (Harasaki, 1979 e 1980). A bomba de sangue com cobertura gelatinosa sob condições de operação normais não possibilitam qualquer agregação de plaquetas ou formação de rede de fibrinas (Harasaki, 1986). As células degradadas, anexadas ou incorporadas nos defeitos da superfície, se mostram ser o núcleo de início de calcificação (Harasaki, 1985). Análises microscópicas da superfície de gelatina e do seu corte transversal não revelaram qualquer evidência de deposição de fosfato de cálcio direto na superfície, como ocorre numa superfície de poliuretano lisa (Coleman, 1981).

Os bovinos têm uma tendência de gerar depósitos calcificados no diafragma da bomba. Entretanto, para casos clínicos, isto ocorre muito menos nas superfícies internas de LVADs

biolizados. Um implante em um paciente por 152 dias revelou não existirem regiões ou depósitos de coágulos de sangue (Figura 12.2-2) nas superfícies da bomba. Estudos com microscopia eletrônica dessa superfície não revelaram qualquer ativação anormal de plaquetas. Mesmo com os valores do Tempo de Coagulação Ativado do sangue do paciente mantidos em valores normais, não houve evidência de tromboembolia por ocasião da autópsia. A biodegradação da gelatina foi objeto de preocupação após a utilização “In Vivo” por longo prazo. A espessura da camada de gelatina, a rugosidade da superfície e sua impregnação na camada texturizada são características que têm sido examinadas atentamente. A Figura 12.2-3 mostra um corte transversal da camada de gelatina fixada na superfície da câmara de bombeamento de um TAH implantado em um animal por 282 dias. A espessura da camada de gelatina é de 26 a 30 μm e sua superfície permanece lisa sem qualquer sinal de biodegradação. A fixação da gelatina na superfície texturizada ainda se apresenta segura sem sinal de descolamento. A Tabela 12.2-1 mostra os valores médios da espessura da gelatina de 22 LVADs e TAHs, indicando que a espessura da gelatina permanece inalterada por até 10 meses de implante em animais. Mesmo que haja problema de calcificação em animais bovinos, é possível avaliar um TAH por 5 meses de forma satisfatória, baseando-se em estudos anteriores com bezerros. O TAH Eletro-Mecânico é também anatomicamente compatível para implante em bezerros pesando de 80 a 90 kg (Takatani, 1991; Orime, 1992) (veja capítulo 4.4).

Tabela 12.2-1

Espessura da Camada de Gelatina após o Implante

Controle	10 - 30 μm (n = 5)
0 - 6 semanas	11 - 36 μm (n = 7)
4 - 16 semanas	06 - 30 μm (n = 4)
7 - 10 semanas	10 - 31 μm (n = 6)

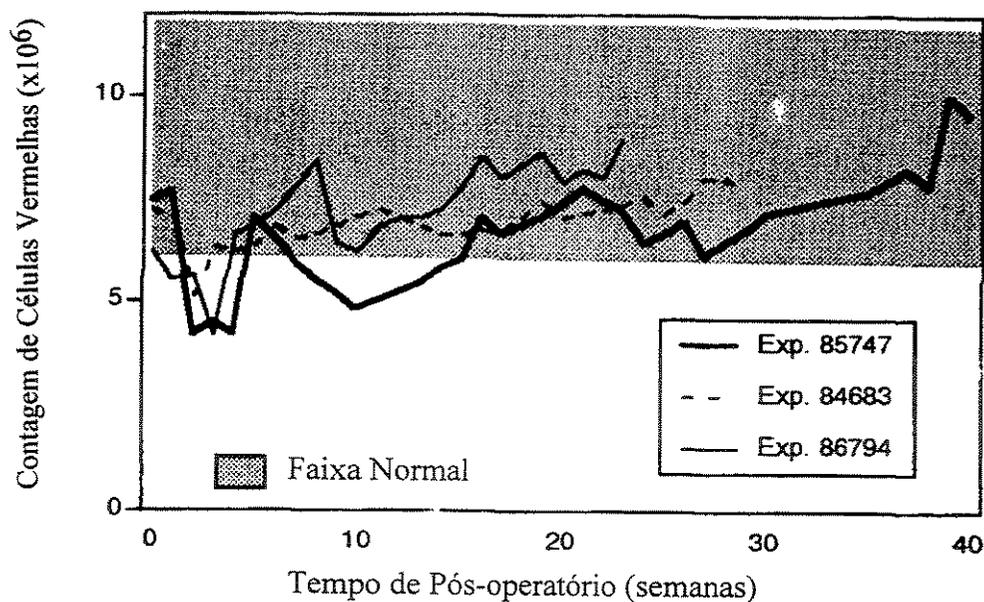


Figura 12.2-1(a) Variações na Contagem de Células Vermelhas (RBC) em experimentos por longos períodos com TAHs tipo Placas Propulsoras.

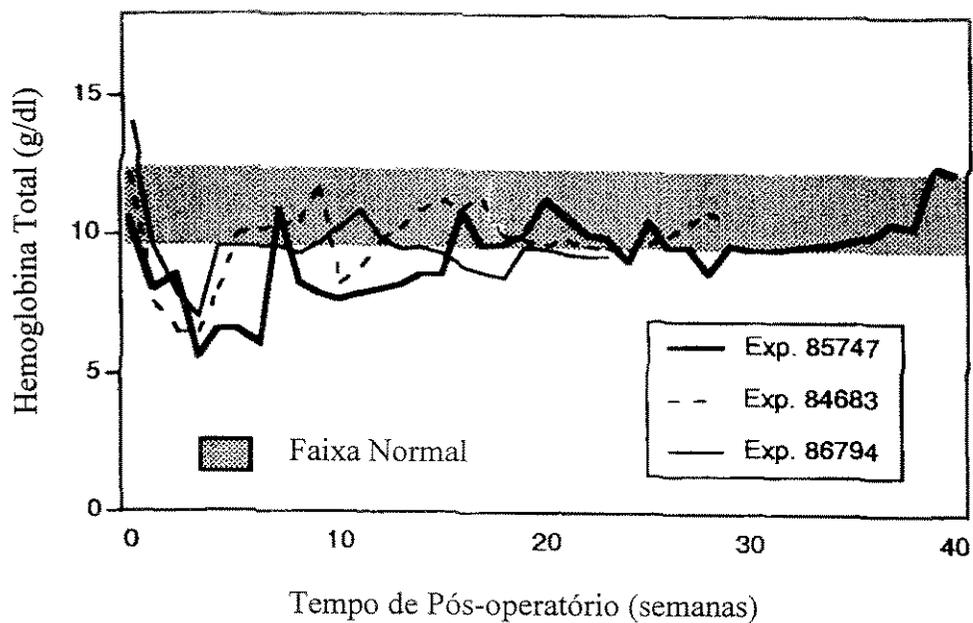


Figura 12.2-1(b) Variações no Valor da Hemoglobina Total (Hb).

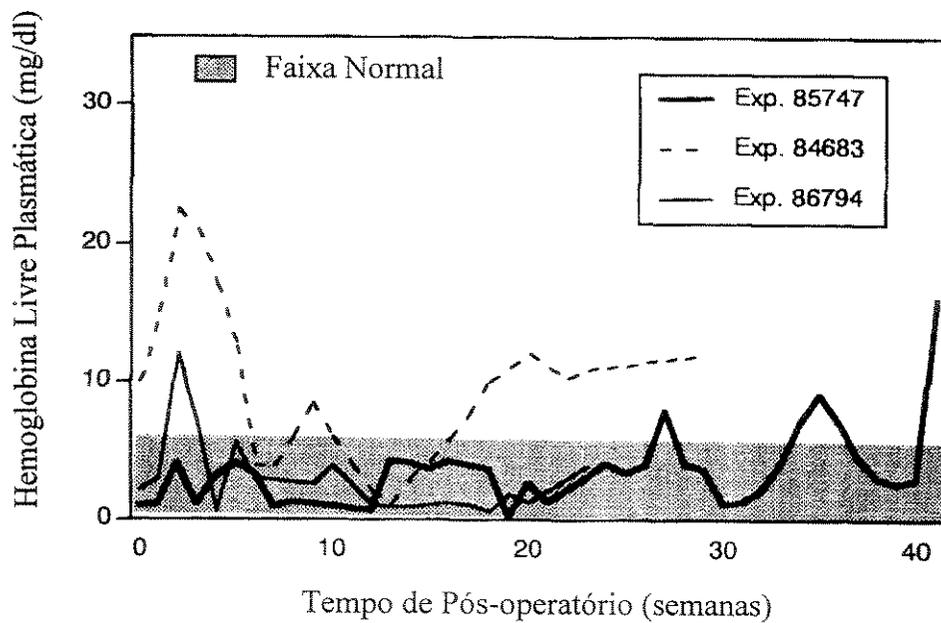


Figura 12.2-1(c) Variações na Hemoglobina Livre no Plasma (indicando hemólise).

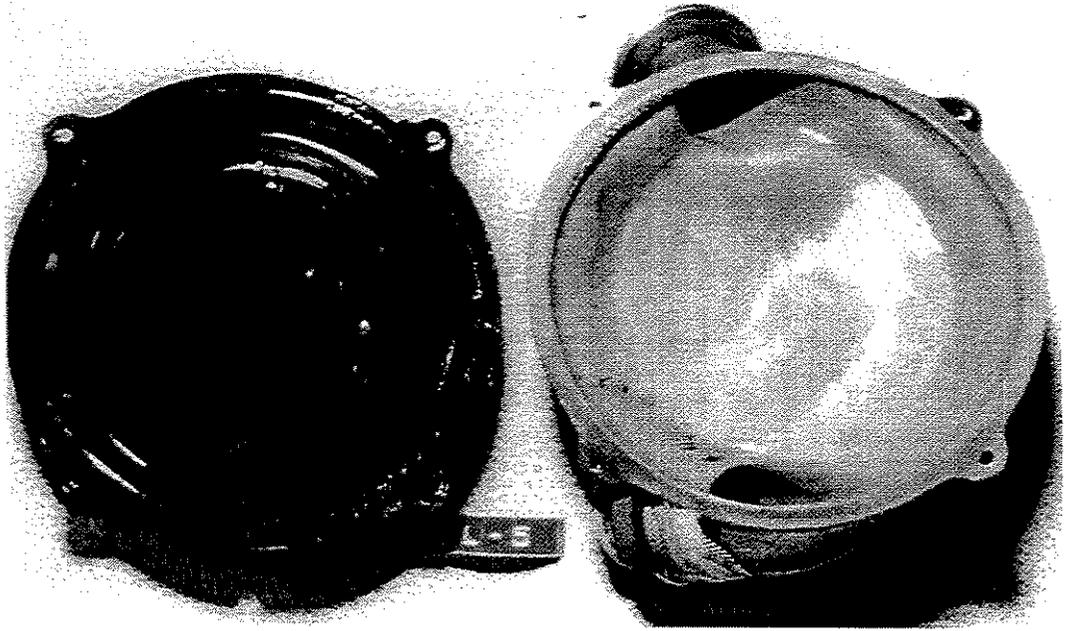


Figura 12.2-2 Foto de um LVAD Biolizado Usado Clinicamente, por 152 dias, sem presença de depósitos de cálcio ou coágulos.



Figura 12.2-3 Seção Transversal de uma Camada de Gelatina fixada na superfície interna texturizada de câmara de bombeamento implantada por 282 dias.

12.3 Caracterização “In Vivo” do TAH Eletro-Mecânico

12.3.1 Objetivos da Pesquisa

O objetivo dos testes “In Vivo” é fornecer evidências que demonstrem que o dispositivo possui compatibilidade anatômica, controle confiável, desempenho hemodinâmico aceitável, segurança e biocompatibilidade. Estas evidências podem ser comprovadas somente dentro de um ambiente biológico e fisiológico.

O modo de controle desta bomba é principalmente o modo de frequência variável com ejeção alternada tendo o ventrículo esquerdo como mestre (“Left Master Alternate” - LMA). Os testes de validação do sistema de controle foram feitos para se otimizar a lógica de controle visando alcançar e detectar corretamente o enchimento da bomba esquerda e a verificar a resposta do sistema às velocidades do motor. Para se prevenir edema pulmonar, foi dada especial atenção ao equilíbrio entre os volumes de bombeamento esquerdo e direito durante as mudanças hemodinâmicas transitórias.

12.3.2 Programa de Testes “In Vivo”

Foi avaliada a resposta do TAH a vários estados fisiológicos. Esses estudos visaram estabelecer uma faixa de resposta desses dispositivos e demonstrar a reprodutibilidade de resposta de dispositivo para dispositivo.

Foram realizados dois testes “In Vivo”. Esses dois estudos foram realizados com o implante apenas do TAH. O controlador e as baterias foram posicionados paracorporeamente. Uma monitorização de vários parâmetros hemodinâmicos foi realizada durante todo o curso dos experimentos.

12.3.3 Protocolo dos Testes “In Vivo”

Diversos experimentos anteriores mostraram que podem ser obtidas informações importantes durante os primeiros dias de experimento (Moise, 1982; Nosé, 1975). Um novo protocolo de teste “In Vivo” foi elaborado baseando-se em trabalhos iniciados em 1990 (Nosé, 1992; Takatani, 1992; Orime, 1994). Este novo protocolo foi aprovado pelo Comitê de Pesquisas em Animais (Animal Research Committee) em junho de 1996 (veja Apêndice 2). A seguir estão resumidos os procedimentos utilizados durante os testes “In Vivo”.

1) Cuidados pré-operatórios gerais com os animais:

Na chegada, os animais recebem uma injeção de Acepromazina (1 mg para cada 50 Kgf de peso do animal) para tranquilizá-lo, até que ele se acostume ao novo ambiente. A administração de antibiótico é feita usando-se uma combinação de Penicilinas Procaina e Benzatina (20.000 a 40.000 U/Kg). Este antibiótico é injetado duas vezes ao dia. O animal também recebe uma injeção de vitamina E (MU-SE - 1 ml/100kg) para prevenir o desenvolvimento de miopatia. Parasitas internos são tratados com Levamisole (Ripercol-L-1/2 tablete/animal) e parasitas externos são tratados com Lindane (xampu Mycodex). Todos os animais sem febre são lavados com xampu independentemente da presença ou ausência de parasitas externos. No 4^o ou 5^o dia, os animais que têm temperatura retal normal são vacinados contra rinotraqueíte e pasteurelose. Os animais ficam em observação pelo menos por 1 semana, sendo que todo dia é registrada a temperatura retal e é feito um exame físico pelo menos 2 vezes durante o período de observação.

2) Seleção do candidato e preparação:

Dois ou três candidatos potenciais para a realização do implante são selecionados 1 semana antes da cirurgia após uma consulta com o veterinário. Esta seleção preliminar é baseada no histórico de doenças infecciosas, resultados de exames físicos e peso corporal. Uma seleção

final é feita baseando-se em dados hematológicos adicionais, pela análise de amostras de sangue retiradas pela manhã, antes de alimentar os animais.

Os critérios de seleção dos animais incluem as seguintes características e necessidades:

- Fêmeas da raça Texas Longhorn;
- Peso entre 80 e 100 kg;
- Ausculta respiratória normal, sem diarreia, rinorréia ou tosse;
- Sem lesões de pele infectadas em áreas cirúrgicas;
- Temperatura retal;
- Hematócrito acima de 28%;
- Bioquímica do fígado e função renal normais.

Um dia antes da cirurgia, o animal selecionado é removido para a sala pré-operatória e depilado em ambos os lados do pescoço, nos lados esquerdo e direito do peito e em parte da parede abdominal. O animal é completamente lavado após a depilação. É então aplicada solução de Betadina nas áreas de depiladas. O animal é alimentado e então descansa por 18 h antes da cirurgia, enquanto que se permite a ingestão de água e sal por até 12 h antes da cirurgia.

O peso do animal é verificado, o estado físico é avaliado e os seguintes parâmetros fisiológicos são registrados a cada 4 h até a manhã da cirurgia: frequência cardíaca, frequência respiratória, ingestão de água e produção de urina.

3) Antibiótico profilático:

Uma hora após a depilação, inicia-se a administração de antibiótico profilático que continua durante a cirurgia e no período pós-operatório por 10 dias, caso seja necessário que o experimento seja prolongado.

4) Estudo bioquímico pré-operatório:

Como controle pré-operatório, complementando a hematologia durante a seleção do animal, ensaios bioquímicos completos são realizados no animal, 2 dias antes da cirurgia

5) Preservação das próteses valvares cardíacas:

As válvulas pericárdicas bovinas disponíveis comercialmente são preservadas em glutaraldeído a 0,45% por pelo menos 3 anos antes dos testes “In Vivo”. As válvulas implantadas nas entradas dos ventrículos artificiais (tricúspide no ventrículo direito e mitral no esquerdo) possuem um diâmetro de 27 mm e as implantadas nas saídas dos ventrículos (pulmonar no direito e aórtica no esquerdo) possuem 23 mm.

Três dias antes da cirurgia, essas válvulas são suturadas aos bordeletes de entrada e aos enxertos de saída do TAH. Após a sutura, as válvulas com os bordeletes e os enxertos são preservados em formaldeído a 5% por 3 dias. Imediatamente antes do implante essas válvulas são cuidadosamente enxaguadas.

6) Preparação dos bordeletes de entrada e dos enxertos de saída do TAH:

Como citado, três dias antes do implante, as válvulas são suturadas aos bordeletes e enxertos, sob condições esterilizadas. Nos bordeletes, são suturadas por pontos cruzados verticais (fios de sutura Ethibond 2-0 ou 3-0). As válvulas de saída são suturadas aos enxertos com suturas contínuas (Prolene 2-0 ou 3-0). Enxertos e bordeletes são então submersos em formaldeído a 5%.

7) Coleta de sangue:

São preparadas dez bolsas de sangue com 450 ml para transfusão. Este sangue é retirado de outros animais (doadores) e preservado em baixas temperaturas (2 a 4°C) por um período de até 2 dias.

8) Anestesia

Com 30 min antes da indução da anestesia, o animal é pré-medocado com 0,4 mg de sulfato de atropina. A indução é feita com Halotano (4 a 6%), óxido nitroso e oxigênio misturados e administrados através de máscara facial. O tubo endotraqueal é então inserido e a respiração é mantida por ventilador de anestesia mecânico. Após a intubação, um cateter intravenoso é inserido na veia jugular esquerda. É feita uma infusão rápida de solução de Lactado durante a primeira hora (500 a 1000 ml). Para a anestesia durante a cirurgia, é combinado Halotano (0,5 a 1,5%) com administração periódica de um relaxante muscular (Pancurônio 2 a 4 mg, aproximadamente a cada 1 a 2 h)

9) Procedimentos cirúrgicos:

A Figura 12.3.3-1 mostra esquematicamente o posicionamento do TAH no animal. Os procedimentos cirúrgicos básicos para o implante do TAH estão descritos no Apêndice 7.

Cuidados pós-operatórios e monitoração:

Após a cirurgia, o animal é transferido para uma gaiola e colocado sob constante observação na UTI. A Tabela 12.3.3-3 relaciona os parâmetros a serem monitorados e registrados continuamente durante todo o experimento (veja Apêndice 3). A pressão aórtica ou arterial (AOP) é monitorada utilizando um cateter preenchido com soro fisiológico colocado na artéria carótida direita, enquanto que a pressão arterial pulmonar (PAP), a pressão atrial esquerda (LAP) e a pressão atrial direita (RAP) são monitoradas por cateteres montados nos respectivos bordeletes e enxertos conectados ao TAH. Esses cateteres são conectados aos transdutores de pressão. O eletrocardiograma (ECG) é monitorado com eletrodos colocados na parede atrial e no tecido subcutâneo. A terapia antibiótica profilática é iniciada no pré-operatório e continuada por 10 dias. As drogas anti-coagulantes profiláticas não são administradas em nenhum caso, exceto durante a cirurgia e ao término dos experimentos para prevenir coagulação de sangue pós morte. O animal é pesado. O balanço de volume de água é verificado todos os dias.

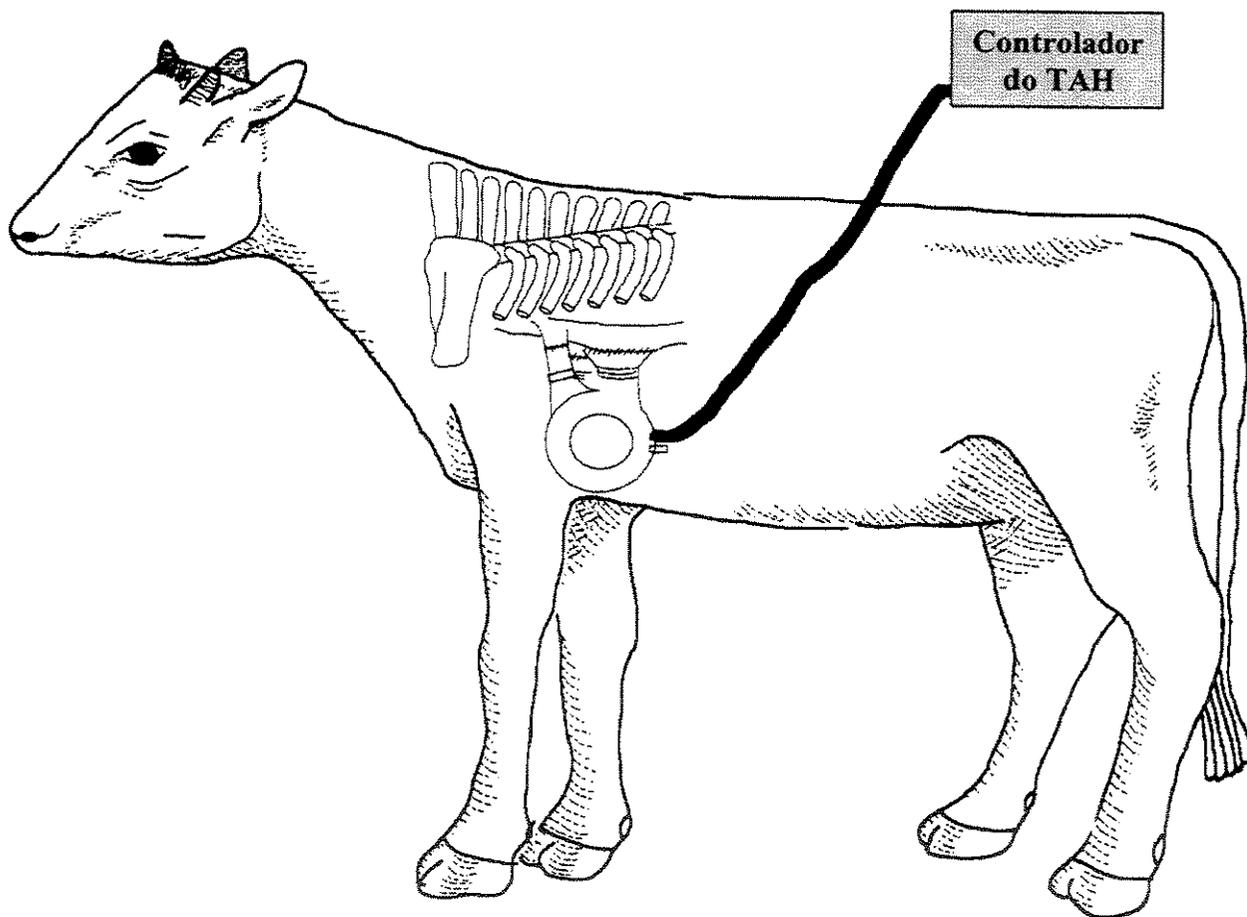


Figura 12.3.3-1 Desenho Esquemático Mostrando o Posicionamento Anatômico do TAH Implantado em um Bezerro.

TABLE 12.3.3-3

**Dados Monitorados Durante os Testes “IN VIVO” com o TAH:
Parâmetros Hemodinâmicos e Sistêmicos**

- Frequência de Batimento do TAH (bpm)
- Deslocamento e posicionamento das Placas Propulsoras
- Deslocamento e posicionamento do Parafuso de Roletes
- Pressão aórtica (AOP)
- Pressão da artéria pulmonar (PAP)
- Pressão atrial esquerda (LAP)
- Pressão atrial direita (RAP)
- ECG (atrial)
- Velocidade do Motor
- Corrente e Tensão elétrica

Em adição, os parâmetros a seguir são registrados a cada hora:

- Frequência respiratória
- Temperatura corpórea (retal)
- Volume de líquido ingerido
- Volume de urina
- Volume de secreção drenada do tórax (primeiros dias pós-operatório)
- Posição do animal (em pé ou deitado)

Controle de fluidos

Para os estudo de desempenho do sistema e para ajudar na recuperação do animal, a terapia de fluidos, durante a cirurgia e no período pós-operatório imediato, é de grande importância. A melhor estratégia para terapia dos fluidos, durante e após a cirurgia, é manter o volume de sangue em circulação do animal a um nível mais próximo possível do pré-operatório.

O retorno sangüíneo do oxigenador após a circulação extracorpórea será feito cuidadosamente, mantendo-se a RAP média abaixo de 10 mm Hg. A perda de sangue pós-operatória será monitorada a cada hora e será providenciada reposição adequada com transfusão de sangue. A manutenção diária do volume de fluidos será calculada através da produção de urina e pela perda insensível de água do animal (a perda média é de aproximadamente 2,5 a 3,0 L/dia em animais com os pesos corporais propostos). Em animais com o TAH operando no modo LMA, a pressão atrial direita é controlada pelo fluxo de bombeamento da bomba esquerda e pelo volume circulatório de sangue. A função da bomba esquerda do Sistema TAH deve ser principalmente dependente da pré-carga, ou seja, da pressão atrial esquerda (LAP) que, por sua vez, é dependente do rendimento da bomba direita. Para avaliar a função do Sistema TAH com tal complexa interação biológica, é imperativo manter um parâmetro constante ou na média fisiológica, geralmente o volume de sangue em circulação. Após a fase de recuperação, o animal assume o controle do seu volume de sangue circulante através da sistema renina-angiotensina, hormônio natriurético atrial e através das interações aldosterona e rins, que irão refletir no funcionamento do Sistema TAH e, conseqüentemente, na adaptação do animal ao TAH.

Estudos bioquímicos

Uma hematologia e exames bioquímicos completos do sangue são feitos durante os experimentos do TAH "In Vivo". O objetivo desses extensivos testes laboratoriais é avaliar os efeitos dos materiais da bomba e do bombeamento na fisiologia do animal, isto é, nas principais funções dos órgãos e nos componentes do sangue, especialmente nos elementos figurados, tais como: eritrócitos e plaquetas. O tempo de Protombina (TP) e os fibrinogênios são essenciais para

documentação do situação da coagulação sangüínea. A contagem de células brancas, seu diferencial e o nível de fibrinogênios também são bons indicadores para se detectar infecção sistêmica. O desgaste devido a implantação da bomba é avaliado pelos níveis de catecolaminas, os quais, juntamente com os níveis de renina e ácido láctico, são também importantes para análise da hemodinâmica. A hemólise é essencialmente avaliada pela hemoglobina livre no plasma. As funções dos principais órgãos, tais como: fígado e rins, são avaliadas por ensaios laboratoriais. Os efeitos do fluxo da bomba no equilíbrio osmótico e no balanço dos fluidos do corpo são avaliados pela pressão osmótica do soro, volume do sangue em circulação e dados hematológicos. O tromboembolismo, é motivo de grande preocupação para os dispositivos cardiovasculares, e podem ser avaliados por uma análise cuidadosa diária do comportamento do animal e das funções gastrointestinais.

Testes de desempenho do TAH

Uma variedade de estados fisiológicos pode ser observada durante os primeiros dias pós-operatórios. Hipovolemia, hipotensão ou hipertensão, alta frequência respiratória e alta frequência de batimento atrial, podem ser observados durante a recuperação do trauma cirúrgico. Após este período (período de recuperação), deve ser observada uma condição hemodinâmica relativamente estável com gradual retorno ao normal. Isto é correlacionado estreitamente com as condições normais do animal e seu apetite.

Com os papel do registrador gráfico se movendo com velocidade de 50 mm/s, todos os parâmetros relacionados na Tabela 12.3.3-3 são continuamente registrados. Nesses testes as mudanças na pós-carga confirmam os dados anteriores (Nosé, 1992; Takatini, 1992; Sugita 1984; Watanabe, 1986) e são particularmente relevantes para se avaliar o desempenho hemodinâmico do sistema TAH, cujo conceito de controle se baseia primariamente na sensibilidade à pré-carga esquerda (átrio esquerdo) (veja Capítulo 6).

Informações adicionais para avaliação do desempenho do TAH são obtidas mudando rapidamente a pré-carga através do aumento do volume circulante. Um aumento de 10 a 15% será

induzido por uma rápida infusão de Dextran e solução salina. A sobrecarga circulatória será monitorada cuidadosamente pelas pressões venosa central e atrial esquerda.

12.4 Protocolo de Patologia

12.4.1 Objetivos do Exame Anatômico

O objetivo deste extensivo protocolo de patologia é avaliar o formato do sistema TAH e seu desempenho “In Vivo” do ponto de vista morfológico. O exame patológico dos principais órgãos reflete a compatibilidade do tamanho e peso do sistema, o desempenho hemodinâmico e a compatibilidade sangüínea de todos os componentes do sistema em contato com sangue. A infecção ao redor do TAH juntamente com os efeitos da vibração e dissipação de calor de cada componente são examinados através de cuidadosa análise do tecido de encapsulamento e dos órgãos adjacentes, inclusive do tecido ósseo. São feitas culturas bacteriológicas nas superfícies dos dispositivos.

Compatibilidades do tamanho, peso e configuração:

A aceitação do tamanho, peso e configuração do sistema é avaliada através de observações cuidadosas do local do implante, verificando possíveis deslocamentos anatômicos dos átrios, veia cava, pulmões e diafragma abdominal. Qualquer deformidade na cavidade torácica devido ao implante deve ser documentada de acordo com o protocolo de avaliação geométrica da caixa torácica (Nosé, 1979). Este protocolo foi estabelecido para avaliar os efeitos da presença de dispositivos pulsáteis, tal como na geometria adjacente das costelas com a presença da câmara de complacência. Cortes histológicos também são obtidos das costelas adjacentes ao implante para avaliação estrutural. Os resultados desse estudo prévio indicou que os tecidos ósseos adjacentes aos dispositivos induz a hipertrofia local do osso, ao contrário de estreitamento ou atrofia, não havendo perigo de fratura de costela ou deslocamento da bomba. Os

resultados refletem não apenas o efeito de ancoragem da bomba de sangue à caixa torácica mas também os efeitos vibratórios do dispositivo.

Os efeitos do desempenho hemodinâmico:

A adequação do débito da bomba é melhor avaliado através do ganho de peso do animal, do crescimento dos principais órgãos e da perfusão dos tecidos revelada pela presença ou ausência de mudanças isquêmicas crônicas. Um débito inadequado da bomba induz um aumento no volume de sangue em circulação e relativa anemia, conforme pode ser visto em falhas cardíacas congestivas crônicas. Isto é refletido em mudanças anêmicas e edematosas nos principais órgãos e tecidos musculares. A sensibilidade do sistema à pressão de enchimento se reflete no peso e histologia dos órgãos superiores. Uma pressão venosa central elevada é refletida no peso do fígado e sua patologia, inclusive necrose central. A presença de elevada pressão atrial esquerda é mostrada prontamente em mudanças na estrutura capilar alveolar (pulmões). Os níveis de pressão e a amplitude do pulso de pressão do sangue são refletidos na arquitetura da parede arterial tanto do sistema circulatório sistêmico quanto pulmonar. É um procedimento de rotina medir-se a espessura da parede arterial nos pulmões, rins e baço em experimentos com TAHs e bombas de assistência biventricular não pulsáteis.

O efeito de vibração e dissipação de calor:

As fontes de vibração incluem o acionador, a bomba de sangue e a câmara de complacência. De estudos anteriores no tecido de encapsulamento de vários sistemas de suporte ventricular esquerdo (Tsutsui, 1986) e de câmaras de complacência (Harasaki, 1985), não foram verificados efeitos adversos nos órgãos e tecidos adjacentes causados pelo atuador, pela bomba de sangue ou câmara de complacência. Contudo, a vibração de um implante se reflete melhor na espessura da cápsula de tecido e sua natureza histológica. A dissipação de calor do dispositivo nos tecidos adjacentes é refletida na cápsula de tecido, especialmente com relação à quantidade de formação capilar nesta cápsula (Sasaki, 1992). Na autópsia, a cápsula de tecido é aberta, e a natureza e quantidade de cada fluido na cápsula são documentados. A maturidade da cápsula, ou

seja, o grau de colagenização, as reações inflamatórias e densidade dos vasos capilares são avaliados. O efeito dos implantes no tecido dos pulmões e diafragma, que são as principais estruturas vizinhas ao sistema de TAH, é avaliado em termos de extensão de atelectasia, reação inflamatória e grau de necrose por compressão, se houver.

Os efeitos da compatibilidade na corrente sanguínea:

A detecção de êmbolos é um dos objetivos principais do estudo patológico. Os grandes vasos e suas principais ramificações são abertos e qualquer êmbolo macroscópico é procurado. Os principais órgãos são laminados a intervalos de 1 cm e as extremidades dos vasos são cuidadosamente examinadas. O tamanho e localização do êmbolo e o tamanho e extensão do infarto são registrados. O êmbolo é processado para histoquímica, para pesquisar a origem desse êmbolo. Estudos prévios sobre tromboembolismo em implantes de coração artificial em bezerros indicaram que o rim é o principal alvo para a embolia, a embolização na circulação do cérebro é extremamente rara (Harasaki, 1986). É prestada uma especial atenção à patologia dos rins. Em bezerros, é comum a nefrite intersticial crônica. Esta lesão causa descoloração esbranquiçada bem circunscrita que aparenta velhos infartos. O número, tamanho e natureza das descolorações são cuidadosamente documentados e fotografados.

12.4.2 Protocolo de Exame Anatômico e Retirada dos Implantes

Antes de sacrificado, o animal é heparinizado com injeção intravenosa de 5 mg/kg de heparina. O bombeamento continua por um período maior do que 5 min para evitar qualquer formação de trombo pós morte. Nesse meio tempo, é medido o peso corporal final. A eutanásia é feita com injeção intravenosa de tiamiral (2 g). O TAH é desligado e o módulo de controle desconectado. Amostras para histologia e para estudos bacteriológicos são retiradas das perfurações ou entradas na pele das tubulações e derivações percutâneas. A pele é aberta ao longo das derivações percutâneas para detecção de qualquer sinal de infecção. As cápsulas de tecido dos implantes subcutâneos são medidas quanto a espessura, e faixas dos tecidos são processadas para

histologia, conforme descrito anteriormente. São feitas culturas bacteriológicas cuidadosas nos tecidos de interface do dispositivo.

A cavidade torácica é aberta do 2º ao 9º espaço intercostal esquerdo. São descritos a quantidade de derrame pleural e a extensão da adesão do pulmão. A parede do tórax entre a 3ª e a 9ª costela é retirada através de dissecação das costelas nas junções vertebral e esternal. São cuidadosamente documentas as localizações anatômicas da bomba em relação aos pulmões, diafragma e estruturas do mediastino. O tecido de encapsulamento da bomba é examinado também, conforme mencionado anteriormente. A bomba de sangue e o átrio juntamente com a cápsula de tecido são libertados do pulmão por dissecação das artérias pulmonares direita e esquerda no hilo, dissecação das veias pulmonares na entrada no átrio esquerdo, e da aorta a 2,5 cm do conector de silicone. As cápsulas de tecido do dispositivo são cuidadosamente removidas e sujeitas a estudos histológicos. São feitas também culturas bacteriológicas na interface do dispositivo e do tecido. O átrio natural e o dispositivo são enxaguados com uma grande quantidade de solução salina fisiológica. São feitos exames gerais dos átrios, das válvulas de entrada e saída, enxertos e da estrutura interna da bomba.

Um exame geral dos principais órgãos internos é feito após o Exame Anatômico. O cérebro, cerebelo e cordão espinhal superior são laminados a intervalos de 1 cm após 1 semana de fixação em solução de formalina (10%). Todos os demais principais órgãos são laminados na autópsia na procura de tromboembolismo, seguido da abertura de sua vasculatura. São obtidas secções histológicas rotineiras do pulmão (em número de 12 de cada lobo), cérebro (10), rins (6), fígado (3), baço (3), supra-renais (2), intestino delgado (1), grosso (4), pâncreas (1) e nódulo linfático paratraqueal (1). São retiradas também secções contendo quaisquer lesões.

12.4.3 Avaliação do Coração Natural e da Bomba de Sangue

Os objetivos das análises morfológicas do coração natural e das superfícies da bomba são avaliar as interações entre a bomba de sangue e os tecidos naturais e entre o sangue e os

biomateriais utilizados. É dada ênfase na qualificação e quantificação das cápsulas de tecido ou formação de membranas nas interfaces entre material e o tecido natural, calcificação das válvulas biológicas e dos diafragmas da bomba de sangue, pseudoneoíntima formada nos condutos e deposição dos elementos do sangue na superfície lisa da gelatina que reveste as câmaras da bomba de sangue.

Após enxaguar abundantemente com solução salina, os átrios e a bomba de sangue são abertos, qualquer patologia importante é registrada e fotografada. As válvulas e diafragmas, após serem cuidadosamente destacados da placa propulsora, são radiografados para determinar o grau de calcificação. Após a radiografia, uma cúspide de cada válvula e o depósito calcificado na bomba de sangue são retirados e congelados a -80°C para quantificação de cálcio e histoquímica, conforme descrito anteriormente. O procedimento mencionado é feito evitando secagem pelo ar dos materiais e dentro do menor espaço de tempo possível. O restante dos materiais e tecidos naturais são então fixados em solução de glutaraldeído a 2% e é efetuado um exame detalhado das amostras após sua fixação a 4°C , durante toda noite.

Porções do tecido congelado da válvula e dos depósitos calcificados da câmara da bomba de sangue são então descongelados, pesados e secos no forno a vácuo até que seja obtido peso constante. A amostra é então dissolvida em solução de ácido nítrico a 35% por 12 horas, e o conteúdo de cálcio é medido por espectroscopia de absorção atômica de acordo com os procedimentos laboratoriais normais.

12.4.4 Avaliação Microscópica das Interações dos Materiais com o Tecido e o Sangue

Após a fixação e observação cuidadosa, são obtidas amostras das áreas acima descritas e, posteriormente, processadas para microscopia à luz, eletrônica e análise elementar em Raio X.

Amostras são obtidas da veia cava a 2,5 cm de suas junções para medições histológicas da espessura da parede. Também são obtidas amostras de células do nódulo sinusal para avaliar as

mudanças morfológicas com a ausência de perfusão coronária. São obtidas amostras histológicas das paredes anteriores de ambos os átrios para medições da espessura. São obtidas amostras em série dos átrios aos bordeletes de entrada do TAH para determinação da extensão do crescimento de tecido interno e formação de membrana, se houver. São avaliadas quantitativa e qualitativamente as características histológicas, inclusive o tamanho, concentração e distribuição de depósitos calcificados. Se indicado, são incluídos estudos de bactérias e fungos.

São obtidas secções seriadas dos diafragmas da bomba e das câmaras de bombeamento ao longo dos eixos horizontal e vertical. Essas amostras são observadas para medição microscópica da espessura da gelatina, impregnação da camada de gelatina ao substrato de borracha de Poliolefina e à superfície texturizada de resina epoxi e qualquer deposição microscópica e calcificação. As amostras restantes das válvulas e diafragmas congeladas são cortadas e fixadas.

São obtidas amostras para estudo em microscopia eletrônica da junção do bordelete com o átrio, de cada válvula, das câmaras e dos diafragmas. As amostras dos bordeletes são observadas para verificar a extensão de células endoteliais desde o tecido natural. A observação das amostras das válvulas, das câmaras da bomba e dos diafragmas é focalizada na deposição microscópica, calcificação e infecção. É dada atenção especial na detecção de qualquer defeito na camada de gelatina, especialmente na curvatura do diafragma e sua relação com a deposição localizada e calcificação. A adesão de leucócitos e digestão de gelatina é cuidadosamente observada. O número e morfologia das plaquetas na superfície de gelatina indicam se a gelatina tratada com glutaraldeído ativa as plaquetas. As amostras para microscopia eletrônica também são obtidas da área de junção do diafragma e da câmara e ao longo do perímetro da placa propulsora para quaisquer marcas de desgaste possíveis.

Porções das válvulas de tecido e amostras dos diafragmas são retiradas visando detectar os focos iniciais de calcificação em relação ao componente estrutural do tecido da válvula e/ou da camada de gelatina e observar qualquer mudança na estrutura da gelatina.

A distribuição de fosfato de cálcio na válvula e camada de gelatina é analisada em amostras. Uma pergunta chave a ser respondida com esta metodologia é se a calcificação ocorre diretamente sobre ou dentro da camada de gelatina sem ruptura e sem a presença de células degradadas.

12.4.5 Estudos de Infecção Centralizada no Dispositivo

São feitos estudos histológicos nas cápsulas de tecido. Para os estudos bacteriológicos são feitos com ênfase à cultura de bactérias existentes na interface entre o dispositivo e o tecido. Na autópsia, depois da remoção das cápsulas de tecido, são feitas culturas da superfície externa do dispositivo. Um centímetro quadrado (1 cm²) das cápsulas de tecido juntamente com o tecido Dacron correspondente é incubado a 35°C. Um segmento idêntico adjacente ao enxerto (tecido natural mais tecido Dacron) é colocado para romper o biofilme da superfície e desalojar microcolônias aderentes da superfície do enxerto. Uma outra amostra de enxerto é colocada em glutaraldeído a 2% para exame em microscópio.

12.5 Resultados e Registros de um dos Experimentos “In Vivo”

Cirurgia Nº 9602 - Animal: Texas Longhorn, Fêmea, 90 Kg

Data: 23 de julho de 1996

Cirurgião: Y. Ohashi

Cirurgiões Assistentes: E. Tayama, Y. Takami, T. Nakazawa

Anestesista: S. Ohstubo

Engenheiro Responsável: A. Andrade

Engenheiro Assistente: J. Villard

Perfusionista: J. Gay

Preparação do equipamento:

Um novo modelo de TAH desenvolvido. Quatro protótipos foram construídos. Foram instalados novos diafragmas no TAH, e biolizado com 5% de gelatina. O TAH, os bordeletes de entrada e os enxertos ou condutos de saída foram enxaguados em solução salina antes do implante. Os bordeletes e os condutos foram previamente impermeabilizados por coagulação do próprio sangue do animal, antes de ser heparinizado.

Procedimento cirúrgicos:

Às 7:45 h da manhã iniciou-se a anestesia. Após a intubação, tomou-se uma linha de infusão na veia jugular esquerda com agulha 16 G e foi injetado lactato Ringer. Sob anestesia geral, o animal foi colocado na mesa de operação na posição lateral esquerda. O pescoço e o peito direitos foram esfregados. Foi feita uma incisão no lado direito do pescoço ao longo da margem anterior da veia jugular por cerca de 8 cm. A veia jugular e a artéria carótida direita foram expostas e amarradas. Foi tomada uma linha arterial na artéria carótida direita com agulha 18 G temporariamente. O tórax foi aberto no 4^o leito costal e a 4^a costela foi ressecada. Não foram detectadas anormalidades na cavidade torácica. A artéria mamária direita foi usada como uma linha de pressão arterial. O pericárdio foi aberto numa incisão em forma de T invertido.

Após administração de heparina sistêmica com 3 a 5 mg/kg de peso corporal, foi inserida uma cânula arterial 22 F na artéria carótida direita. A linha arterial temporária foi removida da artéria carótida. Uma cânula venosa 32 F foi inserida na veia jugular direita; foi também inserida uma cânula venosa 40 F na veia cava inferior. As veias cava superior e inferior foram amarradas às 10:05 h.

A circulação extracorpórea foi iniciada e um fluxo total 5 L/min foi estabelecido. A temperatura do corpo foi resfriada para 24°C. Um pinçamento cruzado foi aplicado nas artérias aorta e pulmonar, e logo depois, foi feito um furo no ventrículo esquerdo e descomprimido. Ambos os grandes vasos foram removidos ao nível valvular. A pinça cruzada foi novamente

aplicado apenas à aorta e a anterior foi retirada. Os ventrículos foram removidos no sulco átrio ventricular, e o excesso de músculo cardíaco foi cortado. Os bordeletes atriais foram cortados e suturados com Prolene 3-0. Primeiro, o bordelete esquerdo foi suturado; o procedimento de sutura do bordelete esquerdo foi acompanhado de alguma dificuldade, levando quase 1 hora. Diversas suturas adicionais foram feitas para assegurar a hemostasia. Não foi detectado vazamento de sangue na anastomose de ambos os átrios e bordeletes.

O estudo de ajuste anatômico mostrou ligeira compressão de ambos os átrios pelo TAH devido à menor cavidade torácica desse animal. Os enxertos de saída foram anastomizados à artéria pulmonar e à aorta. Não houve dificuldade neste procedimento. Após revisão de vazamentos, o TAH foi conectado ao bordelete e ao enxerto direitos. A manipulação do TAH foi relativamente fácil.

A câmara de bombeamento não se encheu apenas com o sangue da veia pulmonar e o enchimento do pulmão não foi eficaz. Foi aplicado ar comprimido com baixa pressão ao tubo de complacência de forma que o diafragma se movesse levemente para fora. Finalmente, a câmara de bombeamento esquerda foi enchida com sangue. Então, os conectores de silicone foram amarrados com fio de aço (abraçadeiras). A câmara de bombeamento direita foi conectada ao bordelete e o enxerto direitos, foi feita a evacuação de ar da mesma forma que na câmara esquerda. Os conectores também foram amarrados na câmara direita com fio de aço.

A temperatura corpórea foi elevada. O fluxo de sangue da circulação extracorpórea foi substituído pelo fluxo do TAH gradual e cuidadosamente. A circulação extracorpórea foi diminuída lentamente sem qualquer problema. A pressão arterial foi mantida por volta de 100 mm Hg, a pressão atrial esquerda foi mantida abaixo de 20 mm Hg. A pressão da artéria pulmonar foi temporariamente elevada para 60 mm Hg, logo após o início do bombeamento do TAH. Às 3:20 h da tarde a circulação extracorpórea foi terminada. O tempo total de perfusão foi de 5:15 h.

Após terminada a circulação extracorpórea, um estado anóxico de baixa pressão de O₂ (20 a 30 mm Hg) foi mantido devido a edema do pulmão. Uma sucção traqueal mostrou exsudação hemorrágica. Foi dado 100% de oxigênio ao animal, mas a condição respiratória não melhorou. O vazamento de sangue foi controlado. O desempenho hemodinâmico foi mantido em boas condições. O peito foi fechado. Não foi usado fio de eletrocardiograma (ECG) atrial. A operação foi terminada às 16:30 h e o animal foi levado à unidade de terapia intensiva (UTI).

Pós-operatório:

Às 17:00 h o animal foi transferido para a UTI sob ventilação mecânica com 100% de oxigênio. Ele foi mantido em uma gaiola na UTI, deitado na posição lateral. A pupila direita foi aberta e mostrou reflexo à luz. Uma análise dos gases do sangue foi feita na UTI em condições de respiração de 100% de oxigênio em ventilação mecânica de 20/min, e os resultados foram os seguintes: pH = 7,26, pressão de O₂ = 54 mm Hg, pressão de CO₂ = 38 mm Hg.

Como o teste de TCA indicou 200 s, 5 ml de administração de protamina corrigiu o valor de TCA para uma média aceitável. Não foi detectado sangramento no tubo de drenagem. Foi mantido um bom desempenho hemodinâmico com modo de operação FR do TAH a uma frequência de 120 bpm, o fluxo foi de 6 L/min contra pós-carga esquerda de 100 mm Hg e pós-carga direita de 30 mm Hg, e com pré-carga esquerda de 15 mm Hg e pré-carga direita de 15 mm Hg.

Às 20:00 h foi detectado movimento do corpo com estímulos. As condições hemodinâmicas foram mantidas estáveis até as 2:00 h da madrugada no primeiro dia pós-operatório (24 de julho de 1996). Após isso, a pressão sistêmica do sangue diminuiu gradualmente com diminuição das pré-cargas direita e esquerda, uma transfusão de sangue (400 a 500 ml) manteve a pressão sanguínea sistêmica estável por cerca de 1 hora.

Às 8:00 h da manhã do primeiro dia pós-operatório, uma análise dos gases no sangue sob as condições de respiração de 20/min sob ventilação mecânica com 100% de oxigênio mostrou o

seguinte: pH = 6,86, pressão de O₂ = 40 mm Hg, pressão de CO₂ = 78,7 mm Hg e hematócrito (Ht) = 30%. O animal não mostrou qualquer respiração espontânea. Como não havia vazamento de sangue no tubo de drenagem, suspeitou-se de sangramento dentro da cavidade do tórax, baseado no estado hipovolêmico que se prolongou mesmo com a freqüente transfusão de sangue. Os tubos de drenagem do tórax foram limpos para remoção de coágulos dentro dos mesmos. Após a limpeza, uma grande quantidade de sangue saiu dos tubos de drenagem, a quantidade total de sangue drenado foi de 3.000 ml. Uma análise dos gases no sangue mostrou súbita melhora (pH = 6,994, pressão de O₂ = 497 mm Hg e pressão de CO₂ = 51,9 mm Hg). O TCA foi elevado de 400 para 500 s devido a uma perda de fatores de coagulação devido ao sangramento. Foram preparadas 10 bolsas de sangue bovino fresco para suprir tanto os fatores de coagulação quanto o de sangue.

Às 16:00 h do primeiro dia pós-operatório, após a transfusão de diversas bolsas de sangue fresco, o vazamento de sangue dos tubos de drenagem parou e o valor de TCA diminuiu abaixo de 180 s.

O TAH operou em boas condições sem qualquer falha operacional. O estado hemodinâmico se manteve estável até a tarde do segundo dia pós-operatório. Não se observou qualquer influência do ciclo respiratório na AOP. A Figura 12.5-1 mostra que o TAH trabalhou mantendo estáveis o débito cardíaco e a pós-carga. Não houve necessidade de circuito eletrônico no controlador de TAH para compensar as mudanças na pré-carga provocadas pela frequência respiratória.

Às 19:00 h, o controlador do TAH foi desligado sob profunda anestesia do animal. O tempo total de bombeamento foi de 55 h sem qualquer problema mecânico ou elétrico.

Resultados da autópsia:

Foi feita autópsia de acordo com o protocolo anteriormente descrito. Uma cavidade torácica foi ocupada por cerca de 2 litros de sangue. Uma pequena porção num lobo inferior do

pulmão direito ficou firmemente pressionado contra o bordelete de entrada da câmara direita de bombeamento, causando um ferimento superficial de 1 cm de diâmetro no pulmão.

O fígado e ambos os rins não apresentaram qualquer anormalidade. Não foi detectada qualquer lesão infartada nos rins.

As conexões dos bordeletes de entrada e condutos de saída das câmaras de bombeamento estavam intactas. As porções suturadas estavam todas intactas.

A biolização foi suficiente e não havia trombose na câmara de bombeamento. Também não havia formação de trombo nas válvulas. Não foi detectado vazamento de sangue dentro do acionador da bomba.

O experimento foi satisfatório e os dados necessários quanto à funcionalidade do TAH foram obtidos. Ficou comprovado que não é importante a influência na frequência cardíaca devido a mudança nas pré-cargas causada pelo ciclo respiratório do animal, uma vez que as pressões arteriais foram mantidas estáveis.

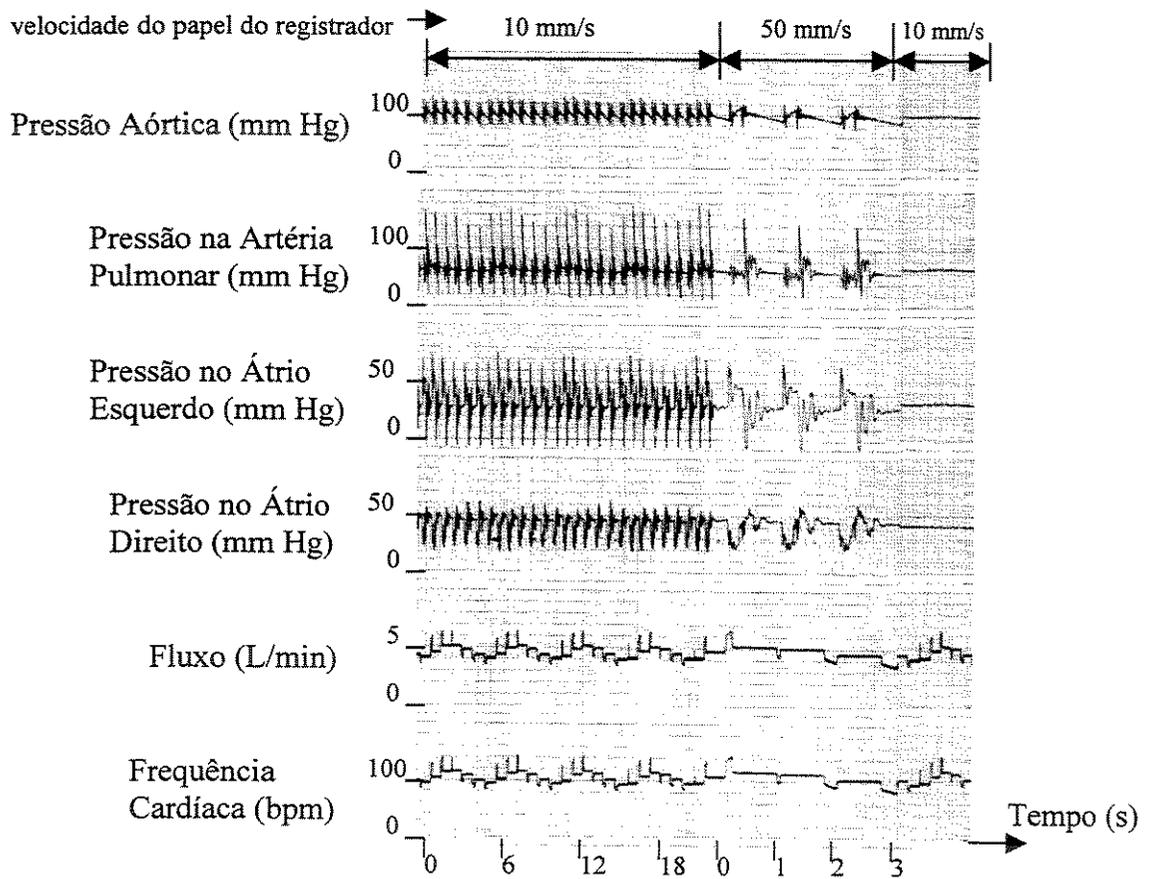


Figura 12.5-1 Dados Hemodinâmicos Registrados Durante um Experimento “In Vivo” com o TAH Eletro-Mecânico.

Capítulo 13

Integração do TAH com os outros sub-sistemas

13.1 Controle do Volume Variável

13.1.1 Considerações Sobre o Projeto

Qualquer bomba pulsátil de sangue, incluindo o coração natural, deve compensar a variação de volume que ocorre quando o sangue entra e sai dos ventrículos. Se o sistema de bombeamento de sangue fosse completamente cercado por paredes rígidas, poderia ocorrer oscilações de pressão inaceitáveis atrás dos diafragmas ou outros elementos de deslocamento. O coração natural resolve este problema sendo rodeado pelo tecidos flexíveis dos pulmões. A primeira vista, parece que o modo de controle LMA de batimento alternado, selecionado para o TAH, eliminaria este problema, pois o fluxo direito de entrada poderia compensar a ejeção esquerda e vice-versa. Entretanto, uma análise e compreensão mais apurada do TAH revela que isto não acontece. Vários fatores adicionais precisam ser considerados:

1. Existem diferenças significativas entre os fluxos esquerdo e direito, cronicamente e de batimento a batimento;
2. Durante um batimento, as taxas de enchimento e ejeção fisiológicas instantâneas podem ser diferentes;

3. Os pacientes podem tossir, espirrar, vomitar, etc, causando uma grande variação no equilíbrio hemodinâmico;
4. Se houver gás confinado no espaço intraventricular, será necessária uma expansão volumétrica para compensar mudanças de pressão barométrica.

Para administrar essas dificuldades, a câmara de complacência intratorácica foi desenvolvida como um dispositivo de volume variável. O conceito desta câmara é mostrado esquematicamente nas Figuras 13.1.1-1 e -2. O espaço existente entre os diafragmas das bombas de sangue no TAH é conectado a uma bolsa plana e flexível que sofre ação da pressão intratorácica. Este volume da câmara pode expandir ou contrair com pequena resistência em resposta ao movimento da bomba de sangue ou mudanças de sua pressão.

13.1.2 Projeto do Diafragma e Característica de Estabilidade da Pressão versus Volume

A formação de um tecido de encapsulamento estável ao longo do tempo é essencial para um projeto de câmara bem sucedido. Foram consideradas as superfícies lisas e as de tecido Dacron combinadas com substratos de silicone, Biomer e de Hexsyn. Os estudos publicados por Snow (1979 e 1981), bem como o Capítulo 9.3.6, resumem os resultados desses projetos. A Figura 13.1.2-1 mostra as superfícies anterior e posterior de uma câmara de complacência. De uma forma geral, uma câmara lisa oscilante ciclicamente possibilita a formação de uma cápsula espessa, instável, o que é insatisfatório, independentemente do uso de silicone ou poliuretano. As câmaras de superfície de tecido Dacron, quer feitas de substratos de poliuretano ou de Hexsyn, possuem uma cápsula de tecido bem cicatrizado, fina e estável. Não houveram diferenças significativas nas espessuras das cápsulas, nem nas características histológicas ou nas características de pressão versus volume entre os dados cíclico e de controle.

Ficou concluído que a câmara de complacência de superfície de tecido exhibe uma cápsula de tecido flexível estável ideal para uma elevada complacência.

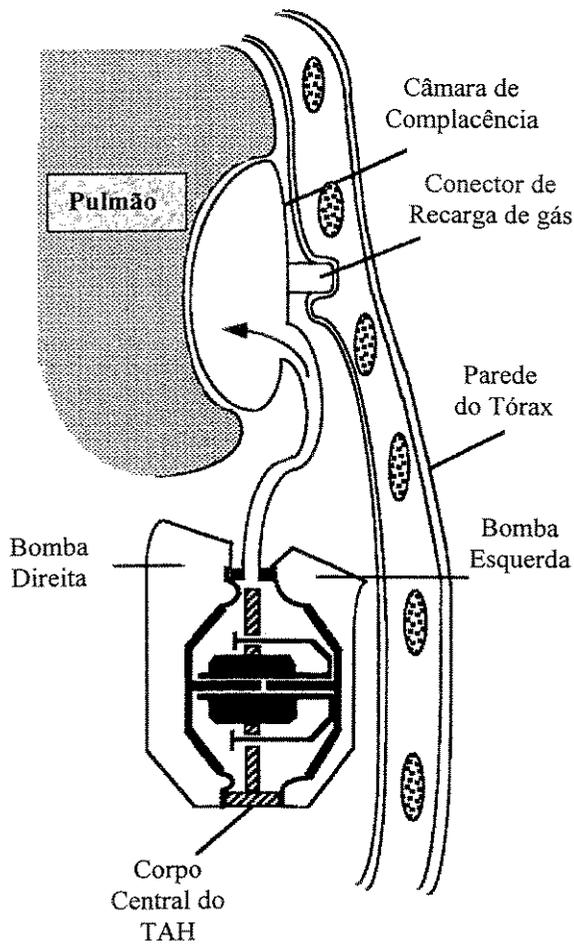


Figura 13.1.1-1 A câmara de bombeamento esquerda está em sístole e a direita está cheia. A Câmara de Complacência está inflada.

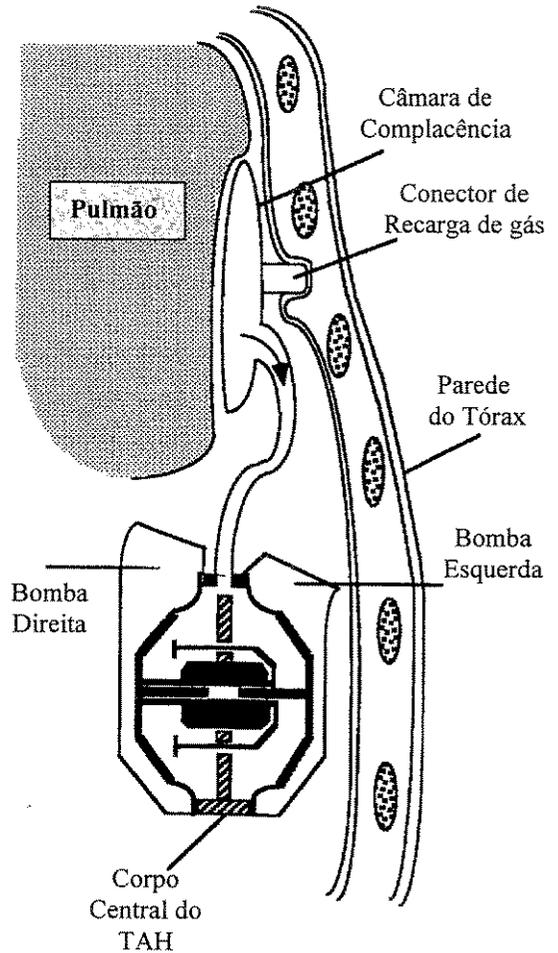


Figura 13.1.1-2 A câmara de bombeamento direita está em sístole e a esquerda não está ainda totalmente cheia. A Câmara de Complacência está desinflada.

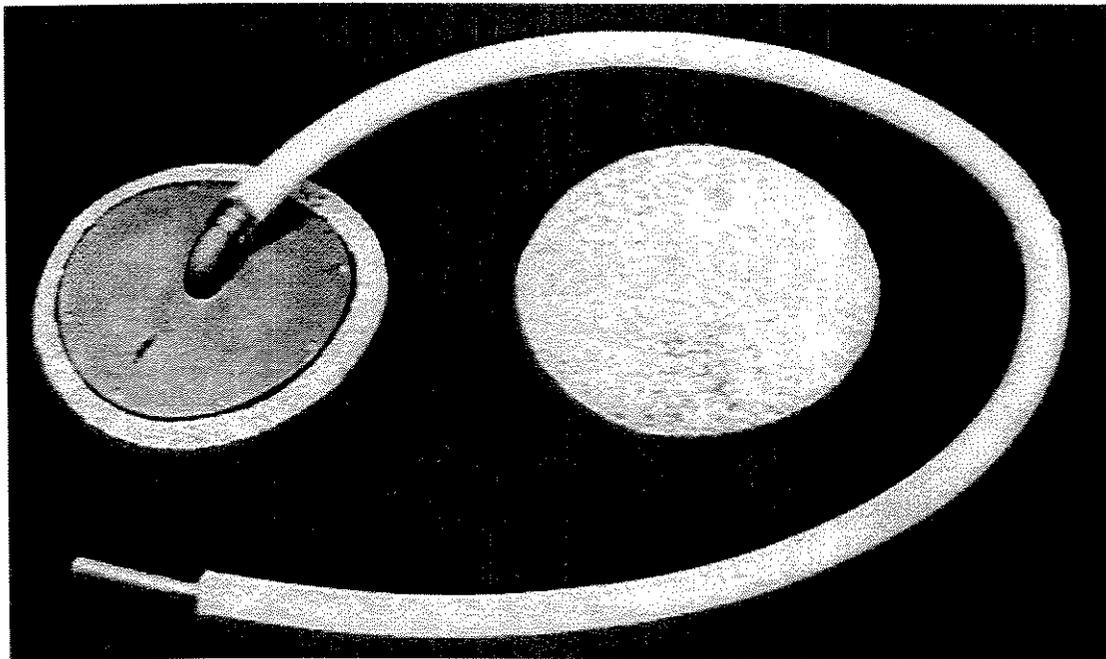


Figura 13.1.2-1 Dispositivo de Volume Variável.

13.1.3 Permeabilidade à Água

Uma consideração importante no projeto da câmara de complacência diz respeito a permeação de água no espaço de complacência. Isto fez com que alguns pesquisadores propusessem complexas membranas de camadas múltiplas (Gernes, 1983). Conforme divulgado, a permeabilidade da borracha Hexsyn ao vapor de água e à água líquida é de uma ordem de grandeza menor que dos Poliuretanos. O Hexsyn tem uma baixa permeabilidade a água e as taxas reportadas para líquido e vapor são substancialmente diferentes, sendo maior para líquido. Estes dados confirmam que a permeabilidade do Hexsyn a água é extremamente baixa. Testes com bombas e câmaras de complacência seladas, bem como informações publicadas pela Universidade Estadual da Pensilvânia (Wiman, 1984), mostram que as câmaras de complacência não se enchem com água em implantes prolongados.

13.1.4 Difusão de gases

Uma das principais características de dispositivos de volume variável preenchido com gases, após encapsulamento com tecido biológico, é a questão de se manter o volume interno necessário por longos períodos de tempo. De acordo com testes clássicos, tal como o de Guyton (1976), a soma das pressões parciais de gases dissolvidos nos tecidos é menor do que a pressão total no espaço pleural adjacente aos pulmões. Assim, uma bolha de gás nessa cavidade pode ser absorvida, conforme é visto clinicamente, com cura espontânea de um pequeno pneumotórax. Uma difusão gasosa mensurável ocorre através das membranas elastoméricas candidatas, e uma maximização do tempo entre as recargas percutâneas requer seleção cuidadosa da mistura gasosa e da membrana adequada.

A taxa de migração das moléculas de gás ocorre em função dos gradientes de pressão parcial e das constantes de permeabilidade do material usado. Se uma combinação de nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono e vapor de água existe no sangue e tecidos, são informações importantes para formular uma mistura de equilíbrio destes gases para a câmara de complacência.

A abordagem utilizada para definir esta mistura de equilíbrio está esquematicamente mostrada na Figura 13.1.4-1. As constantes de permeabilidade das borrachas Hexsyn, Biomer e Butil, para os gases N_2 , O_2 e CO_2 são apresentadas na Tabela 13.1.4-1. As constantes do Hexsyn e Biomer foram fornecidas pelo fabricante e obtidas em laboratório usando o método volumétrico ASTM D-1430. Os valores para o Butil foram encontrados em um trabalho sobre Polímeros (Brandrup, 1975). Usando estas informações, simulações por computador fizeram uma previsão sobre a estabilidade a longo prazo do volume de gás para diferentes câmaras de complacência (Smith, 1986). Este modelo permite prever com precisão a quantidade de gases ou ar existente dentro das câmaras de Hexsyn implantadas. A Figura 13.1.4-2 mostra estes dados e fornece uma comparação.

Baseando-se nesses estudos analíticos e experimentais, foi possível melhorar o desempenho de permeabilidade dos diafragmas da câmara de complacência. O Biomer, sendo menos permeável do que o Hexsyn, pode ser considerado uma solução conclusiva. Por algum tempo, foram estudadas diferentes misturas de gases, inclusive gases de difusão muito lenta tal como o hexafluoreto de enxofre (SF_6). Entretanto, uma abordagem mais eficaz, utilizando a vantagem da borracha do Hexsyn e do Butil e trabalhando em conjunto com o “Institute of Biomedical Engineering Research” na Universidade de Akron, foi moldada uma câmara de complacência bi-laminar com uma camada principal de borracha de Butil de alta impermeabilidade coberta por borracha de Hexsyn com biocompatibilidade comprovada. Ambas as borrachas são vulcanizadas com enxofre e são borrachas moldáveis por compressão, de forma que as camadas pré-formas são relativamente fáceis de serem unidas. Com este sistema, os gases do sangue arterial se difundem rapidamente através dos diafragmas da bomba para o espaço de volume variável, mantendo as pressões próximas aos níveis de pressão atmosférica. Enquanto que a difusão através da câmara de complacência para os tecidos, onde a pressão parcial do gás é baixa, é relativamente lenta. Esta configuração permite intervalos de recarga de gases que podem ser estendidos por 1 ano (Smith, 1986).

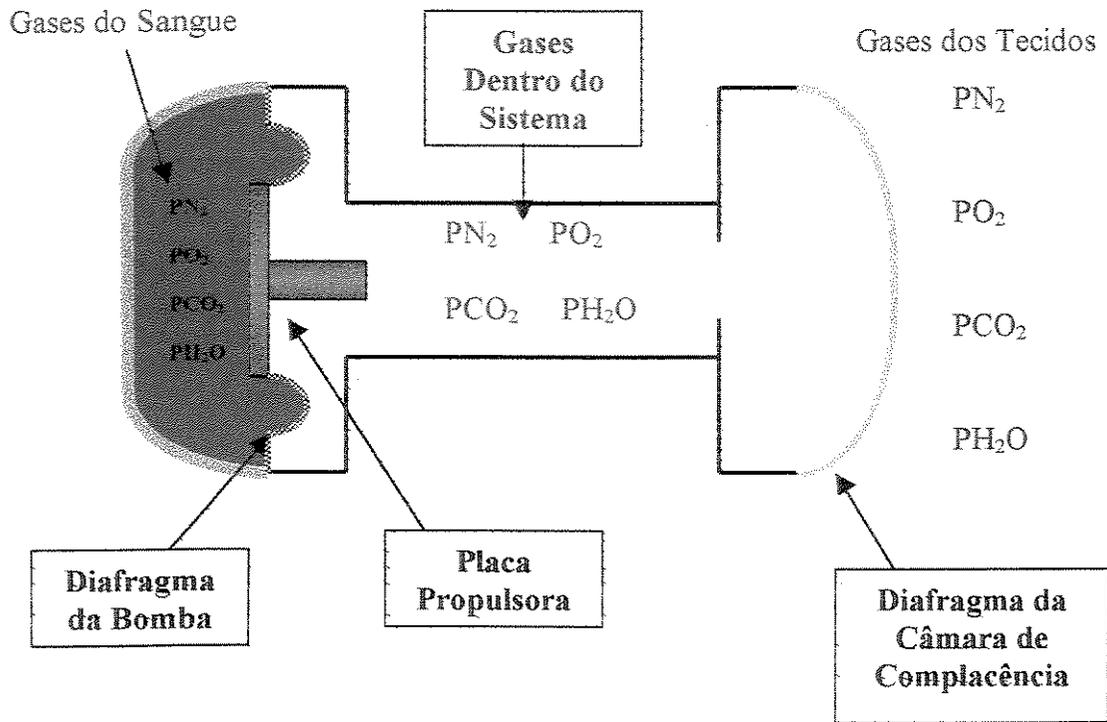


Figura 13.1.4-1 Desenho Esquemático da Câmara de Complacência preenchida com mistura gasosa.

TABELA 13.1.4-1 Permeabilidade a Gases

	$\frac{\text{cm}^3 \cdot \text{mm}}{\text{dia} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mm Hg}}$		
	Biomer	Hexsyn	Butil
Nitrogênio	0,735	1,69	0,028
Oxigênio	1,976	4,86	0,112
CO ₂	-	1,95	0,445

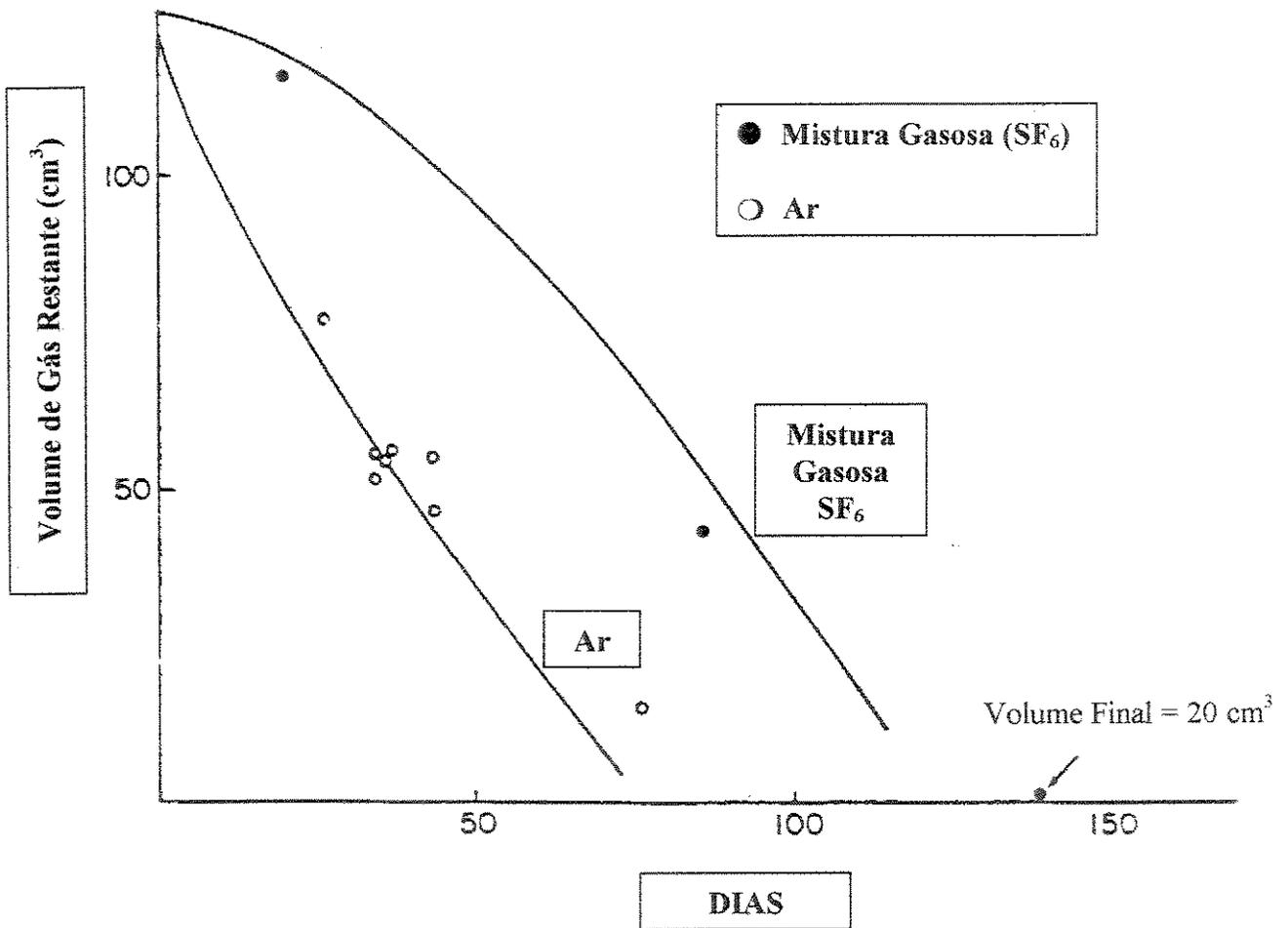


Figura 13.1.4-2 Diminuição de Volume Interno de Ar em Comparação com Mistura Gasosa (SF_6), dados experimentais com câmaras de complacência implantadas com diafragmas de borracha Hexsyn, preenchidas inicialmente com 120 cm^3 de gás (Smith, 1986).

13.1.5 Monitoração dos Gases

A perda de gás no sistema de complacência é um fator importante e pode prejudicar muito o desempenho do sistema pela diminuição da sua pressão interna. Conseqüentemente, a monitoração do volume de gás foi incluída no projeto da câmara de complacência. Um marcador radiopaco foi fixado à parte central interna do diafragma e outros 4 marcadores, dispostos de 90° entre si, foram fixados no perímetro da placa traseira da câmara de complacência. Esses marcadores podem ser detectados por Raio X, “In Vivo”, e o volume da câmara pode ser estimado (10 a 20 cm³) através de uma calibração “In Vitro” da deflexão central do diafragma em função do volume na câmara.

Fluoroscopia com gravação em vídeo cassete pode ser usada no caso clínico para se visualizar o diafragma em movimento. Embora não muito precisa, essa abordagem é qualificada como um método de diagnóstico clínico.

13.1.6 Projeto do Dispositivo

Para realização de estudos anteriores, foi projetada e construída uma câmara de complacência para um sistema de assistência ventricular (Smith, 1986). Os estudos de viabilidade indicaram que esse equipamento pode ser utilizado futuramente no sistema TAH Eletro-Mecânico.

Na Figura 13.1.6-1 é mostrado esquematicamente um corte transversal deste dispositivo. A membrana flexível possui a configuração bi-laminar de Butil e Hexsyn, coberta com tecido Dacron. A placa traseira rígida, feita de polisulfona, proporciona uma moldura para a membrana, evitando deformações no dispositivos. A polisulfona é um material rígido, resistente à ação da água e possível de ser implantável. Para grandes quantidades, ele pode ser moldado por injeção. A placa traseira é curvada para se ajustar à parede do tórax.

O conector de recarga é projetado de modo a permitir acesso à câmara de volume variável para verificação da composição do gás e medições das pressões internas. Alguns tipos semelhantes de conector de recarga já se encontram desenvolvidos e disponíveis comercialmente sendo amplamente utilizados clinicamente. Um desenho esquemático do corte transversal do conector é mostrado na Figura 13.1.6-2. Uma punção com agulha através da pele e do disco superior movimenta o pistão da válvula, permitindo a injeção de gás por uma seringa. Quando a agulha é removida, o pistão retorna à sua posição normal, possibilitando uma total vedação através do anel “O’ring”.

O conector construído no disco traseiro da câmara de complacência permite uma conexão rápida do tubo flexível (Tygon). Este conector da placa traseira contém uma válvula que mantém a carga de gás antes da conexão do tubo. Esta válvula é mostrada na Figura 13.1.6-1, ela permite a carga prévia da câmara com qualquer mistura de gases antes do implante. Isto facilita também o procedimento cirúrgico de implante, uma vez que permite ao cirurgião trabalhar com a câmara inflada decidindo adequadamente o local exato que a câmara deve ser colocada.

13.2 Sistema de Transmissão de Energia Transcutâneo (TETS)

13.2.1 Dispositivo de Transmissão de Energia Transcutâneo

O TAH utiliza um sistema de transmissão de energia transcutâneo (TETS) para transmitir energia elétrica de uma fonte externa para os componentes internos. Com este conceito, a energia elétrica é transmitida através da pele por indução eletromagnética entre duas bobinas: uma implantada subcutaneamente e uma externa à pele. O TETS incorporado no sistema TAH foi desenvolvido pela Thermedics Inc, financiado pelo governo dos EUA, sob contrato HV-02903 (Sherman, 1983 e 1984; Poirier, 1986).

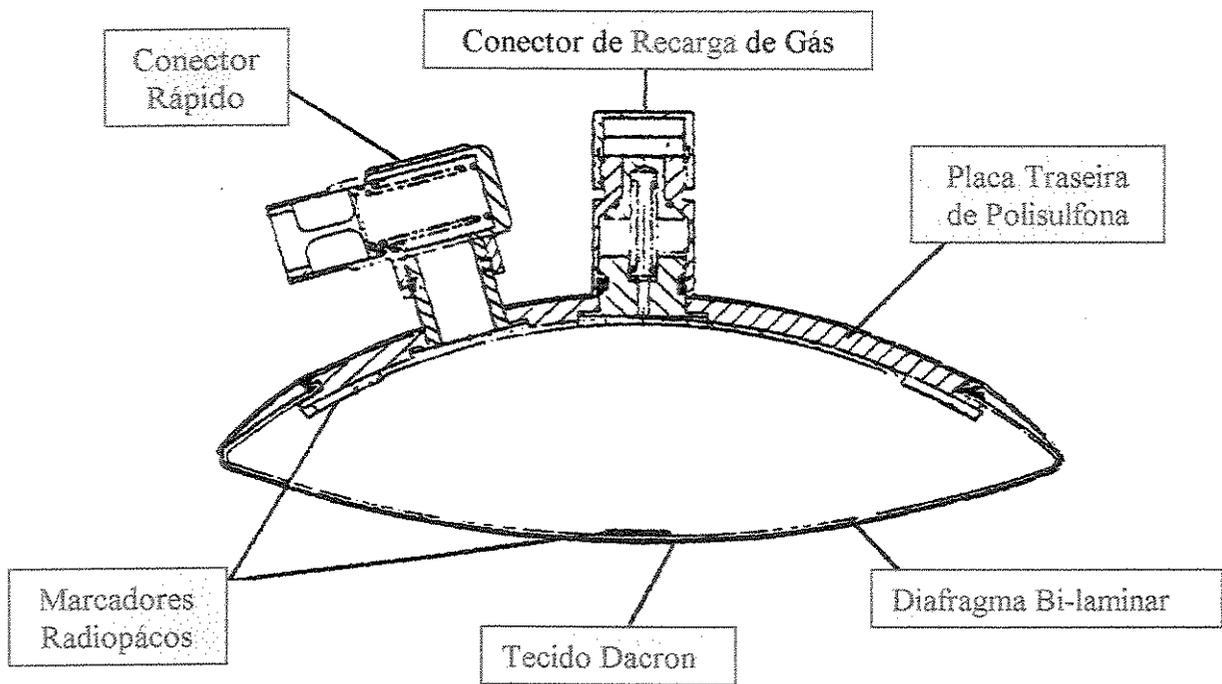


Figura 13.1.6-1 Seção Transversal da Montagem da Câmara de Complacência.

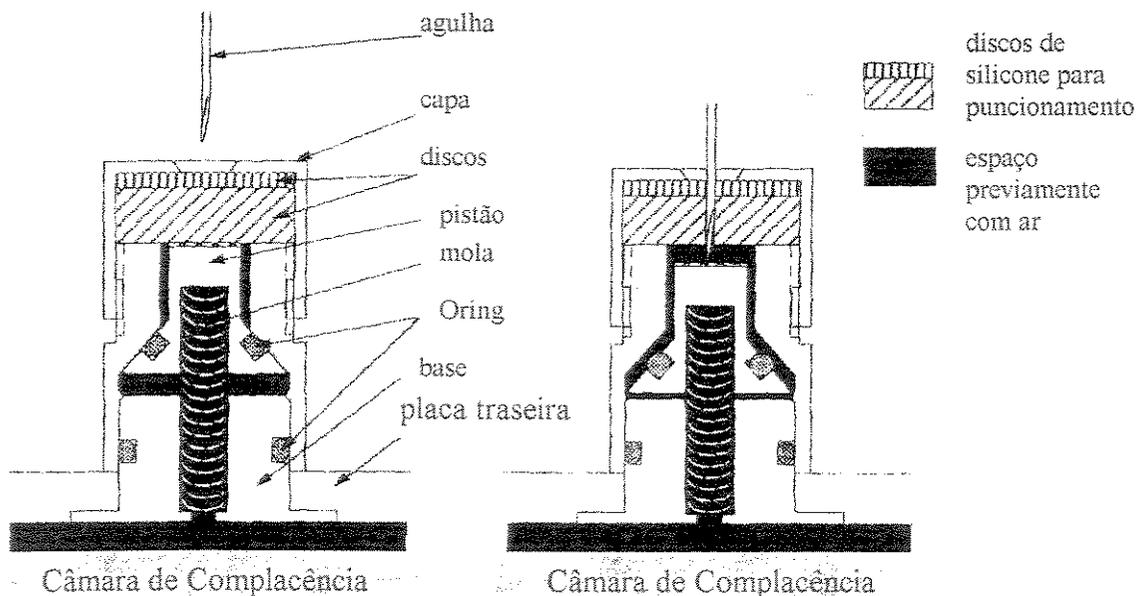


Figura 13.1.6-2 Seção transversal da montagem do conector de preenchimento de gás da Câmara de Complacência.

Este TETS consiste de 3 componentes principais: oscilador de potência, conjunto de bobinas e um retificador de corrente. A Figura 13.2.1-1 mostra acima a bobina externa e o oscilador de corrente e abaixo a bobina secundária e o retificador de corrente elétrica. O retificador está incluído no conjunto de baterias internas, conectado à bobina secundária via cabos e conectores. A bobina secundária é implantada subcutaneamente sobre a caixa torácica esquerda superior. O formato esférico da bobina produz uma característica ligeiramente abaulada na pele proporcionando um alinhamento da bobina primária externa em relação à interna. A bobina externa é conectada ao oscilador de potência convertendo a corrente contínua (CC) das baterias externas em corrente alternada (CA) de 100 KHz, localizados em uma bolsa fixada a um cinto e ao ombro do paciente.

O TETS pode funcionar em dois modos de operação. Quando a bobina primária está acoplada à secundária, o oscilador detecta esta condição e a energia é transferida ao sistema de baterias internas conectadas à bobina secundária e ao retificador. Este sistema interno pode operar com 20 Volts e CC, fornecendo até 2 Ampéres. Esta tensão e corrente são ajustáveis, dependendo do controlador e das especificações do motor. O TETS transfere energia com eficiência de até 75%. A eficiência está relacionada ao espaço e orientação das bobinas, uma em relação à outra, bem como à carga transferida. Quando a bobina primária é deslocada em relação à secundária, o TETS muda de modo de operação para modo econômico. Neste modo, o oscilador consome cerca de 33 mA a 20 V, CC. Após 2 segundos, o oscilador verifica se a ligação das bobinas foi restabelecida. Se não tiver sido, o oscilador continua em modo econômico por mais 2 segundos antes de fazer uma nova checagem da situação da ligação das bobinas.

A Thermedics (atualmente Thermo CardioSystems Inc.) demonstrou os aspectos de compatibilidade anatômica e funcional deste conceito de TETS. Um TETS da Thermedics foi utilizado em um experimento “In Vivo” por 196 dias em um LVAD. Para este teste foi projetado um circuito híbrido retificador. Suas dimensões são de 25 mm de diâmetro e 40 mm de altura. Este retificador tem sido utilizado “In Vivo” por longos períodos em um sistema LVAD alimentado por um sistema TETS (Sherman, 1984). Esta experiência com o TETS pode ser diretamente aplicável ao TAH.

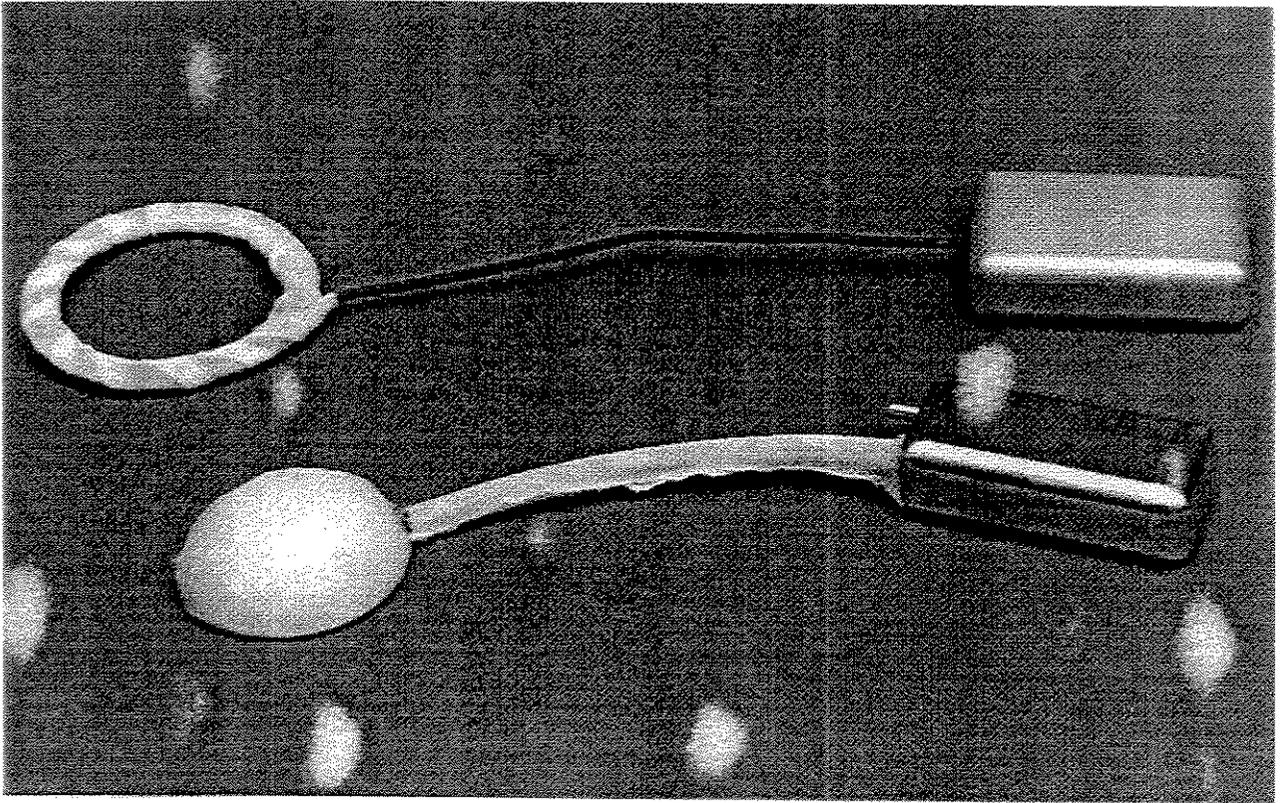


Figura 13.2.1-1 Foto do Sistema de Transmissão de Energia Transcutâneo (TETS).

13.2.2 Cabos elétricos e conectores

O TAH necessita de dois jogos de cabos e conectores implantados. Um conecta a bobina secundária implantada ao retificador/controlador localizado no sub-sistema de alojamento das baterias internas do TETS. O segundo conecta o controlador eletrônico ao módulo da bomba (Sub-Sistema TAH). O cabo que liga a bobina secundária do TETS ao retificador é um cabo de CA composto de um fio de duas vias especialmente recoberto e isolado. Este cabo é permanentemente fixado à bobina secundária e, na sua outra extremidade, existe um conector fêmea para conexão ao retificador. O cabo ligado ao TAH é um cabo de duas vias, multifilamentado, de CC, coaxial, especialmente recoberto e isolado. Este cabo é permanentemente fixado ao TAH e tem em uma de suas extremidades dois conectores fêmeas que devem ser conectados ao controlador eletrônico. Os respectivos conectores machos para essas fêmeas estão localizados lado a lado no módulo de baterias internas.

Os cabos elétricos e conectores têm apresentado diversos problemas durante o desenvolvimento dos dispositivos implantáveis. Esta foi uma experiência comum compartilhada com outros grupos de pesquisa. A razão principal para estes problema foi a tentativa de modificação ou uso de peças comercialmente disponíveis. Desta forma, ficou claro que é necessário um cabo completamente integrado ao conector, especialmente projetado para esta aplicação.

A tecnologia desenvolvida para os marcapassos implantáveis pode ser aplicada diretamente ao TAH. Tanto os conectores de alimentação CC quanto CA do sistema interno de energia são feitos sob encomenda para esta aplicação pela Teledyne Micro-Electronics, EUA. Apenas os pinos e soquetes comerciais padronizados são usados para os contatos elétricos dos conectores. Dois “O’rings” fixos na lateral do corpo do conector asseguram a vedação na conexão. Um canal no corpo do conector macho permite que ele seja conectado à fêmea apenas em uma posição, evitando erros ou excessiva atenção do cirurgião durante o implante dos dispositivos. Uma camada de borracha Butil é colocada sobre toda a extensão dos cabos e é então recoberta com uma camada de poliuretano na interface final com os tecidos.

Esse conceito de projeto contém as soluções para os problemas que historicamente têm sido associadas com os cabos e conectores implantados. Primeiro, o corpo do conector é uma estrutura de titânio áspero capaz de sustentar cargas de flexão e tração que ocorrem durante a cirurgia de implante e durante os movimentos normais do paciente. Segundo, a interface do fio com os conectores é bem protegida dos esforços mecânicos pela cobertura de borracha. Terceiro, os pinos dos conectores são protegidos contra entrada de fluidos por uma combinação de anéis “O’rings” e por 2 camadas de epoxi. Finalmente, a cobertura poliuretano e borracha de Butil representa uma barreira importante à penetração de fluido nos fios.

13.3 Módulo de Baterias Internas

13.3.1 Descrição Geral

A função da bateria interna é fornecer energia elétrica ao sistema quando a energia externa é interrompida. Essa bateria é um componente implantado que é conectado ao Sistema TAH via um cabo CC e conectado à bobina secundária do TETS via um cabo CA. Células de Níquel Metal Hidreto (NiMH) tamanho AA recarregáveis são utilizadas, encapsuladas em um alojamento de Titânio hermeticamente selado. O retificador do sistema de transmissão transcutâneo também está contido dentro desse alojamento. Um circuito híbrido compõe o retificador.

Na Figura 13.3.1-1 é mostrado um desenho esquemático da montagem do circuito eletrônico, da bateria interna, incluindo o retificador. Essencialmente, todo esse circuito está no formato híbrido em miniatura. Para recarga das células, é usada uma abordagem de corrente constante, derivada de 24 Volts fornecida pelo retificador do transformador transcutâneo. A corrente é regulada em 100 mA, correspondente ao valor padrão normalmente especificado para células de NiMH. A esta corrente, as células podem ser continuamente recarregadas sem diminuir a vida da célula. Uma bateria totalmente descarregada necessita de aproximadamente 14 h para ser recarregada.

13.3.2 Seleção da Célula

Experiências recentes com todos os grupos desenvolvendo sistemas de coração artificial implantável mostraram que a seleção de células para uma bateria implantada representa um problema crucial. Uma ocorrência comum foi a das células apresentarem uma alta taxa de reprovação em inspeções internas aliada a falha e diminuição do desempenho durante o teste de vida útil cíclica. A disponibilidade de células para esta aplicação também foi uma premissa importante. Foi feita uma pesquisa intensiva para localizar células implantáveis recarregáveis para o programa TAH. A Tabela 13.3.2-1 mostra uma comparação entre as células de NiCd, NiMH e Lítio Di-Sulfeto de Titânio (LiTiS_2) em termos de voltagem da célula, tamanho e capacidade (Takeuchi, 1993). NiCd e NiMH possuem ambas aproximadamente o mesmo tamanho e volume, mas as células LiTiS_2 têm o tamanho menor, aproximadamente um terço das anteriores. Também, as células de LiTiS_2 podem proporcionar maior tensão elétrica. Entretanto, as células de LiTiS_2 possuem uma limitação na capacidade de ciclos de carga e descarga. Comparando-se as células de NiCd e NiMH, as características físicas são similares, mas as células de NiMH têm uma capacidade de 1.1 Ah, aproximadamente duas vezes maior que as células de NiCd. As características de ciclos de carga e descarga são quase as mesmas para ambas as células, por volta de 750 a 1.000 ciclos. Devido a essas razões, as células de NiMH tamanho AA foram as escolhidas como baterias internas para o TAH.

O TAH utiliza um motor sem escova de CC (Sierracin/Magnedyne, EUA) com uma resistência de bobinas de $4,0 \Omega$ e um torque de 14,1 oz-in/A. A tensão de operação recomendada é de 18 a 20 V. Assim, 17 células AA de NiMH precisam ser conectadas em série para proporcionar uma tensão final de 20 V. Isto resulta em um volume total de 125 cm^3 e peso de 250 g. Esse motor, em combinação com um parafuso planetário de roletes requer uma corrente média de aproximadamente 0,4 A para se obter um fluxo sanguíneo no TAH de 6 L/min contra uma pós-carga esquerda média de 100 mm Hg e uma pós-carga direita média de 30 mm Hg. Sob essas condições, as baterias internas do TAH podem operar por aproximadamente 70 min, um tempo

superior ao tempo mínimo de 30 min exigido pelo programa de financiamento e regulamentação de projetos e pesquisas do “National Heart, Lung and Blood Institute” (NHLBI), órgão do governo dos EUA.

Para proporcionar um fluxo de 8 L/min sob as mesmas condições de pressão, o nível da corrente aumenta para 0,8 A, e nesta condição, a bateria interna pode operar por cerca de 45 min.

Existem algumas controvérsias com relação à melhor tensão a ser utilizada em um dispositivo de assistência ventricular ou TAH. Vários grupos de pesquisa utiliza uma fonte de energia de 12 V (CC), por ser bastante conveniente, possibilitando utilização da energia proveniente de baterias automobilísticas, simplesmente “plugando” o módulo de baterias externo do TAH ao acendedor de cigarros de um carro, por exemplo. No entanto, a tensão recomendada para o motor do TAH Eletro-Mecânico é de 20 V. A redução na tensão do motor de 20 para 12 V aumentaria a necessidade de corrente para compensar a redução no torque do motor. As Tabelas 13.3.2-2 e -3 fornecem uma comparação entre os sistemas de 20 e 12 V, indicando que o sistema de 20 V (CC) pode proporcionar uma operação mais prolongada e confiável com o sistema de baterias do TAH.

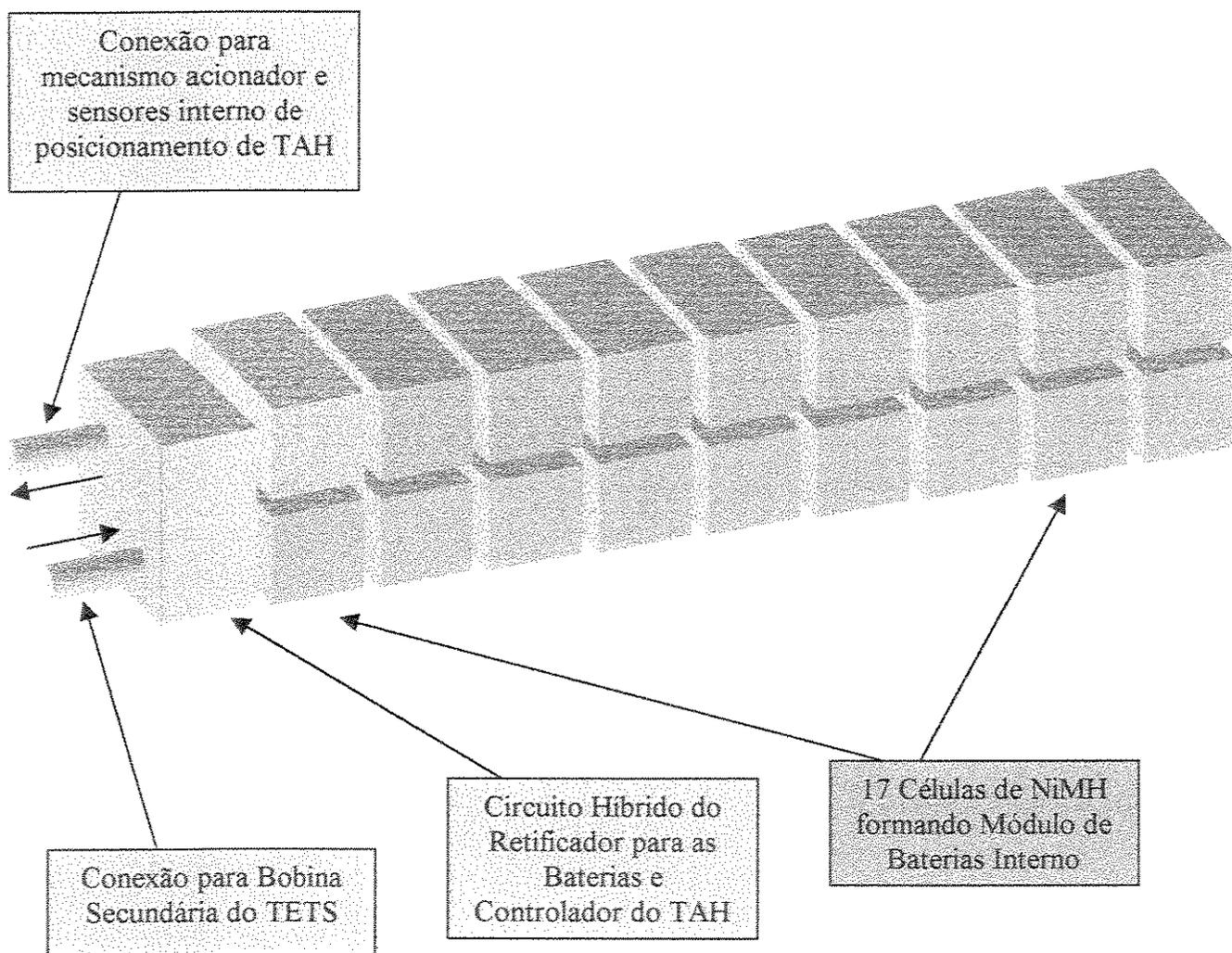


Figura 13.3.1-1 Módulo Interno de Baterias Contendo os Circuitos Híbridos de Retificação da Corrente e Controle Eletrônico do TAH.

Tabela 13.3.2-1 Característica das Células Recarregáveis

Célula Tipo	Tamanho (cm ³)	Peso (g)	Tensão (V)	Capacidade (Ah)	Densidade de Energia (Wh/kg)
NiCd AA	7,65	25	1,2	0,600	28,7
NiMH AA	7,4	25	1,2	1,100	52,8
LiTiS ₂ AA	6,5	15	2,1	0,600	94,0

NiCd: Níquel Cádmio

NiMH: Níquel Metal Hidreto

LiTiS₂: Lítio Di-Sulfeto de Titânio

Tabela 13.3.2-2 Comparação entre os Tamanhos de Módulos de Baterias Internas com 12V e 20V, Usando Células NiMH

Tensão	Número de Células	Volume (cm ³)	Peso (g)
a. 20 V	17	125	350
b. 12 V	10	74	250

Tabela 13.3.3-2 Comparação entre os Desempenhos dos Módulos de Baterias Internas Usando Células NiCd ou NiMH, proporcionando 6 L/min de fluxo (10 W)

Tensão	Corrente	Tempo de Operação	
		NiCd	NiMH
a. 20 V	0,5 A	36 min	66 min
b. 12 V	0,83 A	20 min	40 min

13.4 Módulo de Baterias Externas

13.4.1 Descrição Geral

O módulo de energia externo consiste de: células de bateria, oscilador de potência do TETS, um circuito indicador da condição das baterias, cabos e conectores para a bobina primária do TETS e para conexão com a rede elétrica e uma bolsa presa aos ombros do paciente contendo estes componentes.

Esta configuração de bolsa ou estojo tiracolo oferece maior conforto e estética ao paciente (Figura 13.4.1-1). Esta bolsa pode ser usada debaixo de uma jaqueta sem ser notada. As baterias podem ser agrupadas em dois módulos, cada um de um lado do tórax, de fácil substituição por células novas recarregadas.

Conforme mostra a Figura 13.4.1-1, o módulo de energia externo utilizado no dispositivo VAD TCI, implantado em um paciente no Texas Heart Institute, Houston, Texas, EUA, por 16 meses, tem demonstrado grandes vantagens em termos de conforto e estética ao paciente (Dasse, 1992). Este módulo de baterias externas vem equipado com um transformador para converter 110 V (CA), para uma tensão específica (CC) para recarga das baterias.

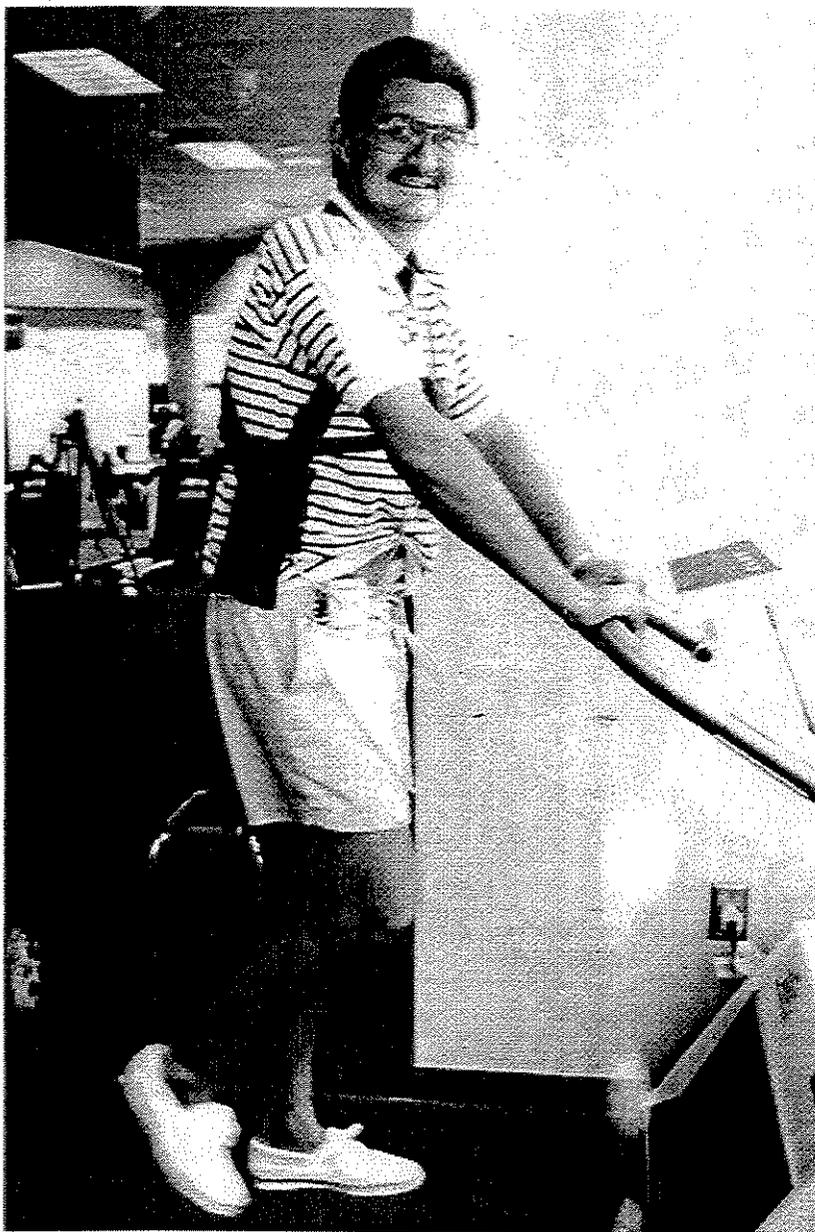


Figura 13.4.1-1 Módulo de Baterias Externas Preso ao Ombro utilizada por Mike Templeton, recipiente de um LVAD TCI.

13.4.2. Seleção da Célula Externa

A seleção da célula para aplicação no módulo de baterias externas também representa um fato muito importante. Tanto as baterias de NiCd e as de chumbo-ácido podem ser consideradas. As baterias de chumbo-ácido têm a vantagem de serem mais disponíveis e menos caras. A montagem destas baterias seria simplificada num módulo que poderia conter 2 células de 12 V, ao contrário do módulo de NiCd que seriam necessárias 17 células. Novas tecnologias estão sendo desenvolvidas na área de baterias recarregáveis que podem ser facilmente adaptadas às baterias externas de um VAD ou TAH. Estas novas baterias fornecem melhores valores médios de Ah, tornando possíveis tempos de operação mais prolongados. Quando células de 10 Ah são utilizadas no TAH em condição de bombeamento de 8L/min contra uma pós-carga esquerda média de 100 mm Hg e uma pós-carga direita média de 30 mm Hg, a capacidade máxima de operação é de 7 horas, considerando-se 6 L/min o tempo de operação passa para 12 horas. Como exemplo de peso destas células, pode-se citar as células de NiCd que é de 6,8 kg.

13.5 Monitoração para Diagnóstico

13.5.1 Considerações Gerais

Durante as diferentes fases do desenvolvimento do TAH, as necessidades de monitoração variam muito. Para o desenvolvimento inicial do TAH Eletro-Mecânico, a necessidade de monitoração de parâmetros existe para uma melhor caracterização e aprimoramento do sistema. Os problemas na instalação da instrumentação são relativamente pequenos, compatíveis com qualquer testes “In Vitro” e “In Vivo” animal. Quando a avaliação clínica é iniciada, a necessidade de obtenção de dados ainda é intensa, no entanto, saindo da área experimental e mudando para estudos em humanos, aumentam os problemas na utilização dos transdutores fisiológicos, dificultando acesso aos dados. A medida que o TAH se torna um equipamento aceitável clinicamente, os dados ainda serão necessários, porém na maioria das vezes serão dados de rotina. Uma necessidade fundamental na aplicação clínica final será de que o desempenho e a

confiabilidade sejam bem documentados. Considerando-se essas necessidades de dados e problemas na obtenção dos mesmos, definiu-se uma série de abordagens.

13.5.2 Desenvolvimento de uma Monitoração para Diagnóstico

Para as pesquisas básicas, consoles eletrônicos externos foram usados em conjunto com circuitos elétricos de medições e com sinais gráficos dos sensores de efeito Hall provenientes do mecanismo de acionamento do TAH. Os parâmetros derivados desse procedimento incluem o deslocamento da bomba esquerda e direita, corrente e monitorização dos mesmos parâmetros fisiológicos realizada durante os testes “In Vivo” animal.

Quando o controlador eletrônico híbrido for utilizado, os sinais disponíveis serão aqueles fornecidos por um circuito de diagnóstico do controlador. Estes sinais serão: o deslocamento da bomba de sangue esquerda, a direção e rotação do motor e a tensão da bateria interna. Esses 3 sinais serão os sinais de saída contínuos do controlador. Esta saída será conectada a um circuito localizado externamente.

13.5.3 Desenvolvimento da Monitoração no Estágio Clínico Final

Quando rotineiramente usado, o diagnóstico do desempenho do TAH não será muito diferente do aplicado pela cardiologia clínica atual. Como no caso do som do coração normal, um exame estetoscópico do sistema proposto irá revelar a condição de funcionamento do acionador eletro-mecânico e das bombas de sangue. Também, a corrente elétrica pode ser interpretada para revelar importantes informações operacionais, tão relevantes quanto um eletrocardiograma normal utilizado clinicamente.

Isto é possível uma vez que todas as ocorrências durante o ciclo cardíaco estão diretamente indicadas nas características do sinal de corrente do motor. As informações contidas

no traço da corrente são suficientes para estabelecer a situação do TAH com respeito do débito cardíaco, sincronização e eficiência operacional.

As bases para relacionar a corrente de entrada ao comportamento do Sistema TAH estão ligadas à natureza linear das etapas de conversão de energia eletro-mecânica. A intensidade da corrente é proporcional às cargas aplicadas ao motor durante cada fase, que podem ser cargas mecânicas devido a força de fricção do conversor de energia ou cargas fisiológicas relativas às pós-cargas das bombas. Durante um ciclo cardíaco, a corrente apresenta dois períodos distintos, correspondentes a ejeção direita e esquerda. A ejeção direita corresponde ao nível mais baixo de corrente, enquanto que a ejeção esquerda corresponde ao nível maior devido à maior pós-carga. O início da ejeção esquerda é sempre identificável como sendo o ponto da corrente mais alta. Se as bombas de sangue estão sendo completamente cheias, a frequência cardíaca diretamente dita o débito cardíaco. Uma situação de volume de enchimento parcial seria indicado pelo comportamento da corrente. Em ambos os lados, o acoplamento das placas propulsoras das bombas de sangue com o acionador seria detectado como um pulso abrupto na corrente, após a iniciação dos respectivos períodos de ejeção. Assim, é possível determinar, a partir do instante dessas marcas, os volumes esquerdo e direito de ejeção produzidos e conseqüentemente o débito cardíaco real.

Todos os indicadores importantes de desempenho do TAH podem ser determinados a partir da análise do sinal de corrente elétrica. Na prática clínica, parte da revisão de rotina dos pacientes com um TAH, incluirá registro do sinal da corrente elétrica fornecida ao sistema, mais do que um registro e estudo do ECG. Durante o desenvolvimento do TAH, a técnica de análise atual será usada com os dados obtidos pelo cabo de acesso ao TAHs, possibilitando uma verificação e refinamento dos métodos analíticos.

Em caso clínico, se o exame físico e a análise do sinal de corrente forem insatisfatórios, o paciente pode ser enviado a um setor ambulatorial para uma incisão superficial na pele para acesso a um conector que fornecerá todos os sinais internos de diagnóstico. Este conector também pode ser usado durante os primeiros dias pós-operatórios. Também podem ser usada fluoroscopia

para visualizar o movimento das placas propulsoras e dos diafragmas. Com todas estas informações, é possível de ser feito um diagnóstico apropriado do sistema.

13.6 Procedimentos de Emergência

A experiência obtida durante os estudos de desempenho do TAH indica que a parada súbita do TAH devido a falha mecânica é rara. Uma falha eletrônica, particularmente falha do controlador eletrônico, pode ser controlada pela conexão direta do console de controle externo ao conector de acesso de emergência, conforme mostrado na Figura 13.6-1. É importante que um membro da família do paciente ou uma enfermeira acompanhante estejam treinados para expor o conector de acesso de emergência implantado subcutaneamente, e então conectar o console portátil externo. Este conector de emergência é um conector eletrônico paralelo de alimentação e controle redundante do motor. Além disso, o conector de acesso de emergência fornece informações completas de diagnóstico do dispositivo, incluindo o motor, o controlador e a bateria interna.

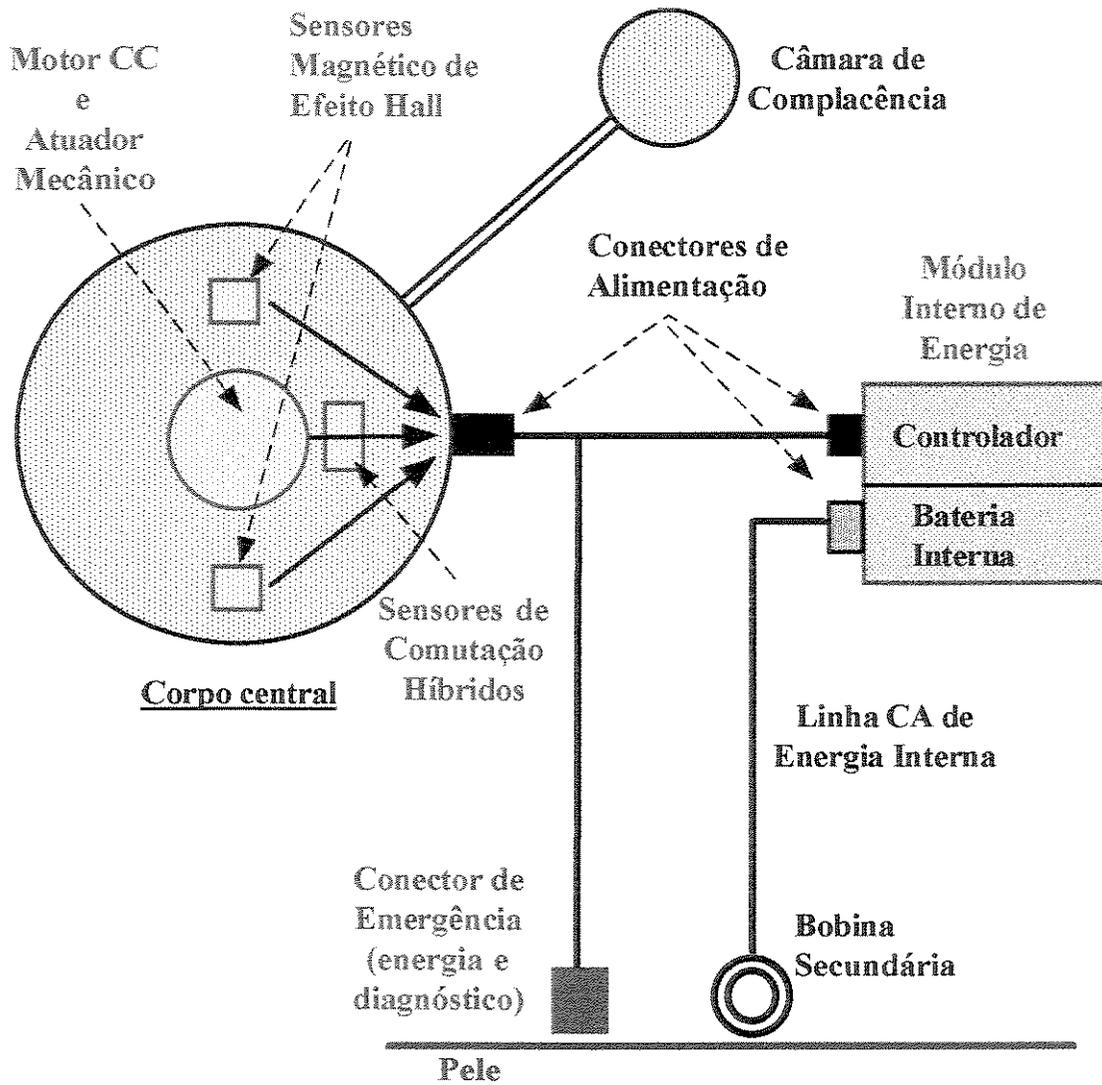


Figura 13 6-1 Desenho Esquemático da Conexão de Emergência e de Diagnóstico do Sistema TAH, localizado subcutaneamente e de fácil acesso.

Capítulo 14

Aperfeiçoamento do Projeto e Planos para o Futuro

14.1 Descrição Resumida

Através de um acordo de colaboração científica entre o Departamento de Cirurgia do “Baylor College of Medicine” (BCM) e o Departamento de Bioengenharia do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia (IDPC), foi iniciado um aperfeiçoamento do projeto do coração artificial inicialmente desenvolvido no BCM. Seu aperfeiçoamento está sendo realizado visando uma diminuição das suas dimensões para que este dispositivo possa ser utilizado em paralelo ao coração natural do paciente, como coração artificial totalmente implantável auxiliar. Esta proposta de diversificação de utilização do TAH foi criada no BCM, tratando-se de uma idéia original, nunca antes encontrada na literatura. Esta nova filosofia de utilização de um ATAH teve sua origem baseada na idéia de alguns cirurgiões cardíacos de implantar o coração do doador em paralelo ao coração natural do paciente, transplante heterotópico. Com o avanço das técnicas cirúrgicas, o transplante heterotópico foi substituído pelo transplante ortotópico com a substituição do órgão. No entanto, pela dificuldade de obtenção de um número suficiente de órgãos para a realização destes transplantes, estudos para implantar um segundo coração ressurgiu, porém com o segundo coração, sendo um coração artificial auxiliar.

O fato do coração artificial trabalhar como auxiliar introduz diversas vantagens ao projeto, uma vez que não é necessária a extração do coração natural do paciente. Isto evita que sejam retirados também alguns mecanismos fisiológicos de controle da pressão arterial do paciente, e

ainda, evita a retirada do balanço entre as diferenças de fluxo sanguíneo existentes entre os ventrículos direito e esquerdo do coração natural. Existem ainda outras vantagens, podendo-se citar como exemplo o fato de que, quando o coração artificial trabalha substituindo totalmente o coração natural, o risco de uma falha de funcionamento ser fatal para o paciente é muito maior. Uma falha mecânica ou elétrica pode ser definitiva por não haver outro modo de manter as pressões arteriais em níveis fisiológicos, proporcionando uma circulação sanguínea para seus outros órgãos vivos. Nem mesmo a tradicional massagem cardíaca é possível de ser aplicada em um paciente portador de um TAH. Outra vantagem é que o consumo de energia elétrica necessário para o funcionamento do coração auxiliar será menor do que o necessário a um coração total com o mesmo princípio de funcionamento, assim como, os desgastes dos componentes elétricos e mecânicos também serão menores, pois o coração natural dos pacientes receptores de um coração auxiliar ainda deverá apresentar alguma função de bombeamento.

O Coração Artificial Auxiliar ou “Auxiliary Total Artificial Heart” (ATAH), foi dimensionado para ser implantado na cavidade torácica direita de pacientes adultos de tamanho e peso médios normais, sem o comprometimento do funcionamento dos órgãos e vasos adjacentes ao implante. O ATAH bombeia o sangue em paralelo ao coração natural do paciente, isto é, auxiliando o coração natural a bombear o sangue e manter o débito cardíaco e a pressões sanguíneas em níveis fisiologicamente aceitáveis. A Figura 14.1-1 mostra esquematicamente o posicionamento do ATAH dentro da cavidade torácica ao lado do coração natural do paciente e a Figura 14.1-2 mostra o protótipo do ATAH parcialmente montado.

14.2 Experimentos realizados com o ATAH

14.2.1 Estudos Anatômicos

Na primeira fase do aperfeiçoamento do projeto, foi construído no IDPC um modelo em material plástico maciço, com as mesmas dimensões externas do ATAH (Figura 14.2.1-1), para verificar se as dimensões do dispositivo são adequadas ao seu implante na cavidade torácica direita, ao lado do coração natural, de pacientes com peso acima de 65 kg.

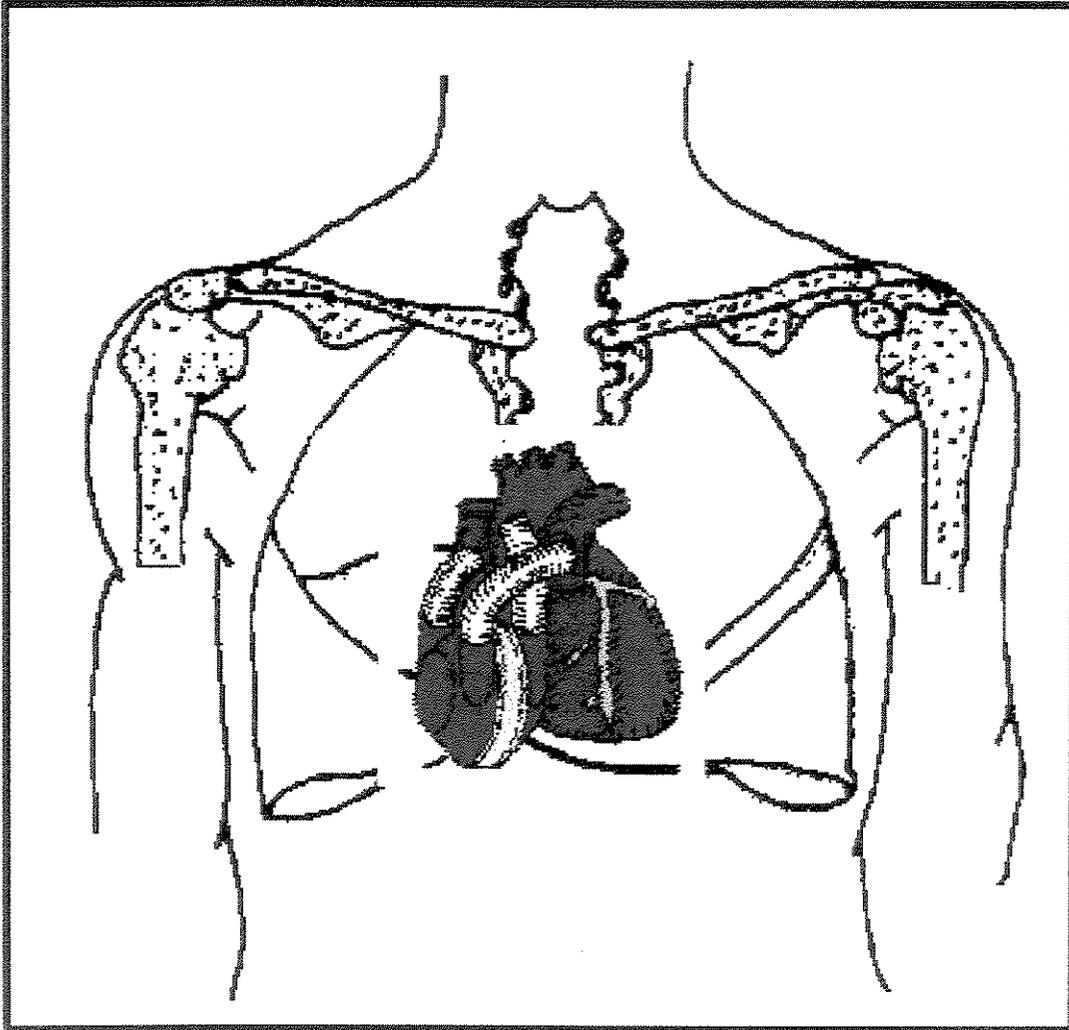


Figura 14.1-1 Posicionamento do ATAH Junto ao Coração Natural.

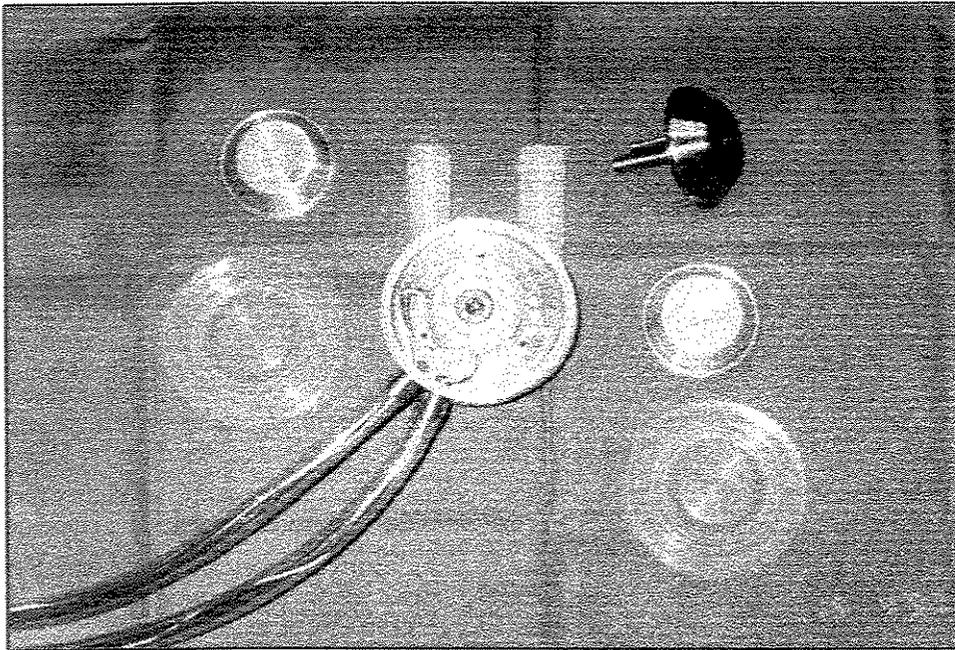
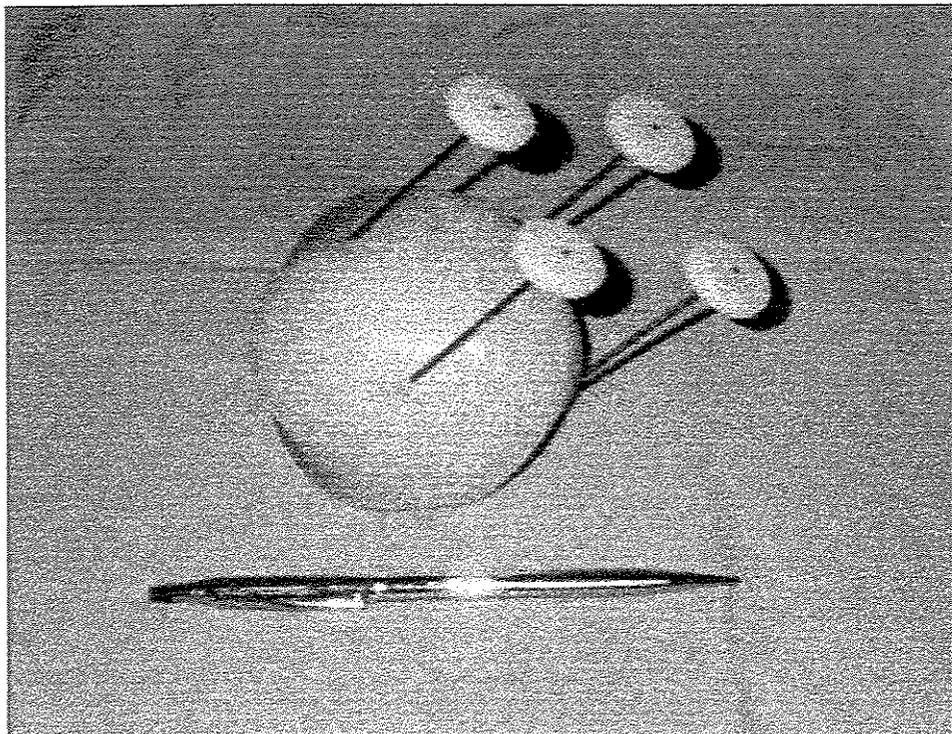


Figura 14.1-2 Foto Mostrando o ATAH Parcialmente Montado.



Utilizando-se este modelo plástico simulando o ATAH foi realizado, no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, um estudo anatômico das formas do ATAH e das suas cânulas de conexão, visando verificar a possibilidade de ser implantado dentro da cavidade torácica direita de um paciente com a mínima compressão de importantes vasos ou do pulmão direito. Estes estudos foram realizados apenas com a colocação do modelo plástico dentro da cavidade torácica de 5 cadáveres, sem haver a necessidade de sutura do mesmo, nem corte ou extração de órgãos. O modelo plástico do ATAH foi introduzido na cavidade torácica direita entre o pulmão direito e o coração dos cadáveres. As características dos cadáveres foram:

Sexo : Masculino

Peso: 65 a 85 Kg

Idade : 40 a 53 anos

Altura : 1,60 a 1,85 m

Os teste realizados foram satisfatórios uma vez que o modelo de plástico do ATAH ficou bem acomodado dentro da cavidade torácica, não ocorrendo a compressão dos pulmões e dos vasos principais nos cadáveres acima de 70 Kg. A Figura 14.2.1-2 mostra o posicionamento do modelo de plástico do ATAH na cavidade torácica direita de um dos cadáveres.

14.2.2 Testes “In Vitro” de Desempenho Hidrodinâmico do ATAH

O primeiro protótipo do Coração Artificial Total Auxiliar (ATAH) foi desenvolvido e construído no IDPC. Foram realizados testes "In Vitro", no simulador do sistema circulatório humano, no BCM, EUA, para verificação do desempenho hidrodinâmico do ATAH. Os resultados foram satisfatórios, mostrando que o ATAH pode fornecer um fluxo de até 5,8 L/min, com uma Pré-carga de 20 mm Hg e uma Pós-carga de 100 mm Hg. Na Figura 14.2.2-1 são mostradas as curvas de desempenho hidrodinâmico (fluxo ou débito cardíaco versus pré-carga) do ATAH operando em VR e FR (80, 100, 120, 130 bpm).

Todas as informações obtidas durante estes testes com o ATAH foram enviadas para publicação em uma das mais importantes revistas científicas desta área, a "Artificial Organs" (veja Anexo 1).

14.2.3 Futuros Estudos a Serem Realizados com o ATAH

Assim como foi feito com o projeto do TAH, o projeto do ATAH deverá passar por uma grande quantidade de testes "In Vitro" antes do início da realização dos testes "In Vivo" animal ou avaliações clínicas. Serão também necessários estudos para verificar a se o funcionamento do ATAH é sincronizado ou independente do coração natural.

Serão realizados novos testes "In Vitro" em um simulador desenvolvido no IDPC, para estudo e aperfeiçoamento do programa de computador (software) e técnicas de controle do ATAH. Na segunda fase dos testes serão realizados testes "In Vivo" animal, para confirmação dos resultados obtidos com os testes "In Vitro" e para verificar o comportamento do ATAH em ambiente e condições fisiológicas difíceis de serem simuladas, como a resposta do ATAH à drogas vasoconstritoras ou vasodilatadoras, assim como, o funcionamento e as respostas do ATAH às variações de pressões impostas pelo funcionamento em paralelo com o coração natural do animal.

Os teste "In Vivo" terão também como objetivo o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e treinamento dos cirurgiões do Programa de Transplantes Cardíacos do IDPC, que é um dos Centros de Captação de Órgãos para transplantes da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, para futuras aplicações clínicas.

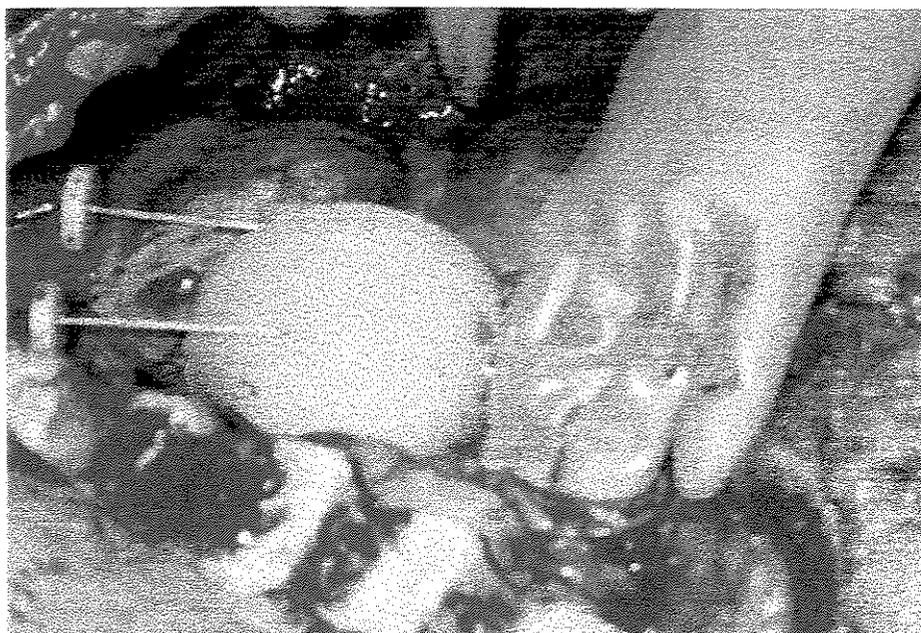


Figura 14.2.1-2. Posicionamento do Modelo Plástico do ATA dentro da cavidade torácica.

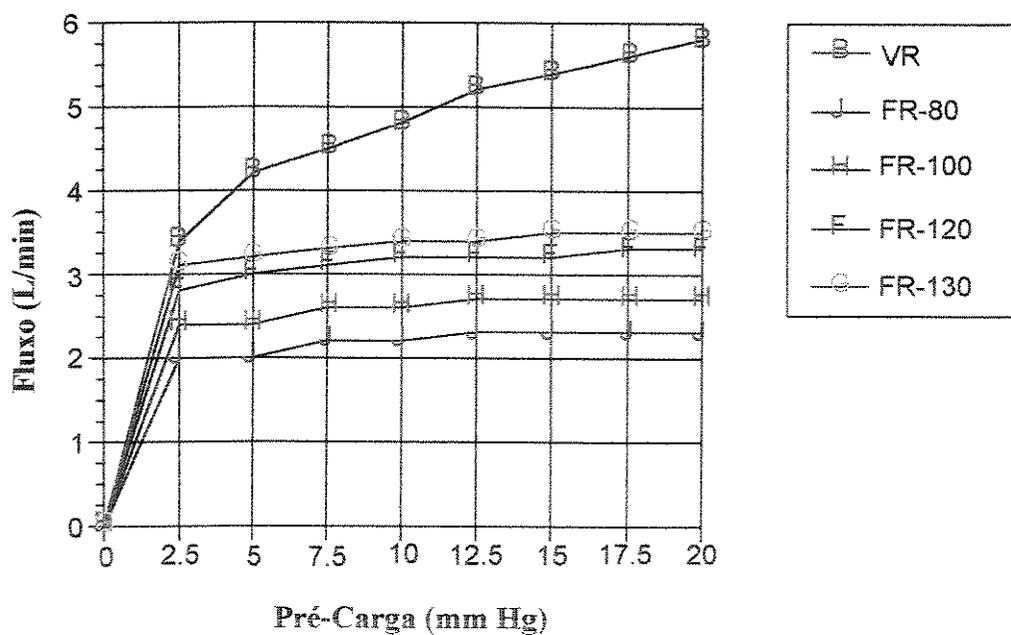


Figura 14.2.2-1 Desempenho Hidrodinâmico do ATA em modos de operação: Frequência Variável (VR) e Frequência Fixa (FR) em 80, 100, 120 e 130 bpm. A pós-carga foi fixada em 100 mm Hg.

Capítulo 15

Conclusões e Sugestões para Próximos Trabalhos

15.1 Conclusões

Através da combinação de várias áreas do conhecimento, diversas teorias e tecnologias foram aplicadas ao desenvolvimento de um novo modelo de coração artificial (TAH). O princípio de funcionamento utilizado foi o eletro-mecânico, devido à possibilidade de se obter menores dimensões do dispositivo. Foram projetadas placas propulsoras cônicas, que, acondicionando o acionador eletro-mecânico, possibilitaram um dispositivo com as duas câmaras em um corpo único para ser totalmente implantável dentro do saco pericárdico de humanos adultos. O formato cônico dos diafragmas proporciona um volume de ejeção (débito cardíaco) apropriado para o TAH (63 cm^3). O modo de operação escolhido foi o LMA com enchimento passivo dos ventrículos e com a frequência de batimento dependente da pressão atrial esquerda, possibilitando maior sensibilidade do dispositivo às pré-cargas (lei de Frank Starling) e menor sensibilidade às pós-cargas. Os componentes mecânicos atenderam uma nova configuração geométrica e quatro protótipos foram confeccionados, com exceção do parafuso de roletes que já era comercialmente disponível. Um novo sistema de controle foi desenvolvido com sensores de efeito Hall para detecção do posicionamento do parafuso de roletes e do diafragma esquerdo, mostrando grande estabilidade e confiabilidade no funcionamento. O processo de biolização foi adaptado e aplicado ao coração artificial de corpo único e eletro-mecânico. Válvulas biológicas de pericárdio bovino, comercialmente disponíveis, foram utilizadas, possibilitando que todas as superfícies em contato com o sangue fossem biológicas, melhorando a biocompatibilidade do dispositivo. A camada

biolizada provou ser biocompatível tanto em testes experimentais quanto em uso clínico, sem qualquer necessidade de administração de medicação anti-coagulante. Esta camada biolizada desidratada possibilita que o TAH seja esterelizável a gás e armazenado normalmente por longos períodos. Tudo o que é necessário para a câmara de bombeamento ser usada é que ela seja embebida numa solução salina antes do implante.

Foram realizados diversos testes “In Vitro” com os protótipos. Estes testes compreenderam estudos de desempenho hidrodinâmico, de visualização do fluxo e testes de hemólise com o novo modelo de TAH. Foram também realizados testes para se obter dados de durabilidade dos componentes e do sistema. O TAH demonstrou um desempenho hidrodinâmico satisfatório, com um sistema de operação simples e eficiente, mantendo as pressões estáveis em diversas condições de funcionamento, e baixos índices hemolíticos para todas as velocidades do motor estudadas. Os resultados com os testes de visualização de fluxo mostraram que o TAH possui excelentes características hidrodinâmicas, não apresentando áreas de estagnação do fluxo, regiões de recirculação ou turbulência no seu interior. Através destes estudos foi possível selecionar a velocidade do motor de 900 rpm como a mais adequada para ser utilizada nos testes “In Vivo”. Ficou evidenciado que o calor gerado pelo sistema pode ser dissipado internamente no organismo. Essencialmente, esse calor é transmitido por condução às áreas relativamente grandes que estão em contato com os tecidos biológicos e desse modo são mantidos níveis aceitáveis de fluxo de calor e temperaturas. Os testes “In Vitro” serviram também, para treinar a equipe de engenheiros e médicos quanto à operação e controle do sistema antes do implante “In Vivo”.

Técnicas cirúrgicas foram estudadas e adaptadas a este novo modelo de coração artificial. Foram realizados testes “In Vivo”, em bezerros, para demonstrar a compatibilidade anatômica do TAH, assim como, comprovar suas características hemodinâmicas e sua estabilidade no controle das pressões fisiológicas. O equipamento funcionou sem qualquer falha elétrica ou mecânica. A situação hemodinâmica dos animais foi mantida estável, mantendo o débito cardíaco e as respectivas pressões em níveis fisiológicos. Os protótipos experimentais provaram ser confiáveis e eficazes, e ainda pequenos o bastante para serem implantados na cavidade torácica de pacientes humanos de médio porte. O posicionamento do TAH Eletro-Mecânico permite uma conexão

adequada com os vasos sanguíneos, causando muito pouca interferência nas funções pulmonares. Não foi observada qualquer influência do ciclo respiratório na pressão aórtica dos animais. Não houve necessidade de circuito eletrônico no controlador de TAH para compensar as mudanças na pré-carga provocadas pela frequência respiratória. Os resultados das autópsias demonstraram que, para cada animal, o fígado e ambos os rins não apresentaram qualquer anormalidade. Após os estudos, verificou-se que as conexões dos bordeletes de entrada e condutos de saída das câmaras de bombeamento estavam intactas. As porções suturadas estavam todas intactas. A biolização foi suficiente e não havia trombose nas câmara de bombeamento. Também não havia formação de trombo nas válvulas. Não foi detectado vazamento de sangue dentro do acionador da bomba.

A maioria dos componentes e sub-sistemas que compõem o TAH apresentam características que podem facilmente ser adaptadas a um Dispositivo de Assistência Ventricular (VAD). Esta nova tecnologia depende de estudo adicionais “In Vivo” animal para que em esteja disponível para avaliações clínicas ou aplicações em seres humanos.

15.2 Sugestões para Próximos Trabalhos

Sugere-se estudos para uma integração do TAH com os outros sub-sistemas em desenvolvimento, tais como: a câmara de complacência, o sistema de transmissão transcutâneo de energia, os módulos das baterias internas e externas e o conector subcutâneo de emergência e diagnóstico, para que o Sistema TAH seja totalmente implantável. Toda tecnologia já desenvolvida nestas áreas pode ser facilmente aplicada ao TAH.

Foi sugerido no capítulo anterior, e já está sendo colocado em prática, um aperfeiçoamento deste TAH visando a diminuição das suas dimensões para que ele possa ser utilizado como coração artificial auxiliar (ATAH). Testes em cadáveres demonstraram que este novo dispositivo pode ser implantado na cavidade torácica direita de pacientes com tamanho e peso normais, sem a retirada do coração natural. Testes preliminares “In Vitro” demonstraram que o ATAH pode fornecer um débito cardíaco de aproximadamente 6 L/min, com uma pré-carga de 20 mm Hg e uma pós-carga de 100 mm Hg.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA**

**Projeto, Protótipo e Testes “In Vitro” e
“In Vivo” de um Novo Modelo de
Coração Artificial Total (TAH) por Princípio
Eletro-Mecânico de Funcionamento
(Parte 2 – Referências, Anexos e Apêndices)**

**Autor: Aron José Pazin de Andrade
Orientador: Antônio Celso F. de Arruda**

**Curso: Engenharia Mecânica
Área de Concentração: Materiais e Processos**

Tese de doutorado apresentada à comissão de Pós Graduação da Faculdade de Engenharia Mecânica, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Campinas, 1998
S.P. - Brasil

Referências Bibliográficas

- ADAMSON R.J., KAHAN S.A., ZARINO A. Water content of different incised tissues in rabbits. *Surg Gynecol Obstet* 134:451, 1972.
- AFFELD K., SCHAMWEBER H., CLAUSSEN C. The use of computer graphics to find an optimal fit for a human total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29: 103-9, 1983.
- AFFELD K., ZARTNACK F., MOHNHAUPT R., BUCHERL E.S. New methods for the in vitro investigations of the flow patterns in artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:460-466, 1976.
- AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY. *Cardiac Rehabilitation Guideline*. U.S. Government Printing Office, URL, <http://text.nlm.nih.gov>. 1995.
- AKUTSU T., KOLFF W.J. Production of plastic valves and heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 4, 230, 1958.
- ANAI, H., WAKISAKA, Y., NAKATANI, N., TAENAKA, Y., TAKANO, H., HADANA, T. Relationship between pump speed design and hemolysis in an axial flow blood pump. *Artif. Organs*, 20(6):564-7, 1996.

- ANDRADE, A., BISCEGLI, J., SOUSA, J.E., OHASHI, Y., NOSE, Y. Flow visualization studies to improve the spiral pump design. *Artif. Organs*, 21(7):680-5, 1997.
- ANDRADE, A., DINKHUYSEN, J., BISCEGLI, J., SOUSA, J.E., OHASHI, Y., HEMMING, S., NOSE, Y. Characteristics of a blood pump combining the centrifugal and axial pumping principles: the "Spiral Pump". *Artif. Organs*, 20(6):605-12, 1996.
- ARABIA, F.A., SMITH, R.G., JAFFE, C., WILD, J.C., ROSE, D.S., NELSON, R.J., MCCLELLAN, D.M., ACUNA, G.A., EDLING, N.G., HARRINGTON, N.K., RABAKO, D.A., TSEN, A.C., ARZOUMAN, D.A., SETHI, G.K., COPELAND, J.G. Cost analysis of the Novacor left ventricular assist system as an outpatient bridge to heart transplantation. *ASAIO J.*, 45(5):M546-9, 1996.
- ARABIA, F.A., SMITH, R.G., ROSE, D.S., ARZOUMAN, D.A., SETHI, G.K., COPELAND, J.G. Success rate of long-term circulatory assist devices used currently for bridge to heart transplantation. *ASAIO J.*, 42(5):M542-6, 1996.
- BENSUSAN H. An investigation of the procedures of an enzymic hydrolysis of collagen. *Biochemistry* 8:4716, 1969.
- BLASS J., VERRIEST C., LEAU A., WEISS M. Monomeric glutaraldehyde as an effective cross-linking reagent for proteins. *J Am Leath Chem Assoc* 71:121, 1976.
- BORETOS J.W. Tissue pathology and physical stability of a polyether elastomer on three-year implantation. *J Biomed Mater Res* 6:473, 1972.
- BORETOS J.W., DETMER D.E., DONACHEY J.H. Segmented polyurethane: a polyether polymer, Two years experience. *J Biomed Mater Res* 8:97, 1974.

- BORGES, J.C.C. *Contribuição ao estudo de sistemas de controle de coração artificial implantável: coração artificial com elastâncias ventriculares controladas*”. Inst. Tecnol. Da Aeronáutica (ITA), São José dos Campos, SP. Tese de Mestrado, 1975.
- BRANDRUP J. *Polymer Handbook*, John Wiley and Sons, New York, p. M 229, 1975.
- BURNS G.L., OLSEN D.B. Thrombogenesis in contiguous with pumping chambers. *Ann N.Y. Acad Sci* 516:662, 1987.
- BURNS G.L., OLSEN D.B. Immune response changes with blood pump use in calves. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35:700, 1989.
- BUTLER K. Development of an implantable electrohydraulic left heart assist system. *NHLBI Report No. H01-HV-02911-3*, , May. 1983
- BUTLER K., THOMAS D., ANTAKI J., BOROVETZ H., GRIFFITH B., KAMENEVA M., KORMOS R., LITWAK P. Development of the Nimbus/Pittsburgh axial flow left ventricular assist system. *Artif. Organs*, 21(7):602-10, 1997.
- CHANG N., MATHES S.J. Comparison of the effect of bacterial inoculation on musculocutaneous and random pattern flaps. *Plast Reconst Surg* 70:1, 1982.
- CHIANG, B.Y., PANTALOS, G.M., BURNS, G.L., KHANWILKAR, P.S., EVERETT, S.D., MOHAMMAD, S.F., OLSEN, D.B. Oxygen metabolism in animal with total artificial hearts. *ASAIO J.*, 40(3):M510-3, 1994.
- CLARK J.W., PHILLIPS E., PETERSON R., LANDE A., ELLIS JR. Automatic control of a series-parallel mechanical circulatory assist system in severe uni-or bi-ventricular failure. *Ann Biomed Eng* 8:57, 1980.

CLEVELAND CLINIC FOUNDATION. Available space for a totally implantable cardiac prosthesis, COO-2208-3, *Annual Progress Report*. April 1973.

CLEVELAND CLINIC FOUNDATION. Available space for a totally implantable cardiac prosthesis, COO-2208-6, *Annual Progress Report*. April 1974.

CLEVELAND CLINIC FOUNDATION. Development and evaluation of cardiac prostheses. N01-HV-4-2960, *Annual Progress Report*, April 1978.

COLEMAN D.L., KING R.N., ANDRADE J.D. The foreign body reaction: A chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res* 8:199, 1974.

COLEMAN D.L. Mineralization of blood pump bladders. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 27:708, 1981.

CONROY T., ELLIOT M.J., PLATT P.N. Neutrophil function and cardiopulmonary bypass in humans. The effect of glucose and non-glucose containing bypass pump priming fluids. *Perfusion* 1: 103, 1986.

COOLLEY, D.A., LIOTTA, D., HALLMAN, G.L. Orthotopic cardiac prosthesis for 2nd stage cardiac replacement". *Am. J. Card.*, 24:723, 1969.

COPELAND, J.G., LEVINSON, M.M., SMITH, R. The total artificial heart as a bridge to transplantation: a report of two cases. *JAMA*, 256:2991-5, 1986.

CHRISTOFER, T.D., MCGREGOR, M.L., ROSENBERG, G., PEIERCE, W. The effect of valve type and drive line dP/dt on hemolysis in the pneumatic ventricular assist device. *Artif. Organs*, 18(6):454-60, 1994.

- CRUZ N.I., CANARIO Q.M. Muscle flaps in the management of vascular grafts in contaminated wounds: and experimental study in dogs. *Plast Reconst Surg* 82:480, 1988.
- DAMM, G., MIZUGUCHI, K., ABER, G., BACAK, J., AKKERMAN, J., BOZEMAN, R., SVEJKOVSKY, P., TAKANI, S., NOSÉ, Y., NOON, G.P., DEBAKEY, M.E. Axial flow ventricular assist device: system performance considerations. *Artif. Organs*, 18(1):44-8, 1994.
- DASSE K.A., POIRIER V.L., LESNIAK J., MYERS T., FRAZIER O.H. Clinical evaluation of TCI's pneumatic and electric HeartMate LVADs. *Cardiovascular Science and Technology: The Proceedings AAMI/NHLBI*, p. 179, 1992.
- DEBAKEY, M. A simple continuous flow blood transfusion instrument. *New Orleans Med. Surg. J.*, 87:386, 1934
- DENNIS, C. Historical background. *Assisted Circulation*, F. Unger (ed.), New York: Springer Verlag, p. 1-2, 1979.
- DEVRIE W., MAYS B., HASTINGS L., JOHNSON S., OSER A. Effect of drive system modification on hematology profiles of two permanent total artificial heart recipients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 15:15, 1986.
- DEVRIES W.C., ANDERSON J.L., JOYCE L.D., ANDERSON F.L., HAMMOND E.H., JARVIK R.K., KOLFF W.J. Clinical use of the total artificial heart. *N Eng J Med* 310:273, 1972.
- DEVRIES, W.C., ANDERSON, J.L., JOYCE, L.D., ANDERSON, F.L., HAMMOND, E.H., JARVIK, R.K., KOLFF, W.J. Clinical use of the total artificial heart". *N. Engl. J. Med.*, 310:273-8, 1984.

- EMOTO H., KAMBIC B.E., HARASAKI H., NOSÉ Y. In Vitro analysis of plasma protein diffusion in cross-linked gelatin coating used for blood pumps. *Amer Chem Soc: Polymeric Mat Sci and Engr* 59:665, 1988.
- EMOTO H., KAMBIC H., CHEN J.F., NOSÉ Y. Characterization of rehydrated gelatin gels. *Artif Organs* 15:29, 1991.
- EMOTO H., MURABAYASHI S., KAMBIC B.E., NOSÉ Y. Plasma protein and gelatin surface interactions. Kinetics of protein absorption. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33:606, 1987.
- EVERETT E.D., HIRSHMAN J.V. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine* 56:61, 1977.
- FARRAR D.J., HILL J.P., GRAY L.A. Heterotopic prosthetic ventricles as a bridge to transplantation: A multicenter study in twenty-nine patients. *N Eng J Med* 318:333, 1988.
- FIELDS A., HARASAKI H., SANDS D., NOSÉ Y. Infection in artificial blood pump implantation. *Trans Am Soc Artif Organs* 29:532, 1983.
- FRANK J., AFFELD K., BAER P., MANHAUPT A., ZARTNACK F., BUCHERL E.S. First experience with a mobile total artificial heart system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26:72-76, 1980.
- FREED P.S., WASFIE T., BAR-LEV A. Long-term percutaneous access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:230, 1985.
- FRIEDMAN M.L., KATZ K., HOWER E. Experimental endocarditis due to streptococcus vividaus; Biological factors in its development. *Arch intern Med* 61:95, 1983.

- FUJIMOTO L., SMITH W., BUTLER K., KIRALY R., MORIMOTO T., GOLDING L., MOISE J., NOSÉ Y. Preclinical evaluation of a completely implantable LVAS. In Nosé Y, Kjellastrand C, Ivanovich P (eds) *Progress in Artificial Organs* Cleveland, Ohio, ISAO Press, 417, 1986.
- FUJIMOTO L.K., JACOBS G., PRZBYSZ J., KOLLINS S., MEANEY T., SMITH W., KIRALY R., NOSÉ Y. Human thoracic anatomy based on computed tomography for development of a totally implantable left ventricular assist system. *Artif Organs* 8:436-44, 1984(a).
- FUJIMOTO L.K., SMITH W., BUTLER K., KIRALY R., MORIOMOTO T., HARASAKI H., MOISE J., NOSÉ Y. An LVAS with practical clinical features. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:124-8, 1984(b).
- FUJIMOTO L.K., SMITH W.A., JACOBS G., PAZIRANDEH P., KRAMER J., KIRAIY R., GOLDING L., MATSUSHITA S., NOSÉ Y. Anatomical considerations in the design of a long-term implantable human left ventricle assist system. *Artif Organs* 9:361-374, 1985.
- GERNES D., BERNHARD W., POIRIER V., CLAY W., SHERMAN C., BURKE D. Development of an implantable integrated electrically powered left heart assist system, *NHLBI Annual Report* N01-HV-02914-3, June 1983.
- GIBBON, J.H. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.*, 37,171, 1954.
- GRAHAM T.R., DASSE K., COUNBE A. Evaluation of textured biomaterial surfaces during clinical use of an implantable left ventricular assist device. *Artificial Organs* 14:135, 1990.
- GRIFFITH B.P., KOMOS R.L., HARDESTY R.L. The artificial heart infection related Morbidity and its effect on transplantation. *Am Thorac Surg* 45:409, 1988.

GRISTINA A.G. Biomaterial centered infection: Microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 237:1588, 1987.

GRISTINA A.G., DOBBINS J.J., GIARNMARA B. Biomaterial catered sepsis and the total artificial heart, microbial adhesion vs. tissue integration. *JAMA* 259:870, 1988.

GUYTON A.C. *Textbook of Medical Physiology*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976, p. 532.

HAGNESS, J.R., VAN ANTWERP M. *The artificial heart: prototypes, policies and patients by the committee to evaluate the artificial heart program of NHLBI*, Institute of Medicine Eds., Washington, D.C., National Academy Press, Oct. 1991.

HARASAKI H., KAMBIC H., WHALEN R., MURRAY J., SNOW J., MURABAYASHI S., HILLEGASS D., OZAWA K., KIRALY R., NOSÉ Y. Comparative study of flocked vs. biolized surface for long-term assist pumps. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26:470-474, 1980.

HARASAKI H., KIRALY R., MURABAYASHI S., PEOPY M., FIELDS A., KAMBIC H., HIREGASS D., NOSÉ Y. Cross-linked gelatin as a blood contacting surface. *Artif Organs* 3: 216-221, 1979.

HARASAKI H., KIRALY R., JACOBS G., SNOW J., NOSÉ Y. Bovine aortic valve and human dura mater valve. A comparative study in artificial hearts in calves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:125, 1980.

HARASAKI H., KIRALY R., NOSÉ Y. Three mechanisms of calcification in tissue valves: Chapter in *Biological and bioprosthetic valves*. Bodnar E, Yacoum MH eds., New York: York Publications, p. 433, 1986.

- HARASAKI H. Thromboembolism associated with blood pumps. *Presented at the 1986 Devices and Technology Branch Contractors Meeting, Bethesda, December 10, 1986.*
- HARASAKI H., MCMAHON J.T., NOSÉ Y. Pathogenesis of valve calcification, comparison of tissue valves. In: Rubin RP, Weiss, GB, Putney JW, eds. *Calcium in Biological Systems*, New York: Plenum Publishing Co, 669-75, 1985.
- HARASAKI R., MCMAHON J., RICHARDS T., GOLDCAMP J., KIRALY R., NOSÉ Y. Calcification in cardiovascular implants: degraded cell related phenomenon. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:489-494, 1985.
- HARASAKI H., SNOW J., WHALEN R., KRALIK M., KIRALY R., NOSÉ Y. Tissue reaction to moving Implant. Effect of smooth and rough surfaces. *Transactions of the 11 th annual meeting of the Society for Biomaterials* 8:78, 1985.
- HARASAKI H., TAKATANI S., SUWA S., JACOBS G., SNOW J., KIMLY R., NOSÉ Y. Hemodynamic regulation in total artificial heart recipients. *Artif Organs* 5:38-45, 1981(a).
- HARASAKI H., TAKATANI S., VALDES F., TOMITA K., JACOBS G., KAMBIC H., KIMLY R., NOSÉ Y. Hemodynamic comparison in two different TAH systems. *Artif Organs* 5:416-22, 1981(b).
- HARVATH L., AMIRAULT H.J., ANDERSEN B.R. Chemiluminescence of human and canine polymorphonuclear leukocytes in the absence of phagocytosis. *J Clin Invest* 61:1145, 1978.
- HENNING E. The artificial heart program in Berlin - technical aspects. In: Unger F,(ed.) *Assisted Circulation*. Berlin, pp 229-253, 1984.
- HENSON P.M., GINSBERG M.H. Immunological reactions of platelets. In: Gordon JL, (ed.) *Platelets in Biology and Pathology*, Vol. 2 Amsterdam: Elsevier/North Holland 265,1981.

- HILL J.D., FARRA D.J. The thoratec VAD system: patient selection and clinical results in bridging to transplantation. *Mechanical Circulatory Support*. Lewis T., Graham T.R. (eds), Edward Arnold, London, p.169-75, 1995.
- HUGLI T.E. Structure and function of the anaphylatoxins. *Springer Sernin Immunopathol* 7:193, 1984.
- IMAI Y., TAJIMA K., NOSÉ Y. Biolized materials for cardiovascular prostheses. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 17:6, 1971.
- IMAI Y., VON BALLY K., NOSÉ Y. New elastic materials for the artificial haft. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 16:17, 1970.
- JACOBS G., AGISHI T., ECKER R., MEANEY T., KIRALY R., NOSÉ Y. Human thoracic anatomy relevant to implantable artificial hearts. *Artif Organs* 2:64-82, 1978.
- JACOBS G., AGISHI T., KIRALY R., NOSÉ Y. Definition of the spatial constraints of the human thorax for implanting an artificial heart. *Med Instrum* 8:138, 1974(a).
- JACOBS G., AGISHI T., KIRALY R., NOSÉ Y. Human chest dimensions relative to cardiac replacement. *Proceedings of 27th ACEMB* 16:46, 1974(c).
- JACOBS G., AGISHI T., URZUA J., KIRALY R., NOSÉ Y. Human chest dimensions for artificial heart design. *Am Soc Artif Intern Organs* 3:33, 1974(b).
- JACOBS G., KIRALY R., NOSÉ Y. Human thoracic anatomy relevant to implantable artificial heart. *ERDA Report COO-2208-9*, October 1976.

- JACOBS G., YOZU R., SHIMOMITSU T., STACY G., WATANABE T., SANDS D., MORIMOTO T., HARASAKI H., NOSÉ Y. "Pass-through" and "inertia" contribution to left-right flow difference (LRFD) in the recipients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:186-192, 1985.
- JARVIK R.K., DEVRIES W.C., SEMB B.K.H. Surgical positioning of the Jarvik-7 artificial heart. *J Heart Transplant* 5:184, 1986.
- JARVIK R.K., KESSLER T.R., MCGILL L.D., OLSEN D.B., DEVRIES W.C., DENERIS I., BLAYLOCK J.T., KOLFF W.J. Determinants of pannus formation in long-surviving artificial heart calves, and its prevention. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 27:90, 1981.
- JKUYA T., SASAKI T., AIZAWA T., SHIONO M., GLUECK J., SMITH C.P., FELDMAN L., SAKUMA I., SEKELA M.E., NODA T., TAKATANI S., NOON G., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Development of an atraumatic small centrifugal pump for second generation cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 16:599-606, 1992.
- JOYCE L.D., KISER J.C., EALES F., KING R.M., TONINATO C.J., HANSEN J. Experience with the Sarns centrifugal pump as a ventricular assist device. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 36:M619-23, 1990.
- KAMBIC H., PICHA G., KIRALY R., KOSHINO T., NOSÉ Y. Application of aldehyde treatments to cardiovascular devices. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:664, 1976.
- KAMBIC H., BARENBERG S., HARASAKI H., GIBBONS D., KIRALY R., NOSÉ Y. Glutaraldehyde-protein complexes as blood compatible coatings. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24:426, 1978.
- KAMBIC H., MURABAYASHI S., HARASAKI H., NOSÉ Y. Characterization of protein coating for functional cardiac prosthesis. *Artif Organs* 5 (Suppl) 526, 1981.

- KAMBIC H., MURABAYASHI S., HARASAKI H., SUWA S., PIPOY M., HAYASHI K., HILLEGASS D., KIRALY R., NOSÉ Y. Composite polymeric materials: Evaluation of crossed gel protein surface. *Artif Organs* Vol 3 (Suppl) 203, 1979.
- KAWAHITO, K., BENKOWSKI, R., OHTSUBO, S., NOON, G.P., NOSÉ, Y., DEBAKEY, M.E. Improved flow straighteners reduce thrombus in the NASA/DeBakey axial flow ventricular assist device. *Artif. Organs*, 21(4):339-43, 1997.
- KAYE M.P. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Tenth Official Report - 1993. *J. Heart Lung Transplant*, 4:541-8, 1993.
- KHANWILKAR P., OLSEN D.B., HANSEN A.C. Development of an electrohydraulic total artificial heart. *Cardiovascular Science and Technology: The proceedings*, p. 175, AAMI/NHLBI 1992.
- KIJIMA T., OSHIYAMA H., HORIUSHI K., NOGAWA A., HAMASAKI H., AMANO N., NOJIRI C., FUKASAWA A., AKUTZU T. A straight path centrifugal blood pump concept in the Capiiox centrifugal pump. *Artif. Organs*, 17:593-8, 1993.
- KILLEN D.A., PIEHLER J.M., BORKON A.M., REED W.A. Bio-Medicus ventricular assist device for salvage of cardiac surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 52:230-5, 1991.
- KIRALY R., JACOBS G., URZUA J., NOSÉ Y. Performance analysis of pneumatically driven blood pumps. *Annals Biomed Eng* 4:6, 1976.
- KIRALY R., MURABAYASHI S., PEPOY M., FIELD A., KAMBIC H., HILLEGASS D., NOSÉ Y. Cross-linked gelatin as a blood contacting surface. *Artif Organs* 3:216, 1979.

- KIRALY R.J., ANCONTI R., HILLEGASS D., HARASAKI R., NOSÉ Y. High flex life rubber for blood pump diaphragm. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:127, 1977.
- KITAMURA T, SPIEGELBERG A, FRANK J, MONHAUPT A, AFFELD K. A control and estimation technique for the portable total artificial heart driver. Technical developments for the artificial heart. *Second World Symposium on Artificial Heart*, Berlin, pp 33-54, 1984.
- KOFFSKY, R.M., LITWAK, R.S., MITCHELL, B.L., JURADO, B.A. A simple heart assist device for use after intracardiac surgery: development, deployment and clinical experience. *Artif. Organs*, 2:257-62, 1978.
- KOLFF J., DEEB M.A., CAVAROCCHI N.C., LIEBERMAN J.B., OLSEN D.B., ROBBINS P.S. The artificial heart in human subjects. *J Thorac Cardiovas Surg* 87:825-31, 1984.
- KOLFF W.J. Artificial organs - forty years and beyond. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29:6, 1983.
- KUNG R., YU L.S., OCHS B., FRAZIER O.H. Development of electrohydraulic total artificial heart. *Cardiovascular Science and Technology: The proceedings*, p. 177, AAMI/NHLBI 1991.
- KURIN C.M., DOBBINS J.J., MELO J.C. Infectious complications in for long-term recipients of the Jarvik 7 artificial heart. *JAMA* 259:860, 1988.
- KUSSEROW B.K., LARROW R.W., NICHOLS J.E. Decreased reticuloendothelial phagocytic function following prolonged in vivo blood pumping; Preliminary observation. *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* 21:388, 1975.

- KWAN-GETT C.S., OROS R., NOSÉ Y. Detection of thrombogenic areas in artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 13: 313, 1967.
- LAL J., STANDSTROM P.H. Sulfur vulcanized interpolymers U.S. patent 3.933.769 Jan. 20, 1976.
- LEGALLOIS, C.J.J. Experiences sur les principes de vie. "*Experiences on the principles of life*". Philadelphia, Thomas, 1812.
- LEVERETT LB, HELLUMS JD, ALFERY CP, LYNCH EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 12:257-273Y, 1972.
- LEYH P.C.J., BARSELAAR M.M., ZWET T.H.L. Kinetics of phagocytosis of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by human granulocytes. *Immunology* 37:453, 1979.
- LICK S., COPELAND J.G., SMITH R.G. Use of the symbion biventricular assist device in bridging to transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 55:283-7, 1993.
- LIOI A.P., NIELSEN S.D., OLSEN D.B. Are the Jarvik artificial ventricles limited by inflow resistance. *Artif. Organs*, 5:118-24, 1981.
- LIOTTA D., HALL C.W., WALTER S.H. Prolonged assisted circulation during and after cardiac and aortic surgery. Prolonged partial left ventricular bypass by means of an intra-corporeal circulation". *Am. J. Card.*, 12:399, 1963.
- LYNCH M.F., PETERSON D., BAKER V. Centrifugal blood pumping for open heart surgery. *Minnesota Medicine*, 9:536-7, 1978.

- MANHAUPT A., OH TK, AFFELD K, RENNING E, BUCHERL ES. A design procedure for the TAH-controller and its in vivo verification (Experimental part). *ISAO/IFAC Abstract, Artif Organs* 4(2):145, 1980.
- MASSIELLO A., KIRALY R., BUTLER K. Development progress on the E4T completely implantable total artificial heart. *Cardiovascular Science and Technology: The proceedings*, p. 177, AAMI/NHLBI 1992.
- MATSUMURA N., NISHIJIMA H., KOJIMA S., HASHIMOTO F., MINAMI M., YASUDA H. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation* 68(2):360-367, 1983.
- MCGEE M.G., MYERS T.J., ABOU-AWDI N., DASSE K.A., RADOVANCEVIC B., LONQUIST J.L., DUNCAN J.M., FRAZIER O.H. Extended support with a left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. *ASAIO Trans* 37:M425-6, 1991.
- MCINNIS B.C., WANG J.C., GOODWIN C.C. Adaptive control systems for the artificial heart. *Technical Report*, Department of Electrical Engineering, University of Houston, 1982.
- MOISE J, NOSÉ Y. Development of an implantable electrohydraulic left heart assist system. *NHLBI Annual Report*, 1982.
- MOISE J., NOSÉ Y., KIRALY R., FUJIMOTO L., SMITH B., BUTLER K. Development of an electrohydraulic left heart assist system. *Devices and Technology Branch Contractors Meeting Program*, Abstracts 81, 1983.
- MOLLER D., HENNING E., BUCHERL E., POPOVIC D., THIELE G. Non linear parametric circulation model for artificial heart control. In: *Progress in Artificial Organs*. Cleveland: Int Soc Artif Organs, Vol 2, pp 888-894, 1984.

- MUELLER J. Development of the totally implantable electromechanical heart controller. Tese de Mestrado, *University of Rostock, Germany*, 1996.
- MURABAYASHI S., KAMBIC H., NOSÉ Y. Clinical benefits and needs attributed to biomaterial: contemporary biomaterials. *Material and host response, clinical applications, new technologies and legal aspects*. eds: Boretos JW, Eden M. Hoyers Pub, Park Ridge, N.J. pp. 232, 1984.
- MURABAYASHI S., NOSÉ Y. Biocompatibility: Bioengineering aspects. *Artificial Organs* 10:114, 1986.
- MURAKAMI T., OZAWA K., HARASAKI H., JACOBS G., KIMLY R., NOSÉ Y. Transient and permanent problems associated with the total artificial heart implantation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 25:239, 1979.
- MUSSIVAND T., NAVARRO R., CHEN J., BRAUN J., HARASAKI H., KIRALY R., BATUR C., MCMILLIN C., NOSÉ Y. Flow visualization in an artificial heart using diffuse and planar laser lighting. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34:317-321, 1988.
- NAKAZAWA, T., TAYAMA, E., TAKAMI, Y., GLUECK, J., NOSÉ, Y. In Vitro thrombogenesis study in the Gyro C1E3 for vibration assessment. *Artif. Organs*, 21(7):714-9, 1997.
- NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Final Mortality Statistics. *DDHS Pub.* N0(PHS) 80-1120, n 6, suppl.2, 1984.
- NISHIDA H., YAMAKI F., NAKATANI H., ENDO M., KOYANAGI H., OSHIYAMA H., HORIUCHI K., KIJIMA T., NOJIRI C., FUKASAWA H., AKUTSU T. Development of the Terumo Capiiox centrifugal pump and its clinical application to open heart surgery: a comparative study with the roller pump". *Artif. Organs*, 17(5):323-7, 1993.

NOON G., KANE L.E., FELDMAN L., PETERSON J.A., DEBAKEY M.E. Reduction of blood trauma in roller pumps for long-term perfusion. *World J Surg* 9:65-71, 1985.

NOSÉ Y, AND LEVINE S (eds.) *Cardiac Engineering* New York, John Wiley and Sons, 299, 1970.

NOSÉ Y., KIRALY R.M., OZAWA K., SUKALAC R., PIZYBYZ J., MURAKAMI T., SNOW J., HARASAKI H., JACOBS G., MURABAYASHI S., GOLDING L., HILLEGASS D., CASTLE C. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Report to NHLBI*, N01-HV-4-2960-5, p. 75-103, April 1979.

NOSÉ Y. Artificial heart inside the chest: past, present and future. *EEE international Convention Record*. Part 12, pp 11-19, 1965(b).

NOSÉ Y. Blood clotting problems in the artificial heart devices. *J Biomed Mater Res* 1:151, 1967(b).

NOSÉ Y. Is a pulsatile cardiac prosthesis a dying dinosaur? *Artificial Organs*. 16(5)1-3, 1992

NOSÉ Y. Is a totally implantable artificial heart realistic? *Artif Organs* 16(1)19-42, 1992.

NOSÉ Y., KIRALY R.J., JACOBS L., GOLDING H., HARASAKI K., HAYASHI K., MURAKAMI T., OZAWA K., PRZYBYSZ J., SNOW J., SUKALAC R. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report NHLBI* No. 1-HV-4-2960, 1975.

NOSÉ Y. Micromotor roller pump for the purpose artificial organs. *Sogoigaku* 18:169, 1961.

NOSÉ Y. My life with the National Institute of Health Artificial Heart Program. The Thirteenth Hastings Lecture. *Artif Organs* 14(13): 174-90, 1990.

- NOSÉ Y. Physiological plug or artificial sphincter. An attempt to reconstruct the anus with plastics. *J Jpn Med Instruments* 31:44, 1961.
- NOSÉ Y., CROSBY M., WOODWARD K., KWAN-GETT C., HINO K., KOLFF W. Respect the integrity of the large veins and Starling's law. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 13:273-279, 1967(a).
- NOSÉ Y., HARASAKI H. Total artificial heart. *Jpn J Artif Organs* 10:702, 1981.
- NOSÉ Y., IMAI Y., TAJIMA K., OGAWA H., KLAIN M., VON BALLY K., EFFLER D.B. Cardiac prosthesis utilizing biological material. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 62:714, 1971(b).
- NOSÉ Y., KIRALY R., JACOBS G., ARANCIBIA C., NAKIRI K., PICHA G., KAMBIC H., MORINAGA N., MITAMURA Y., WASHIZU T. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) N01-HV-4-2960-1*, May 1975.
- NOSÉ Y., KIRALY R., JACOBS G., GOLDING L., HARASAKI H., HAYASHI K., MURAKAMI T., OZAWA K., PRZYBYSZ J., SNOW J., SUKALAC R. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report to National Heart, Lung and Blood Institute.*, June 1978
- NOSÉ Y., KIRALY R., JACOBS G., KOSHINO I., MORINAGA N., KASAI S., WASHIZU T., MITAMURA Y., NAKIRI K., SUKALAC R., KAMBIC H., SNOW J., GIBBONS D., SUDILOVSKY O., PICHA G., HELMUS M. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report N01-HV-42960-2*, March 1976.

- NOSÉ Y., KIRALY R., JACOBS G., TSUSHIMA N., WASHIZU T., HAYASHI H., MORINAGA N., SNOW J., SUKALAC R. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report* N01-HV-4-2960-3, May 1977.
- NOSÉ Y., KIRALY R., OZAWA K., SUKALAC R., PRZYBYSZ J., MURAKAMI T., SNOW J., HARASAKI H., JACOBS G., MURABAYASHI S., GOLDING L., HILLEGASS D., CASTLE C. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report* N01-HV-4-2960-5, April 1979.
- NOSÉ Y., KIRALY R., OZAWA K., SUKALAC R., SNOW J., HARASAKI H., JACOBS G., MURABAYASHI S., GOLDING L., HILLEGASS D., CASTLE C. Development and evaluation of cardiac prostheses. *Annual Report* N01-HV-4-2960-6, December 1980.
- NOSÉ Y., KOLFF W.J. The intracorporeal mechanical heart. *Vascular Diseases* 3:25, 1966(a).
- NOSÉ Y., KWAN-GETT C.S., HINO K., KOLFF W.J., EFFLER D.B. Clot formation inside the artificial heart device. *Thoracic and Cardiovas Surg* 54:697, 1967(c).
- NOSÉ Y., PHILIPS P., KOLFF W.J. Problems with materials used in the intrathoracic artificial heart. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 146; 271, 1968.
- NOSÉ Y., SARIN C.L., KLAIN M., LEITZ K.H., TESNY T.I., PHILLIPS P.M., ROSE F.L., KOLFF W.J. Elimination of some problems encountered in total replacement of the heart with an intrathoracic mechanical pump: venous return. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 12:301-9, 1966(b).
- NOSÉ Y., SCHAMAUN M., KANTROWITZ A. Experimental use of an electronically controlled prosthesis as an a left ventricle. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 9:269, 1963.

- NOSÉ Y., TAJIMA K., IMAI Y., KLAIN M., MRAVA G., SCHRIBER K., URBANEK K., OGAWA H. Artificial heart constructed with biological material. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 17:482, 1971(a).
- NOSÉ Y., TOPAZ S., SEN GUPTA A., TRETBAR L.L., KOLFF W.J. Artificial heart inside the pericardial sac in calves. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 11:255-62, 1965(a).
- NOSÉ Y., TRETBAR L.L., SENGUPTA A., TOPAZ S.R., KOLFF W.J., EFFLER D.B. An artificial heart inside the chest. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 50:792-799, 1965(c).
- NOSÉ Y., URZUA J., ARANCIBIA C., KIRALY R. DESIGN AND EVALUATION OF A TOTAL ARTIFICIAL HEART. REPORT NIH 69-2184, July 1973.
- OEVEREN W., DANKER J., BOONSTRA P.W. Airborne contamination during cardiopulmonary bypass: the role of cardiotomy suction. *Ann Thorac Surg* 40:139, 1985.
- OEVEREN W., DANKERT J., WILDEVUUR C.R.H. Bubble oxygenation and cardiotomy suction impair the host defense mechanisms during cardiopulmonary bypass. A study in dogs. *Ann Thorac Surg* 44:523, 1987.
- OEVEREN W., DANKERT J., WILDEVUUR W. Prophylactic antibiotic treatment prevents infection after cardiopulmonary bypass: a study in dogs. *Ann Thorac Surg* 43:544-549, 1987.
- OEVEREN W., WILDEVUUR C.R.H., KAZATCHLDNE M.D. Biocompatibility of extracorporeal circuits in heart surgery. *Transfus Sci* 11:5, 1990.
- OHASHI, Y., ANDRADE, A., MULLER, J., NOSÉ, Y. The effect of respiration on the performance of the total artificial heart. *Artif. Organs*, 21(10):1121-25, 1997.

- OKAMOTO E., MITAMURA Y., MIKAMI T. Development of a totally implantable electric assist pump system. In: Akutsu T (ed) *Artificial Heart 3*, Springer-Verlag, Tokyo, pp. 197-203, 1991.
- OLSEN D., BUTLER M., MORGAN D., NEWMAN R. Factors influencing right-left ventricle filling volumes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs Abstracts* Vol 15, page 10, 1986.
- OLSEN D.B. Evolution of an idea-funding, research, results to clinical application. Presented at the *2nd Annual Session of the Academy of Surgical Research*, Clemson, November 1, 1986.
- ORIME Y., TAKATANI S., SHIONO M., SASAKI T., MINATO N., OHARA Y., DAMM G., NOON G., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Versatile one-piece total artificial heart for bridge to transplantation or permanent heart replacement. *Artif Organs* 16:607-613, 1992.
- ORIME Y., TAKATANI S., SASAKI T., AIZAWA T., OHARA Y., NAITO K., GLUECK J., NOON G.P., NOSÉ, Y., DEBAKEY, M.E. "Cardiopulmonary Bypass with Nikkiso and BioMedicus Centrifugal Pump". *Artif. Organs*, 18(1):11-6, 1994.
- ORIME Y., TAKATANI S., TASAI, K., OHARA, Y., NAITO, K., MISUGUCHI, K., MAKINOCHI, K., MATSUDA, Y., SHIMONO, T., GLUECK, J., NOON, G.P., NOSÉ, Y. "In Vitro and In Vivo Validation Tests for Total Artificial Heart". *Artif. Organs*, 18(1):54-72, 1994.
- PAPING R., WEBSTER L.R., STANLEY T.H.: White blood cell phagocytosis after artificial implantation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24:578, 1978.
- PENNINGTON D.G. Circulatory support at the turn of the decade; A clinicians view. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 36:M126, 1990.

- PENNINGTON, D.G., TEEDY, J.E., SWARTZ, M.T. Univentricular versus biventricular assist device support. *J. Heart Lung Transplant*, 10:228-63, 1991.
- PETERS, J.L., MCRAE, J.C., FUKUMASU, H., FUMIO, I., KOLFF, W.J. Transapical left ventricular bypass: a method for partial or total circulatory support. *Artif. Organs*, 2:263-7, 1978.
- PHILLIPS W.M., PIERCE W.S., ROSENBERG G. The use of segmented polymethane in ventricular assist devices and artificial hearts. In: Szycher M, and Robinson WI. (eds.) *Synthetic biomedical polymers: concepts and applications*, Technomic Publishing Co., Westport, CT, p. 39, 1980.
- PIERCE W.S., LANDIS D., O'BANNON W., DONACHY J.H., WHITE R., PHILLIPS W., BRIGHTON J.A. Automatic control of the artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:347, 1976.
- PIERCE WS. Polymers in biomedical devices: materials for artificial hearts and circulatory assist devices. In Kronenthal RL, Ozer Z, and Martine E. (eds.). *Polymers in medicine and surgery*, Plenum Publishing Co., New York, 1975.
- PIERCE, W.S., PARR, G.V.S., MYERS, J.L., PAE, W.E., BULL, A.P., WALDHAUSEN, J.A. Ventricular assist pumping in patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *N. Engl. J. Med.*, 305:1606-10, 1981.
- POIRIER V.L. Energy transmission to drive artificial hearts inside the chest. In: Akutsu T (ed). *Artificial Heart I*, Springer-Verlag, Tokyo, pp. 63-70, 1986.
- PORTNER P.M. The Novacor heart assist system; Development, testing and initial clinical evaluation artificial heart 2. Akutsu T. eds; *Springer Verlag Tokyo* p.89, 1988.

- PORTNER P.M., OYER J.P., PENNINGTON D.G. Implantable electrical left ventricular assist system; Bridge to transplantation and the future. *Ann Thorac Surg* 47:142, 1989.
- PORTNER, P.M., JASSAWALLA, J.S., OYER, P.E. The Novacor left ventricle assist system. *Mechanical Circulatory Support*, Lewis, T. e Graham, T.r. eds, London, Edward Arnold, p.217-24, 1995.
- PRZYBYSZ J., JACOBS G., KOLLINS S., MEANEY T., NOSÉ Y. Human anatomical parameters pertinent to the clinical left ventricular assist device (LVAD) design and implantation. *Proceedings of 31st ACEMB* 20:197, 1978.
- RAWSON R.C. Thermoregulation response to intraabdominal heating of sheep. *Science*, 919, 1967.
- RIGDON, R.H. Plastics and inflammation: An in vivo experimental study. *J Biomed Mater Res* 8:97, 1974.
- RINTOUL, T.C., BUTLER, K.C., THOMAS, D.C., CARRIKER, J.W., MAHER, T.R., KIRALY, R.J., MASSIELLO, A., HIMLEY, S.C., CHEN, JF., FUKAMASHI, K., HARASAKI, H., SAVAGE, R., McCARTHY, P.M. Continuing development of the Cleveland Clinic-Nimbus total artificial heart. *ASAIO J.*, 39(3):M168-71, 1993.
- ROSENBERG G., PIERCE W., LANDIS D., SNYDER A., RICHENBACHER W., WEISS W., FELDER G. Progress in the development of the Pennsylvania State University motor-driven heart. In: Unger F, ed. *Assisted Circulation*, Berlin, pp 270-285, 1984.
- ROYSTON D., MINTY B.D., HIGENBOTTAM T.W. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *Ann Thorac Surg* 40:139, 1985.

- SALLAM A.M., HWANG N.H.C. Human red blood cell hemolysis in a turbulent shear flow: Contribution of Reynold's shear stress. *Biorheology* 21:783-797, 1984.
- SARNOFF S.J., BERLUND E. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves. *Circulation*, 9:706, 1954.
- SASAKI T., TAKATANI S., SHIONO M., SAKUMA I., GLUECK J., NOON G., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Development of totally implantable electromechanical artificial heart systems: Baylor ventricular assist system. *Artif Organs* 16:407-413, 1992
- SASAKI T., JIKUYA T., AIZAWA T., SHIONO M., SAKUMA I., TAKATANI S., GLUECK J., NOON G., NOSÉ Y., DeBakey M.E. A compact centrifugal pump for cardiovascular bypass. *Artif Organs* 16:592-598, 1992.
- SASAKI T., TAKATANI S., SHIONO M., SAKUMA I., NOON G.P., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. A biolized compact, low noise, high performance implantable electromechanical ventricular assist system (VAS). *ASAIO Trans*, 37(3):M249-251, 1991.
- SASAKI T., TAKATANI S., SHIONO M., SEKELA M.E., NOON G.P., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E.. Development of a compact totally implantable electromechanically driven ventricular assist system. *Cardiovascular Science and Technology: Basic and Applied III*, Norman J (ed.), Boston, Oxymormon Press, 357, 1990-1991.
- SCHIMA H., MULLER M.R., PAPANTONIS D., SCHLUSCHE C., HUBER L., SCHMIDT C., TRUBEL W., THOMA H., LOSERT U., WOLNER E. Minimization of Hemolysis in Centrifugal Blood Pumps: Influence of Different Geometries. *The Intern. J. of Artif. Organs*, 16(7):521-9, 1993.
- SEQUIN J.R., LOISANCE D.Y. Omental transposition for closure of median sternotomy following severe mediastinal and vascular infection. *Chest* 88:684, 1985.

SHAH A.H., SHIONO M., JIKUYA T., TAKATANI S., SEKELA M.E., NOON G.P., YOUNG J.B., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Designing parameters for totally implantable total artificial heart. *Cardiovascular Science and Technology: Basic and Applied II*, Norman J (ed.), Boston, Oxyormon Press, 340, 1990-91.

SHAH A.S., SHIONO M., JIKUYA T., TAKATANI S., SEKELA M.E., NOON G.P., YOUNG Y.B., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Intraoperative determination of mediastinal constraints for a total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 37:76, 1991.

SHERMAN C. Research and development system for transmitting energy through initial skin. *Annual Report*, NHLBI NO. 1-HV-0-2903-03, July 1983.

SHERMAN C., DALY B.D.T., CLAY W. In vivo evaluation of a transcutaneous energy transmission system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:143, 1984.

SHERMAN C., DALY T., CLAY W., DASSE K., HANDRAHAN J., HAUDENSCHILD. In vivo evaluation of a transcutaneous energy transmission system. *Trans Am Soc Artif Organs* 30:143, 1984.

SHIMOMITSU T., YOZU R., WATANABE T., JACOBS G., HARASAKI H., MORIMOTO T., STACY G., GOLDCAMP J., NOSÉ Y. Anaerobic threshold for the evaluation of various total artificial heart (TAH) control modes. In: Nosé Y, Kjellstrand C, Ivanovich P (eds.), *Progress in artificial organs*, 1985, Cleveland, ISAO Press, p. 359, 1986.

SHIONO M., SHAH A., SASAKI T., TAKATANI S., SEKELA M.E., NOON G.P., YOUNG J.B., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Anatomical fitting studies for development of one piece total artificial heart. *J ASAIO*. 37(3):M254-5, 1991.

SILVA J J.R., HOEKSEMA H., FEKETY F.R. Transient defects in phagocytic functions during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 67:175, 1974.

SMITH W., KANEKO S., SNOW J., MATSUSHITA S., SATO N., HARASAKI H., KIRALY R., HILLEGASS D., MCMILLIN C., NOSÉ Y. *Volume stability of the gas filled intrathoracic compliance chamber.* In: Nosé Y, Kjellstrand C, Ivanovich P (eds.), Cleveland, ISAO Press, p. 541, 1986.

SNOW J., HARASAKI H., KIRALY R., WHALEN R., NOSÉ Y. Feasibility of thoracic compliance chambers for pulsatile blood pumps. *Artif Organs* 3:299-305, 1979.

SNOW J., HARASAKI H., KASIK J., WHALEN R., KIRALY R., NOSÉ Y. Promising results with a new textured surface intrathoracic variable volume device for LVAS. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 27:485, 1981.

SNOW J., OZAWA K., SUKALAC R., KIRALY R., NOSÉ Y. Initial results with three different electrically driven left ventricular assist systems (LVAS). *Trans Am Soc Art Intern Organs* 27:582, 1981.

SNYDER A.J., ROSENBERG G., WEISS W., PIERCE W.S. Progress in development of a completely implanted total artificial heart system. *Cardiovascular Science and Technology: The proceedings*, p. 178, AAMI/NHLBI 1992.

SNYDER E.L., BARASH P.G., MOSHER D.F. Plasma fibronectin level and clinical status in cardiac patients. *J Lab Clin Med* 102:881, 1983.

STACY G., JACOBS G., YOZU R., SHIMOMITSU T., WATANABE T., SMITH W., NAVARRO R., NOSÉ Y. A mathematical model to predict the optimal control mode for a pusher-plate total artificial heart (TAH). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 216-233, 1985.

- STELZER G.T., WARD R.A., WELLHAUSEN K.R. Alterations in select immunologic parameters following total artificial heart implantation. *Artif Organs* 11:52, 1987.
- STOHR R., HORCHER E., LOSERT U., THOMA H., WOLNER E. Automatic control of pneumatically driven artificial hearts. In: *Progress in Artificial Organs*. Cleveland: Int Soc Artif Organs Press, Vol 1, pp 184-188, 1984.
- STOSSEL T.P. Phagocytosis. *N Engl J Med* 290:717, 1974.
- SUGITA Y., GOLDING L.R., JACOBS G., HARASAKI H., NOSÉ Y. Comparison of osmotic and body fluid balance in chronic nonpulsatile biventricular bypass (NPBVB) and total artificial heart (TAH) experiments. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:148, 1984.
- TAKAMI, Y., NAKAZAWA, T., MAKINOUCI, K., GLUECK, J., BENKOWSKI, R., NOSÉ, Y. Effect of surface roughness on hemolysis in a centrifugal blood pump. *ASAIO J.*, 42(5):M858-62, 1996.
- TAKAOKA T., GOLDCAMP J.B., AB Y., MATSUGANE T., BLASUTIG E., SMITH J.W., MALCHESKY P.S., NOSÉ Y. Biocompatibility of membrane plasma separation. *Trans Am Soc Artif intern Organs* 30:347, 1984.
- TAKAOKA T., MALCHESKY P., NOSÉ Y. The influence of heparin and citrate on complement activation in plasma exchange. In: *Proceedings of the Fifth World Congress of ISAO* 1059, 1985.
- TAKATANI S., SHIONO M., SASAKI T., GLUECK J., NOON G., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Development of a totally implantable electromechanical total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 37:M254-255, 1991.

- TAKATANI S., SHIONO M., SASAKI T., GLUECK J., NOON G., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Development of totally implantable electromechanical total artificial heart: Baylor TAH. *Artif Organs* 16:398-406, 1992.
- TAKATANI S., HARASAKI H., KOIKE S., YADA I., YOZU R., FUJIMOTO L., MURABAYASHI S, JACOBS G, KIRALY R, NOSÉ Y. Optimum control mode for a total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28:148-153, 1982.
- TAKATANI S., HARASAKI H., SUWA S., MURABAYASHI S., JACOBS G., SUKALAC R., KIRALY R., NOSÉ Y. A closed-loop, left and right free-running variable rate pusher-plate-type total artificial heart system. *Artificial Organs* 5(5):343, 1981.
- TAKATANI S., HARASAKI H., SUWA S., MURABAYASHI S., SUKALAC R., JACOBS G., KIRALY R., NOSÉ Y. Pusher-plate type TAH system operated in the left and right free-running variable rate mode. *Artif Organs* 5(5):132-142, 1981.
- TAKATANI S., KOIKE S., YADA I., YOZU R., FUJIMOTO L., JACOBS G., KIRALY R., HARASAKI H., GOLDING L., NOSÉ Y. Left and right pump flow differences in nonpulsatile biventricular bypass (NPBB) and total artificial heart (TAH). *Japanese Journal of Artificial Organs* 12(1):16-19, 1983.
- TAKATANI S., ORIME Y., TASAI K., OHARA Y., NAITO K., MISUGUCHI K., MAKINOUCHE K., DAMM G., GLUECK J., LING J., NOON G., NOSÉ Y. "Totally Implantable Total Artificial Heart and Ventricular Assist Device with Multipurpose Miniature Electromechanical Energy System". *Artif. Organs*, 18(1):80-92, 1994.
- TAKATANI S., SASAKI T., JIKUYA T., SHIONO M., SEKELA M.E., NOON G.P., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Development of a multipurpose electro-mechanical actuator for implanted TAH and LVAD. *Cardiovascular Science and Technology: Basic and Applied II*, Norman J (ed.), Boston, Oxymormon Press, 380, 1990-91.

- TAKATANI S., SHIONO M., SASAKI T., SAKUMA I., GLUECK J., NOON G.P., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. Development of a totally implantable electromechanical total artificial heart: Baylor TAH. *Artif Organs* 16(4):398-406, 1992.
- TAKATANI S., SHIONO M., SASAKI T., SAKUMA I., GLUECK J., SEKELA M.E., NOON G.P., NOSÉ Y., DEBAKEY M.E. A unique, efficient, implantable electromechanical total artificial heart (TAH). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 37(3):M238-240, 1991.
- TAKEUCHI E.S., WALSH K.M., FREESE J.M. Testing of battery packs for use in LVAD or TAH. *The Proceedings of Cardiovascular Science and Technology* 185, 1992.
- TAMARI Y., LEE S.K., LEONARD E.F., PARNELL V., TORTOLANI A.J. The Effects of Pressure and Flow on Hemolysis Caused by Bio-Medicus Pumps and Roller Pumps. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106(6):997-1007, 1993.
- TATSUMI, E., KHANWILKAR, P.S., ROWLES, J.R., CHIANG, B.Y., BURNS, G.L., LONG, J.W., HANSEN, A.C., HOLFERT, J.W., BEARNSON, G.B., CRUMP, K.R., KRIVOY, S.R., SMITH, N.L., OLSEN, D.B. In vivo long-term evaluation of the Utah electrohydraulic total artificial heart. *ASAIO J.*, 39(3):M373-80, 1993.
- TAYLOR J.A., ABDOEELY R.A., FUSION R.L. Rapid screening of biomedical polymers by two methods of tissue culture. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 19:175, 1973.
- TOFTE R.W., PETERSON P.K., KIM Y. Influence of serum concentration on opsonization by the classical and alternative complement pathways. *Infect Immunol* 27:693, 1980.
- TOMITA K., HARASAKI H., TAKATANI S., JACOBS G., KIRALY R., NOSÉ Y. Total artificial hearts: physiological and technical limitations. *Heart transplantation* 1:163, 1982.

- TRAUB W., PIETZ K.A. Chemistry and structure of collagen. *Adv Protein Chem* 25:243, 1971.
- TSUCHIYA K., UMEZU M., WADA A. Mechanical simulation model of blood circulatory system with automatic control. *Jpn J Artif Organs* 13(1):134-137, 1984.
- TSUSHIMA N., KASAI S., KOSHINO I., JACOBS G., MORINAGA N., WASHIZU T., KIRALY R., NOSÉ Y. 145 days survival of calf with total artificial heart (TAH). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:526-534, 1976.
- TSUTSUI T., SUTTON C., HARASAKI H., JACOBS G., GOLDING L., NOSÉ Y. Idioperipheral pulsation during nonpulsatile biventricular bypass experiment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 32:263-268, 1986.
- UMEZU M., WADA A., TANAKA T., TAKANO H., TSUCHIYA K., AKUTSU T. Mechanical circulatory simulator for testing artificial organs. In: *Progress in Artificial Organs*. Cleveland: Int Soc Artif Organs Press, Vol 2, pp 907-911, 1984.
- UNGER F., ECKERSBERGER F., HERTZ H., LOSERT V., STELLWAY F., THOMAS H., WOLNER E. Is it necessary to overdrive the left ventricle with 20-1 in total artificial heart recipient calves to avoid chronic left heart failure syndrome? *Eur Soc Artif Organs* 4, 1977.
- URZUA J., KIRALY R., JACOBS G., AGISHI T., SUDILOVSKY O., PANKE T., LENT F., PICHA G., NOSÉ Y. Anatomical feasibility of a totally implantable artificial heart for human implantation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 2:67, 1973.
- URZUA J., KIRALY R., LENT F., NOSÉ Y., SUDILOVSKY O., PANKE T. A totally implantable artificial heart: anatomical space availability. *Proceedings of 25th ACEMB* 14:112, 1972.

- URZUA J., KIRALY R., WRIGHT J.I., CLOESMEYER R., NOSÉ Y. A rationally designed artificial heart for calves. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20:660-6, 1974(a).
- URZUA J., SUDILOVSKY O., PANKE T., KIRALY R., NOSÉ Y. Preliminary report. Anatomic constraints for the implantation of an artificial heart. *J Surg Res* 17:262-8, 1974(b).
- VEIS A. The macromolecular chemistry of gelatin. *Academic Press*. New York, 1964.
- VIGANO, M., MARTINELLI, L., MINZIONI, G., RINALDI, M., PAGANI, F. Modified method for Novacor left ventricular assist device implantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 61:247-9, 1996.
- VROMAN L, LEONARD EF. The behavior of blood and its components at interfaces. *Ann NY Acad Sci* 283, 1977.
- WARD R.A., WELLHAUSEN S.R., DOBBINS J.J. Thromboembolic and infections complications of total artificial heart implantation. *Ann N.Y. Acad Sci* 516:634, 1987.
- WASSEMAN K., WHIPP B.J., ROYAL S.N., BEAVER W.L. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 35:236-243, 1973.
- WASSERMAN K., MCILROY M.M. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol* 14:844-52, 1964.
- WASSERMAN K., WHIPP B.J. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 112:219-249, 1975.
- WATANABE T., JACOBS G., YOZU R., NASU M., HARASAKI H., NOSÉ Y. Control mode for the completely implantable TAH (CITAH) system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. Vol 15:13, 1986(b).

WATANABE T., SHIMOMITSU T., JACOBS G., TSUTSUI T., SMITH W., HARASAKI H., NOSÉ Y. A study of various TAH control modes by evaluating the system response to cardiovascular drugs. *International Symposium on Artificial Organs, Biomedical Engineering and Transplantation*. Salt Lake City, Utah, abstract, 1986(a).

WISMAN B., ROSENBERG G., WEISS W.J., LANDIS D.L., DONACHY I.H., SYNDER A.J., RICHENBACKER W.E., PIERCE WS. Development and successful application of an intrathoracic compliance chamber for the implantable electric motor-driven ventricular-assist pump. *Surg Forum* 253-255, 1984.

WOODWARD K.E., STRAUB H., NOSÉ Y., KOLFF W.J. An intrathoracic artificial heart controlled by fluid amplifiers. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 12:294, 1966.

YOZU R., GOLDING L.A.R., SHIMOMITSU T., JACOBS G., WATANABE T., HARASAKI H., NOSÉ Y. Exercise response in chronic nonpulsatile and pulsatile TAH animals. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:22-27, 1985.

YOZU R., SHIMOMITSU T., JACOBS G., WATANABE T., MORIMOTO T., STACY G., NOSÉ Y. Use of the anaerobic threshold for evaluating various total artificial heart control algorithms in calves. *Artif Organs* 9(3)279-283, 1985.

Anexo 1

Trabalho sobre ATAH apresentado (julho de 1998) e aprovado (setembro de 1998) para publicação na revista científica “Artificial Organs”,

**The Auxiliary Total Artificial Heart (ATAH) - A Compact Electromechanical
Artificial Heart Working Simultaneously with the Natural Heart**

**Aron Andrade, Denys Nicolosi, Julio Lucchi, Jose Biscegli, Antonio C.F. Arruda, Yukio
Ohashi*, Juergen Mueller*, Eiki Tayama*, Julie Glueck*, and Yukihiro Nosé***

Institute Dante Pazzanese of Cardiology, Dept. of Bioengineering, Sao Paulo, Brazil

** Baylor College of Medicine, Department of Surgery, Houston, Texas, USA*

Address: Department of Bioengineering
Institute Dante Pazzanese of Cardiology
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500
Sao Paulo - SP - 04012-180 - Brazil
Phone: 55-11-5726512

Short Title: Auxiliary Total Artificial Heart

Abstract: Leading international institutions are designing and developing various types of ventricular assist devices (VAD) and total artificial hearts (TAH). Some of the commercially available pulsatile VADs are not readily implantable into the thoracic cavity of smaller sized patients due to size limitation. The majority of the TAH dimensions require the removal of the patients' native heart.

A miniaturized artificial heart is being developed in these authors' laboratories, the Auxiliary Total Artificial Heart (ATAH). This device is an electromechanically driven ATAH using a brushless direct current (DC) motor fixed in a center metallic piece. This pusher plate type ATAH control is based on Frank-Starling's law. The beating frequency is regulated through the change of the left preload, assisting the native heart in obtaining adequate blood flow.

With the miniaturization of this pump, the average sized patient can have the surgical implantation procedure in the right thoracic cavity without removing the native heart. The left and right stroke volumes are 35 ml and 32 ml, respectively. In Vitro tests were conducted and the performance curves demonstrate that the ATAH produces 5 L/min of cardiac output at 180 bpm (10 mm Hg of left inlet mean pressure and 100 mm Hg of left outlet mean pressure). Taking into account that this ATAH is working along with the native heart, this output is more than satisfactory for such a device.

Key Words: Total artificial heart, Cardiac assist device, Cardiac output, Mock circulation system

INTRODUCTION:

Dr. Michael DeBakey developed the first continuous blood pump for transfusion in 1934 (1). Since that time many research groups have developed a great variety of blood pump systems. Several years later, with the surgical technique improvements, studies for new generation pulsatile ventricular assist devices (VAD) were initiated and the first clinical implantation was performed by Dr. Domingo Liotta in 1961 (2), followed by Dr. DeBakey in 1963 (3). However, for more severe clinical cases new cardiac prostheses are necessary and had to be developed. In 1965, Dr. Yukihiko Nosé demonstrated that it was possible to implant a Total Artificial Heart (TAH) inside the pericardial sac of calves (4). Dr. Denton Cooley performed the first TAH clinical implantation, in 1969 (5). Nevertheless, in 1983 at Utah University, Dr. Willem Kolff performed the first successful TAH implantation because the patient, even in an unstable condition, survived for 112 days (6). That fact motivated the leading research groups to concentrate their efforts to develop their own TAH project. Presently, various VAD and TAH designs are being developed. One of the most difficult problems encountered by those groups is the device dimension (7,8). Some of the commercially available pulsatile VADs are not readily implantable into the thoracic cavity due to size limitation. Most of the TAHs, which are under development, have dimensions requiring the removal of the patients' native heart.

The TAH research groups experienced many other difficulties. One such problem is the TAH control system; this fact is aggravated by the removal of the native heart. Thus, eliminating the natural cardiac output control performed through the mechanoreceptors and chemoreceptors, and also, the right-left flow balance which is helped by the natural heart (9,10,11).

MATERIALS AND METHODS:

A miniaturized artificial heart is being developed in these authors' laboratories, the Auxiliary Total Artificial Heart (ATAH). The reduced dimensions of this pump enables implantation into the right thoracic cavity of an average sized patient without removing the native heart. The ATAH outer diameter is 85 mm and the thickness is 65 mm. Figure 1 shows a schematic drawing of the ATAH implantation. The surgical procedure and connection for the outflow and inflow grafts used for the ATAH implantation are expected to be similar to that used for a biventricular assist device.

The ATAH Description:

The ATAH is an electromechanical pulsatile blood pump with left and right chambers. A brushless direct current (DC) motor (Sierracin/Magnedyne, Carlsbad, CA, U.S.A.) which is fixed in a metallic centerpiece provides the actuation. A mechanical actuator, the planetary roller screw (SRC 8x4, SKF, Clamart, France), converts the motor rotation into a rectilinear motion that advances the left and right diaphragms. A support plate with three stabilizer rods is welded to one edge of the roller screw to avoid rotation. The diaphragms are adhered to conical pusher plates. The left and right housings are made of an epoxy resin. Figure 2 shows the mechanical parts of a disassembled ATAH.

The filling and ejection phases for the right and left chambers alternate. Three magnetic Hall effect sensors are installed in the centerpiece, two magnets are fixed to the stabilizer rods and one to the left diaphragm (Fig. 3). When the left auxiliary ventricle is completely filled, Hall sensor #1 detects the magnet #1, at this moment, the motor is turned on and the left ejection phase commences. When sensor #2 detects the proximity of magnet #2, the motor inverts its rotation and the support plate moves down toward the centerpiece. The left pusher plate detaches from the support plate allowing the left chamber passive filling. The Hall sensor #3 with magnet #3 detects the down position of the support plate and the motor is turned off waiting for the down position of the left diaphragm to start a new cycle (waiting time - Fig. 4). This device operates in left master alternate mode (LMA), with the left auxiliary ventricle, as the master, setting the ATAH pumping rate and the right beating alternatively with a fill-limited flow (12). The ATAH frequency can be constant, operating in a fixed rate mode (FR) or variable when in a variable rate

mode (VR) (13). In FR, the waiting time is pre-fixed by the ATAH electronic controller (14). In VR, the left ejection phase commences when the Hall sensor (sensor #1 - Fig. 3) detects a complete filling of the auxiliary left ventricle. Therefore, the ATAH pulse rate depends on the left chamber filling time and is dictated by the left preload. Figure 4 shows the time distribution for the left and right diaphragm displacements comparing to the roller screw displacement, with the ATAH operating in LMA. Note that the dotted lines appear when the left and right diaphragms detach from the roller screw during the passive filling phases. The instant in which the Hall sensors detect the magnets #1,2 and 3 are shown at the top of the chart. In this chart, the waiting time is 100 ms making a total cycle duration of 400 ms and, for this situation, the ATAH beating rate is of 150 bpm.

In Vitro Performance Tests:

All blood pumps working as a TAH or VAD must be subjected to extensive In Vitro characterization testing prior to In Vivo implantation. In Vitro tests were conducted to predict the normal range of performance for the ATAH in a variety of physiological conditions. A mock circulatory system was used to simulate the human blood circulation. This one-piece test system consists of four chambers connected by plastic tubes with adjustable clamps and two flow meters, as previously described (15). Two opened reservoirs were connected to the ATAH inlet ports and the water levels simulate the atrial pressure. Connected to the ATAH outlet ports were two closed chambers containing defined air volumes. The systemic and pulmonary arterial compliance was adjusted by changing the ratio of air in those sealed chambers. Two inflow disk valves, with diameter of 27 mm, and two outflow disk valves, with diameter of 23 mm, were used (Hancock, Extracorporeal Medical Specialties Inc., Anaheim, CA, USA). Figure 5 is a photograph of the ATAH connected to the mock circulatory system.

The performance tests were conducted and the ATAH pumping flow (cardiac output) was registered for different left inlet pressures (preload). The preload steps of: 0, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5 and 20 mm Hg were obtained by changing the level of water in the left inlet chamber. The outlet mean pressures (afterload) were monitored (Pressure Monitor-4, Living System Instrumentation, Burlington, Vermont, U.S.A.) and fixed at 100 mm Hg for the left ventricle and 40 mm Hg for the right ventricle. The right inlet mean pressure was fixed at 10 mm Hg by

maintaining the appropriate water level in the right inlet chamber. During the tests, the ATAH operated in the VR and FR mode. When the ATAH was operating in the FR mode, its beating rate was fixed at 5 different frequencies: 80, 100, 120 and 130 bpm.

RESULTS:

The pump performance characteristics were analyzed through a chart containing the pump output versus filling pressure curves. Figure 6 shows the pump output or flow (L/min) versus the ATAH left preload (mm Hg).

When the ATAH was operating in the Variable Rate (VR) mode, the rise of the pump output with the increase of the left filling pressure indicates high output sensitivity to the preload, mimicking the natural heart based upon Frank Starling's law. The maximum output of approximately 6 L/min was obtained with the ATAH beating at a frequency of 200 bpm under a left filling pressure of 20 mm Hg. With the left filling pressure in a normal level (± 10 mm Hg), the ATAH pulsed at 180 bpm and produced an output of 5 L/min, against a left afterload of 100 mm Hg.

When the ATAH was operating in a Fixed Rate (FR) mode, especially for preloads over 2.5 mm Hg, the pump output was not strongly affected. This is explained by the fact that the ATAH requires a very low preload to obtain a complete filling of its auxiliary ventricles for the adjusted beating rates. With the preload over 2.5 mm Hg and the beating frequency set at 80, 100, 120 or 130 bpm, the ATAH worked with the ventricles almost completely filled.

DISCUSSION:

An electromechanically driven Auxiliary Total Artificial Heart (ATAH) is being studied and developed in our laboratories. In Vitro performance tests were made demonstrating that this ATAH has high output sensitivity to the preload mimicking the natural heart, when operating in variable rate. The stroke volumes measured are 35 ml and 32 ml, to the left and right artificial ventricles, respectively. This device is capable of producing 5 L/min of cardiac output at 180 bpm under 10 mm Hg of left inlet mean pressure and 100 mm Hg of left outlet mean pressure. Taking into account that this ATAH is working along with the native heart, this output is more than satisfactory for such a device. However, the ATAH output can be improved by changing the

prosthetic valve sizes. It can be observed that there is a large discrepancy between the calculated and the real left stroke volumes. If the left stroke volume is 35 ml, working at 180 bpm the ATAH theoretically should produce a cardiac output of 6.3 L/min ($35 \text{ ml} \times 180 \text{ bpm} = 6,300 \text{ ml/min}$). Thus, avoiding complete evacuation of the blood from the ventricle together with regurgitant flows of the valves. The performance tests were conducted in a mock circulation system developed originally for testing a TAH instead of the ATAH. In this mock loop, two disk valves were used as inflow valves with a 27 mm diameter, and two outflow valves with a 23 mm diameter. Some modifications had to be made in the test mock loop to utilize prosthetic valves with smaller sizes to decrease a valve regurgitant flow through the gap between the tilting disk and the valve ring (16).

In this test setup the ATAH was operated in the worst condition. There was no natural cardiac function in the circuit to provide sufficient flow and pressures. Other modifications in the test loop can be made by installing a TAH and ATAH in parallel, thus, simulating the ATAH implantation in conjunction with a native heart. This additional In Vitro test can be performed with the TAH and the ATAH working simultaneously to predict the ATAH behavior when the preloads and afterloads are pulsatile due to the TAH pumping. Also, important information can be obtained with those additional tests decreasing gradually the TAH beating frequency or stroke volume and studying the ATAH response to the pressure variations. However, the left and high TAH ejection must be simultaneous instead of alternatively to properly simulate the native heart conditions.

It is anticipated that, with the ATAH helping the natural heart to obtain the appropriate blood flow, the beat of the patient's heart will decrease. Thereby, helping the heart to recover its pumping function. This may occur because at the end of systole in the natural heart the preload is higher and at this moment the ejection phase of the artificial left ventricle will commence. This fact produces a tendency for the ATAH and the native heart to work synchronously, with the left artificial ventricle and the natural heart contracting alternatively. This phenomenon is possible to be predicted and must be studied with additional In Vitro tests and confirmed with In Vivo experiments.

CONCLUSION:

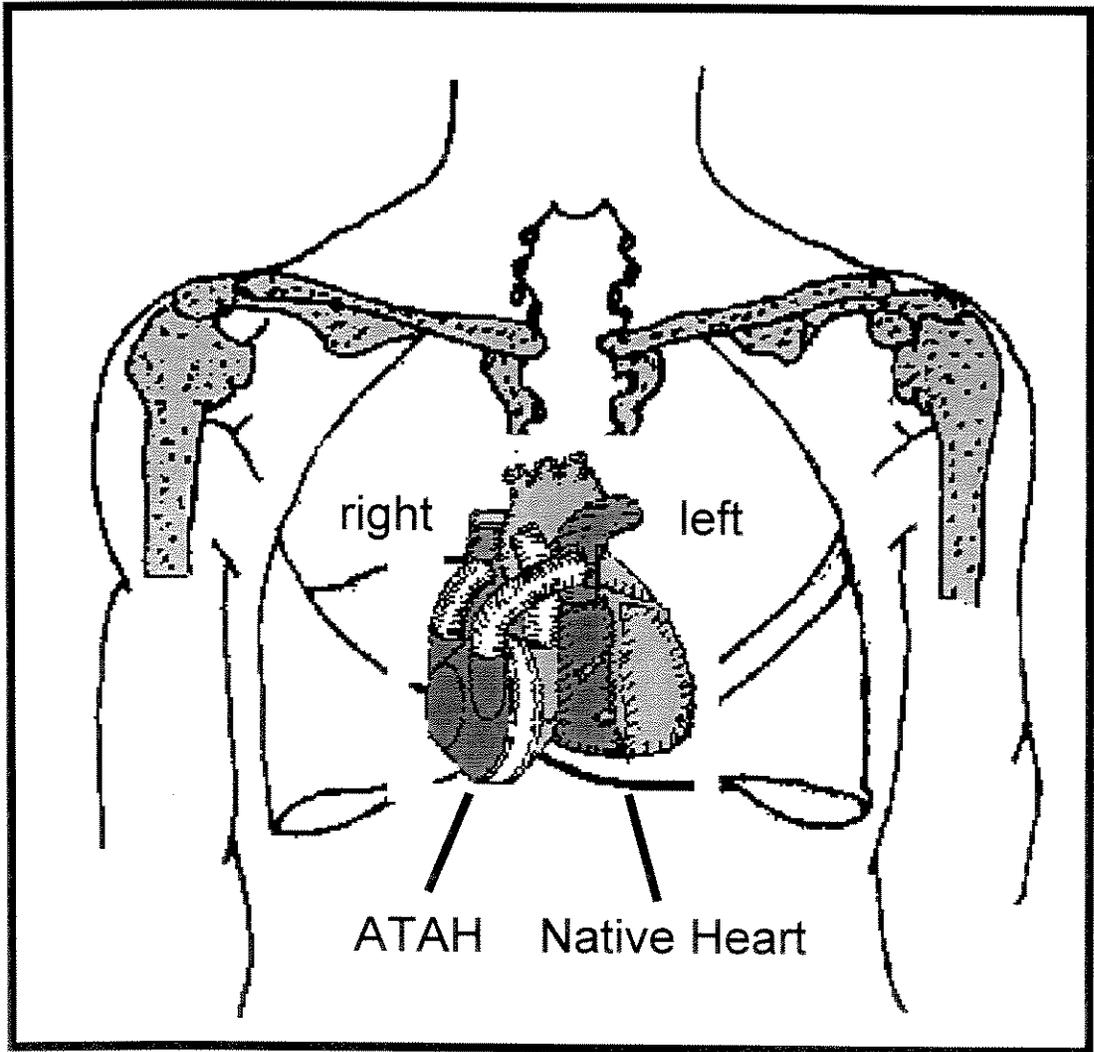
A new concept of an artificial heart is presented in this publication. This auxiliary artificial heart has reduced dimensions allowing implantation without removal of the native heart. This device is capable of providing a cardiac output of 5 L/min under a left preload of 10 mm Hg and a left afterload of 100 mm Hg. This ATAH performance is satisfactory for assisting the native heart in obtaining the required blood flow and arterial pressure. With the ATAH and the natural heart working simultaneously the ATAH control system is simplified. Also, the surgical risks are reduced because this is a simple procedure compared a TAH implantation for patients who still have some cardiac function.

Acknowledgments: This study has been partially funded by CNPq (Brasilia/Brazil). The authors acknowledge the technical assistance of the employees and the valuable help and suggestions of all colleagues at Baylor College of Medicine (BCM), Institute Dante Pazzanese of Cardiology (IDPC), University of Campinas (UNICAMP) and College of Technology (FATEC).

REFERENCES:

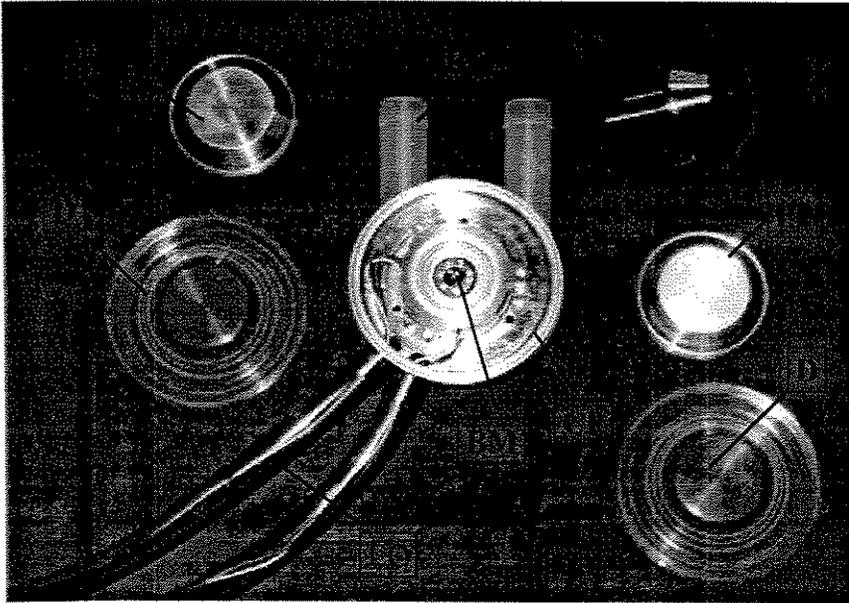
- 1- DeBakey, ME. A simple continuous-flow blood transfusion instrument. New Orleans Med. Surg J, 1934;87:386-9.
- 2- Liota D, Hall CW, Walter SH. Prolonged assisted circulation during and after cardiac and aortic surgery. Prolonged partial left ventricular bypass by means of an intra-corporeal circulation. Am J Card, 1963;12:399.
- 3- DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Am J Card, 1971;27:3-11.
- 4- Nosé Y, Topaz S, Sen GA, Tretbar L, Kolff W. Artificial hearts inside the pericardial sac in calves. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1965;11:255-62.
- 5- Cooley DA, Liota D, Hallman GL. Orthotopic cardiac prosthesis for 2nd stage cardiac replacement. Am J Card, 1969;24:723.
- 6- Kolff J, Deeb MA, Cavarocchi NC, Lieberman JB, Olsen DB, Robbins PS. The artificial heart in human subjects. J Thorac Cardiovas Surg, 1984;87:825-31.
- 7- Jarvik RK, DeVries WC, Semb BKH. Surgical positioning of the Jarvik-7 artificial heart. J Heart Transplant, 1986;5:184.
- 8- Shiono M, Shar A, Sasaki T, Takatani S, Sekela ME, Noon GP, Young JB, Nosé Y, DeBakey ME. Anatomical fitting studies for development of one piece total artificial heart. J ASAIO, 1991;37(3):M254-5.
- 9- Michelini LC, Krieger EM. Aortic caliper changes during development of hypertension in freely moving rats. Am J Physiol, 1986;250:H667-71.

- 10- Chalmers J, Pilowsky P. Brainstem and bulbospinal neurotransmitter system in the control of blood pressure. J Hypertens, 1991;9:675-94.
- 11- Fukamachi K, Massiello AL, Kiraly RJ, Chen JF, Himley S, Davies C, Fukumura F, Muramoto K, Olsen E, Golding LAR, McCarthy PM, Butler K, Harasaki H. Effects of total artificial heart stroke volume limiter on left-right hemodynamic balance. ASAIO J, 1993;39(3):M410-4.
- 12- Ohashi Y, Andrade A, Mueller J, Nosé Y. The effect of respiration on the performance of the total artificial heart. Art. Organs, 1997;21(10):1121-5.
- 13- Takatani S, Orime Y, Tasai K, Ohara Y, Naito K, Mizuguchi K, Makinouchi K, Damm G, Glueck J, Ling j, Noon G, Nosé Y. Totally implantable total artificial heart and ventricular assist device with multipurpose miniature electromechanical energy system. Art. Organs, 1994;18(1):80-92.
- 14- Ohashi Y, Andrade A, Müller J, Nosé Y. Control system modification of an electromechanical pulsatile total artificial heart. Artif Organs, 1997;21(12):1308-11
- 15- Orime Y, Takatani S, Tasai K, Ohara Y, Naito K, Mizuguchi K, Makinouchi K, Matsuda Y, Shimono T, Glueck J, Noon GP, Nosé Y. In Vitro and In Vivo tests for total artificial heart. Artif Organs, 1994;18(1):54-72.
- 16- Maymir JC, Deutsch S, Meyer RS, Geselowitz DB, Tarbell JM. Effects of tilting disk heart valve gap width on regurgitant flow through an artificial heart mitral valve. Artif Organs, 1997;21(9):1014-25



Top
↑

Figure 1- Schematic drawing of the ATAH implantation in the right thoracic cavity of an average sized patient without the removal of their native heart



Top



Figure 2- The Auxiliary Total Artificial Heart (ATAH) mechanical parts: DC brushless motor (BM), electric cables (EC) fixed to the aluminum center piece (CP), stabilizer rods (RD), roller screw (RS) soldered to the support plate (SP), the right housing (RH), the left and right diaphragms (D) and pusher plates (PP).

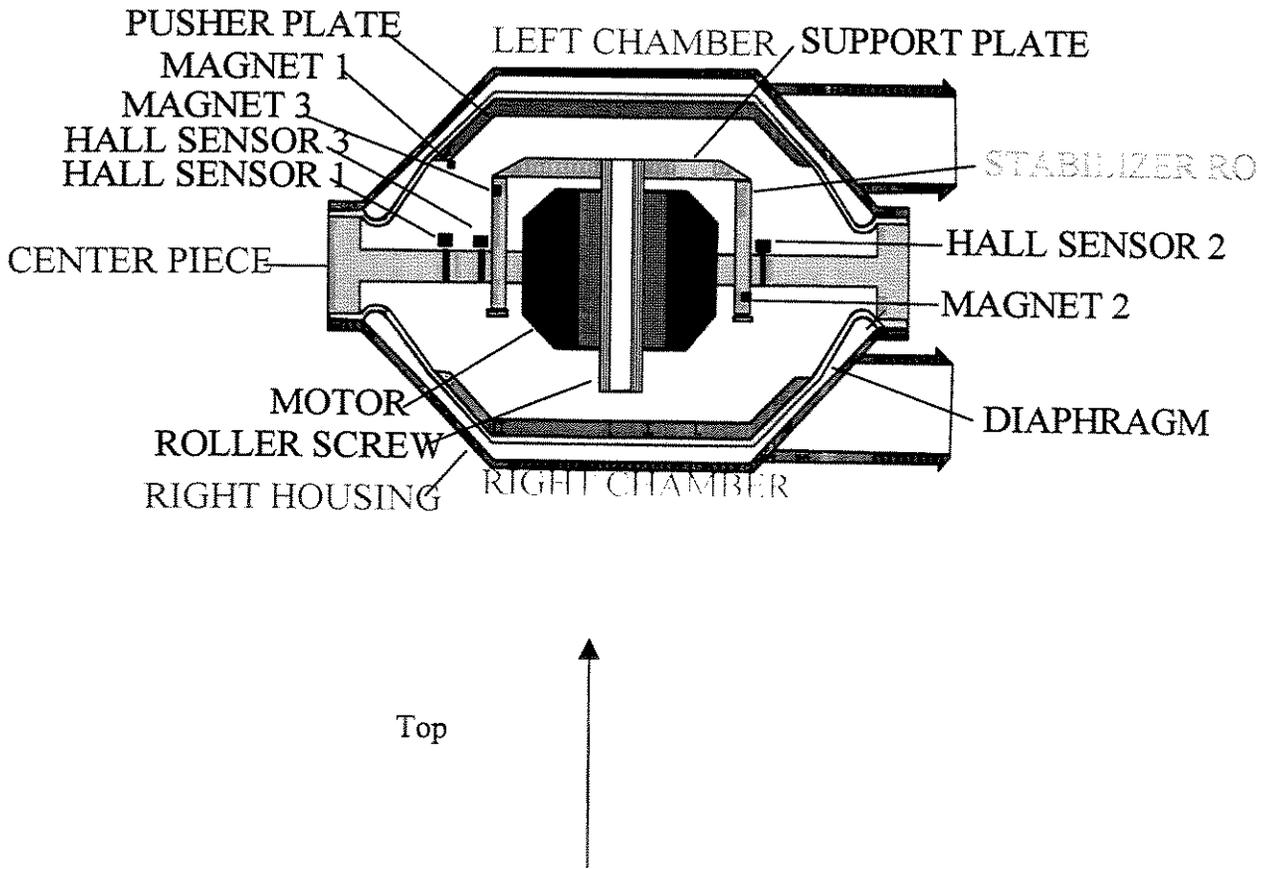
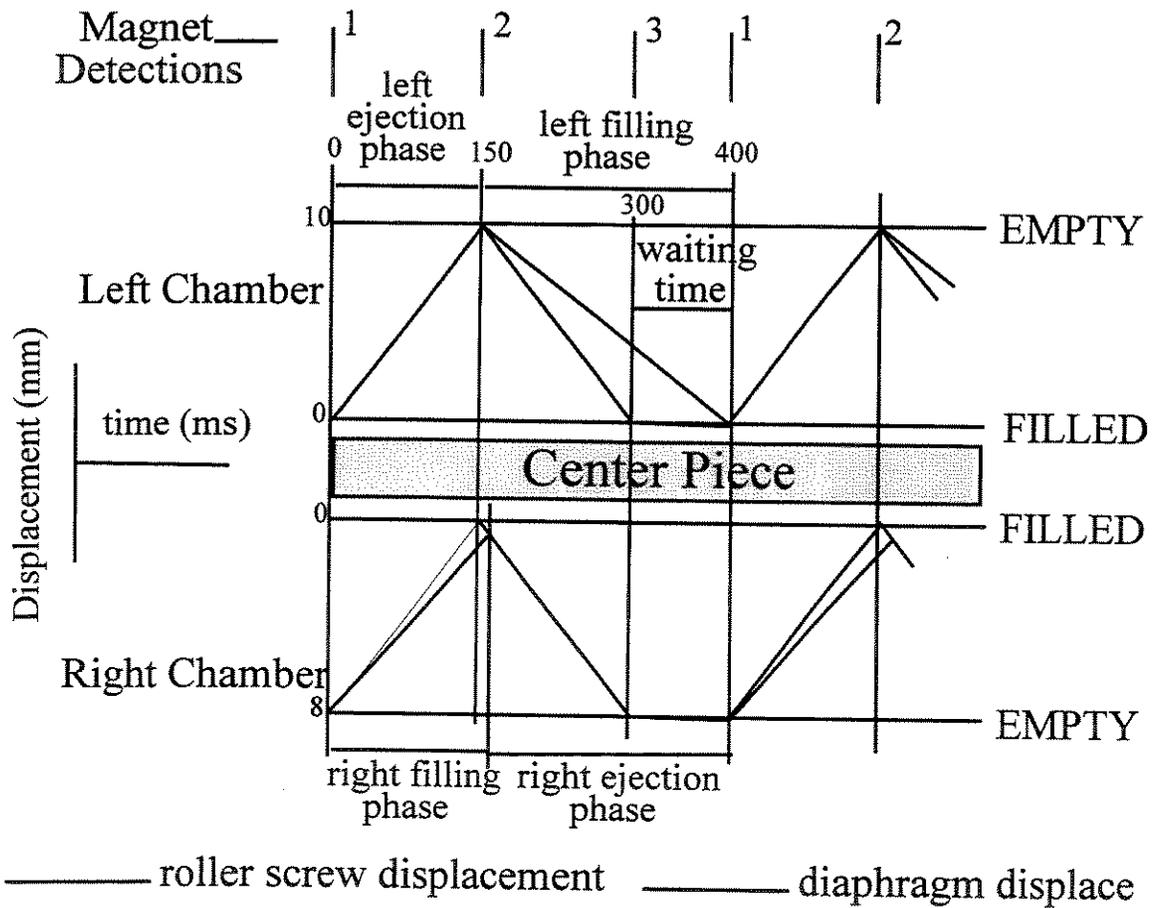
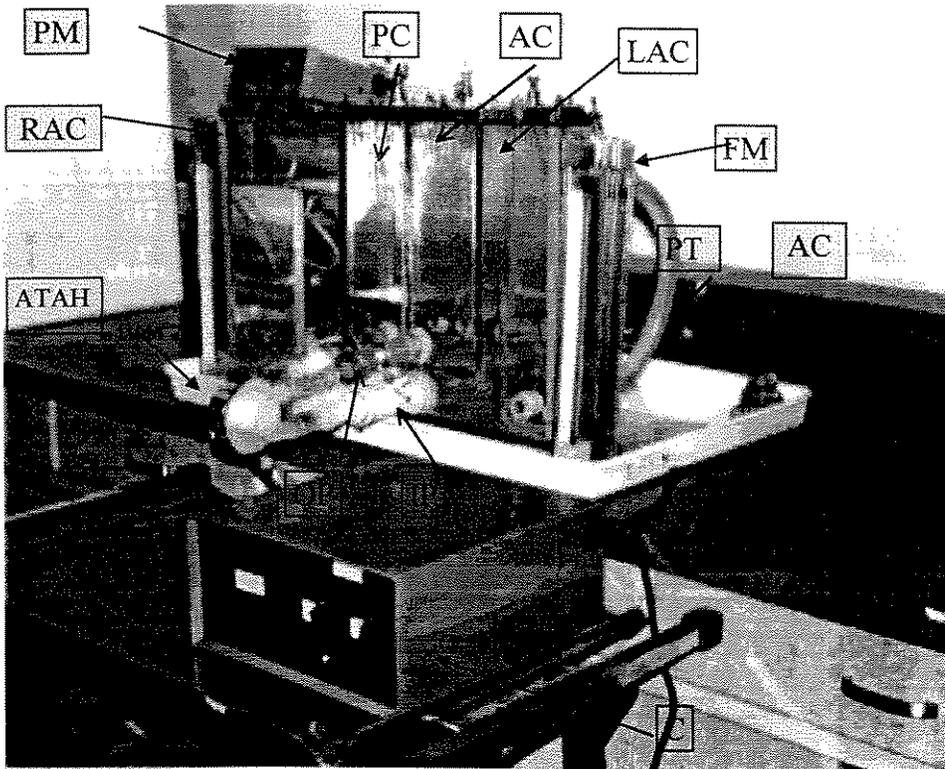


Figure 3- Schematic drawing showing the assembly of the ATA mechanical parts and the position for three Hall effect sensors and the respective magnets.



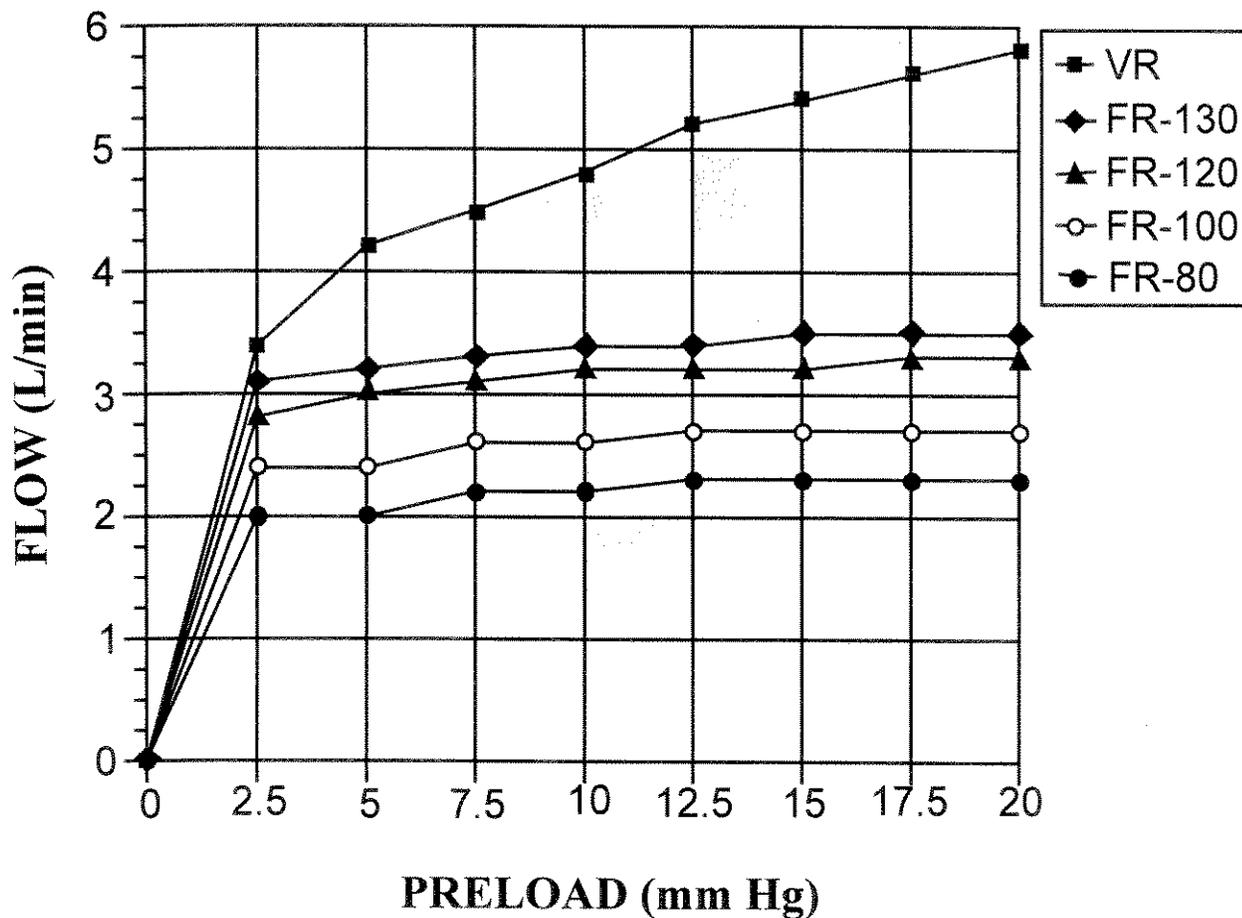
Top
↑

Figure 4- Time distribution to the ejection and filling phases for the left and right auxiliary ventricles operating in left master alternate mode.



Top
↑

Figure 5- Mock circulatory system used for the In Vitro performance tests with the ATAH, showing: the left atrial chamber (LAC), right atrial chamber (RAC), pulmonary chamber (PC), aortic chamber (AOC), pressure monitor (PM), flow meter (FM) plastic tubes (PT) with an adjustable clamp (AC), outlet and inlet ports (OP and IP) and the ATAH controller (C).



Top
↑

Figure 6- Performance curves with the ATAH operating in a variable rate mode (VR) and in a fixed rate mode (FR) at 80, 100, 120 and 130 bpm.

Apêndice 1

Departamento de Cirurgia do “Baylor College of Medicine”

O “Baylor College of Medicine” (BCM) está localizado no “Texas Medical Center” (TMC) em Houston, Texas. O “campus” atual foi construído em 1943 como o “Medical School of Baylor University”. Em 1969 o BCM foi oficialmente instituído. O BCM possui 11 programas de pós-graduação e 21 programas de treinamento médico. O BCM tem disponível um total de 4.000 leitos, em cooperação com 8 hospitais do TMC, incluindo o “Methodist Hospital”, o “Veteran's Administration Medical Center”, “Harris County Hospital District” e “Texas Children's Hospital”, contribuindo para a pesquisa, educação e tratamento em várias áreas médicas.

O Departamento de Cirurgia é um departamento de vanguarda do BCM, afiliado a 11 hospitais dentro do TMC e de outras regiões ou países. O Departamento de Cirurgia tem um programa de treinamento e residência bem estabelecido e organizado bem como importantes atividades de pesquisa em 4 áreas: Cirurgia Geral, Cirurgia Pediátrica, Cirurgia Torácica e Cirurgia Cardíaca. O BCM é dirigido pelo Dr. Michael E. DeBakey, um dos mais famosos e honráveis cirurgiões de todo o mundo. Ele tem contribuído para a introdução e melhoria das técnicas cirúrgicas, dispositivos e instrumentos inovadores na área de cirurgia de coração aberto. O programa de coração artificial do BCM, foi iniciado nos anos 60 com o Dr. DeBakey. Sob a supervisão do Dr. DeBakey, os cirurgiões cardíacos do BCM desenvolvem mais de 2.000 cirurgias de coração aberto por ano. O Dr. George P. Noon e colegas desenvolvem cerca de 40 transplantes de coração por ano. Além disso, sua equipe realiza transplantes de rim, pâncreas e

figado. Desde 1968, o Dr. Noon e sua equipe realizou 264 transplantes de coração nos quais 243 casos foram casos de transplantes ortotópicos e 21 foram heterotópicos. Foram também realizados 16 transplantes adicionais de pulmão. Até a presente data, o Dr. Noon implantou 173 LVAD tanto como pontes para transplante quanto em casos de falha cardíaca pós-cardiotomia. Cem casos foram implantes de bombas BioPump®, enquanto que 16 foram de implantes de LVAD NOVACOR e 4 de TAH Jarvik.

O Dr. Yukihiro Nosé é um renomado líder mundial no campo de órgãos artificiais, tendo cerca de 35 anos de contribuições nesta área. Ele supervisiona agora uma excepcional equipe de pesquisa formada de médicos, engenheiros mecânicos e elétricos, pessoal técnico de apoio à cirurgia experimental em animais e operadores de máquinas operatrizes e ferramenteiras, todos com muitos anos de experiência.

Os laboratórios de Órgãos Artificiais e Pesquisas Cirúrgicas do estão localizados no 4º andar de um dos mais importantes prédios do complexo BCM. Estes laboratórios foram utilizados para atender as necessidades das diferentes etapas deste estudo, estando perfeitamente equipados para tal finalidade.

A equipe de pesquisadores do BCM tem trabalhado em conjunto com o grupo de engenheiros da NASA (Johnson Space Center), também em Houston, Texas, em um programa de desenvolvimento de um dispositivo axial de suporte circulatório, miniaturizado e totalmente implantável. O interesse da NASA nesta linha de pesquisa começou em 1984, quando o Sr. David Saucier, Gerente do Projeto da NASA de Habitação da Lua, recebeu um transplante de coração pelo do Dr. George Noon no BCM. Após o transplante do coração, ele estava completamente reabilitado. Percebendo a importância do transplante de coração e dos dispositivos de suporte circulatório, ele contactou o Dr. Noon e o Dr. Michael E. DeBakey há aproximadamente 7 anos atrás oferecendo a tecnologia e os laboratórios da NASA para auxiliarem no desenvolvimento destes dispositivos. Desde aquela época, uma equipe de engenheiros da NASA tem dado apoio ao programa de coração artificial do Baylor. A bomba axial utilizada como LVAD desenvolvida por DeBakey em conjunto com a NASA é um bom exemplo dessa colaboração. Para os programas

Baylor, ficam disponíveis recursos abundantes e tecnologias avançadas, juntamente com engenharia altamente especializada e talentos científicos.

A1.1 Instalações Laboratoriais e Equipamentos do BCM

A área de Departamento de Cirurgia inclui laboratórios de biomaterial, de engenharia eletrônica, engenharia e oficina mecânica, laboratório de testes com sangue e laboratório de fluidodinâmica (Figura A1.1-1).

A1.1.1 Laboratório de Biomaterial

Esse laboratório tem 50 m², inclusive uma sala limpa Classe 100. Está equipado com uma capela de fluxo laminar, microscópio leve, prensa hidráulica térmica, limpador ultra-sônico, duas estufas desidratantes, um refrigerador umidificador, para trabalhar com a cobertura de gelatina do TAH, e fornos com nível de vácuo e temperatura controláveis. Recentemente, foi atualizado e ampliado para manuseio de poliuretanos, silicones e resinas epoxi grau médico. O laboratório possui um técnico com 23 anos de experiência no manuseio de vários tipos de polímeros (Figura A1.1.1-1 e -2).

A1.1.2 Laboratórios de Engenharia Eletrônica

Existem dois laboratórios de engenharia eletrônica. Um é o laboratório de engenharia eletrônica geral para reparação e modificação em todos os órgãos artificiais e sistemas de instrumentação Biomédica, tais como o TAH, os VADs, e dispositivos de suporte cardíaco não pulsáteis. O outro laboratório é dedica exclusivamente ao projeto, fabricação e testes de circuitos eletrônicos (Figura A1.1.2-1). Eles são equipados com diversos osciloscópios, geradores de função, fontes de energia e vários equipamentos de teste.

A1.1.3 Laboratórios de Engenharia Mecânica

Essas instalações consistem de 3 laboratórios. As oficinas mecânicas são usadas principalmente para a fabricação de protótipos dos dispositivos implantáveis, instrumentação e acessórios usados em vários projetos de bombas de sangue.

Os principais equipamentos destas oficinas são: tornos, fresas, furadeiras, prensas, cortadeiras e dobradeiras de chapas, jato de areia, politriz, esmeril e serras elétricas (Figuras A1.1.3-1, -2 e -3). As oficinas mecânicas são dirigidas por um engenheiro mecânico experiente e dois operadores de máquinas com grande prática profissional.

A1.1.4 Laboratório de Fluidodinâmica

Diversos os tipos de circuitos simuladores para testes “In Vitro” estão disponíveis nesse laboratório (Figura A1.1.4-1). O desempenho de todas as próteses cardíacas são testados em sistemas circulatórios simuladores antes do implante ou testes “In Vivo”. Para o sistema de monitoração desse teste, os seguintes dispositivos estão disponíveis: medidor ultra-sônico de fluxo, rotâmetros, vários transdutores de pressão, amplificadores, osciloscópios e sistemas de gravação de 8 canais. Além do teste de desempenho, são feitos testes de durabilidade “In Vitro” em todos os protótipos de bombas. Nesse teste de durabilidade, a bomba é conectada ao simulador e é submersa em um banho salino a 42°C. Para satisfazer esta condição de teste, o laboratório também está equipado com um aquecedor de água com sistema de recirculação.

A1.1.5 Laboratório de Testes com Sangue

Este laboratório atende as exigências de segurança biológica do BCM. Consequentemente, os estudos utilizando sangue animal e humano são confinados a esta área. O pessoal trabalhando nesta área é treinado para manusear o sangue e seus componentes com segurança. Atualmente, as bombas são avaliadas quanto aos seus efeitos na hemoglobina plasmática, hematócrito, células brancas, plaquetas, etc.

A1.1.6 Outras Instalações

Os seguintes laboratórios estão também disponíveis no BCM: laboratório de histologia, microscópio e varredura eletrônica e microscópio eletrônico de transmissão e os laboratórios da Centro de Medicina Comparativa. O Centro de Medicina Comparativa tem aproximadamente 3.500 m² de espaço e é composto de 8 centrais de preparação e manutenção de animais. Este centro não fornece apenas apoio ao diagnóstico para os veterinários do setor, mas interage e dá suporte às necessidades dos pesquisadores trabalhando em todo o “Baylor College of Medicine/Texas Medical Center”. As principais funções desse departamento são: hematologia, bioquímica, sorologia, microbiologia, cultura celular, patologia anatômica por microscópio, etc.

A1.2 Instalações Cirúrgicas

O bem estar dos animais é estreitamente monitorado pelo Comitê de Pesquisa Animal responsável por assegurar que todos os experimentos e os cuidados gerais com os animais estejam de acordo com as normas estabelecidas pelos órgão governamentais e não governamentais de regulamentação destes estudos nos EUA.

As instalações que envolvem estudos com animais são revisadas periodicamente e atendem os padrões da Associação Americana de Cuidados com Animais de Laboratório (American Association of Laboratory Animal Care). Estas instalações incluem 1.500 m² de espaço e tem 4 salas de cirúrgicas para animais, 2 UTIs e um laboratório de sangue animal.

A1.2.1 Salas Cirúrgicas

As salas cirúrgicas estão equipadas com máquinas de anestesia, equipamentos de monitoração e máquinas de circulação e oxigenação extracorpórea. Duas dessas salas de operação foram recentemente aperfeiçoadas e equipadas para possibilitar cirurgias estéreis necessárias para experimentos crônicos em animais (Figura A1.2.1-1). Uma outra sala de cirurgia está equipada com equipamento de Raio X para realização cateterismos e cineangiografias.

A preparação e estocagem de instrumental e acessória estéreis são feitos na sala de suprimentos adjacente à sala cirúrgica. O vestiário, a sala de limpeza e preparação dos cirurgiões também são adjacentes à sala cirúrgica.

As características de construção das salas cirúrgicas para experimentos crônicos inclui as paredes e teto construídos de gesso rígido coberto de tinta lavável. O revestimento epoxi é usado em todo o piso. A ventilação do teto usa ar filtrado, não recirculante de pressão positiva. Dois painéis na parede e duas saídas no teto fornecem oxigênio, monóxido de nitrogênio, ar e conexões de vácuo. A iluminação é feita por equipamentos lâmpadas fluorescentes embutidas no teto em diversos pontos, e 8 focos cirúrgicas de alta intensidade instalados em trilhos no teto. Esse laboratório é dirigido por uma equipe de 4 técnicos cirúrgicos e um veterinário, todos com experiência em laboratórios de pesquisa de pelo menos 20 anos.

A1.2.2 UTI para Animais

Estas instalações consistem de uma Unidade de Cuidado Intensivo (UTI) e 3 Unidades de Cuidados Crônicos (UCC) (Figuras A1.2.2-1 e -2). Estão equipada para possibilitar a permanência de 4 animais de porte grande, como bezerros, cada uma equipada com ar comprimido e linhas de vácuo e 6 tomadas elétricas independentes. Aproximadamente, 12 m²

estão disponíveis por animal. A UTI é usada para cuidados no pós-operatório imediato de animais para cirurgias de grande porte. A UCC se destina a animais requerendo monitoração a longo prazo. Nesta instalação, todos os animais são colocados em gaiolas individuais. Uma esteira rolante portátil (móvel) pode ser levada até cada animal para realização de exercícios terapêuticos ou estudos fisiológicos. Esta instalação emprega um observador em período integral durante as horas regulares e um estagiário treinado durante a noite e fins de semana.

A1.2.3 Laboratório de Testes com Sangue Animal

Esta instalação está localizada em frente a UTI animal para conveniência na obtenção de amostras de sangue dos animais experimentais e é dirigida por um técnico. Este laboratório de 45 m² está equipado para elaborar análises bioquímicas, inclusive hemoglobina livre plasmática, creatinina, eletrólitos e lactato. O laboratório também possui analisadores de PO₂, PCO₂, pH, HCO₂, CO₂ total e Hematócrito. Outros exames hematológicos são enviados aos departamentos especializados do BCM. Todos os estudos hematológicos e imuno-hematológicos necessários juntamente com quaisquer estudos adicionais do sangue podem ser conduzidos nos laboratórios clínicos.

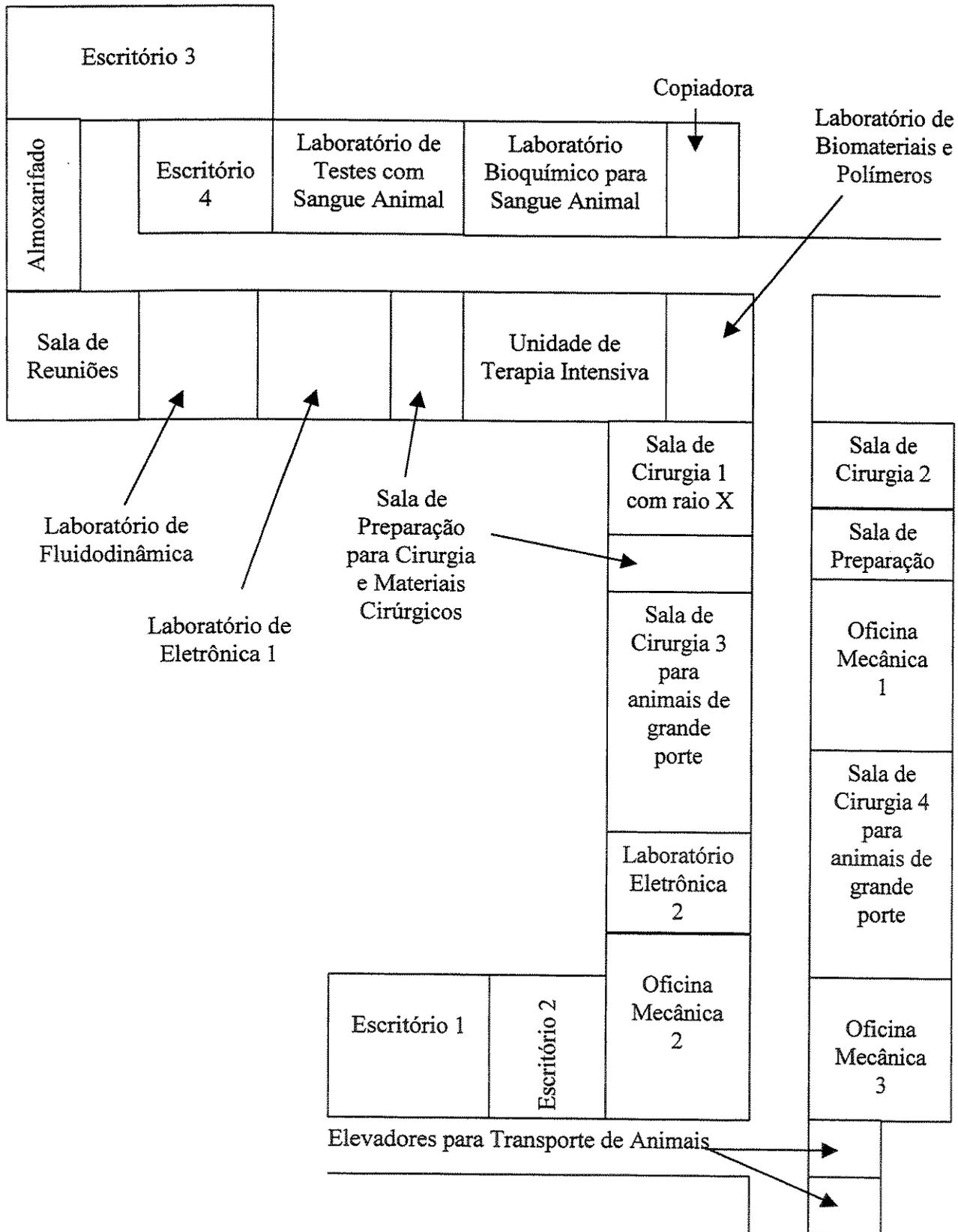


Figura A1.1-1 Distribuição dos Laboratórios do Departamento de Cirurgia.

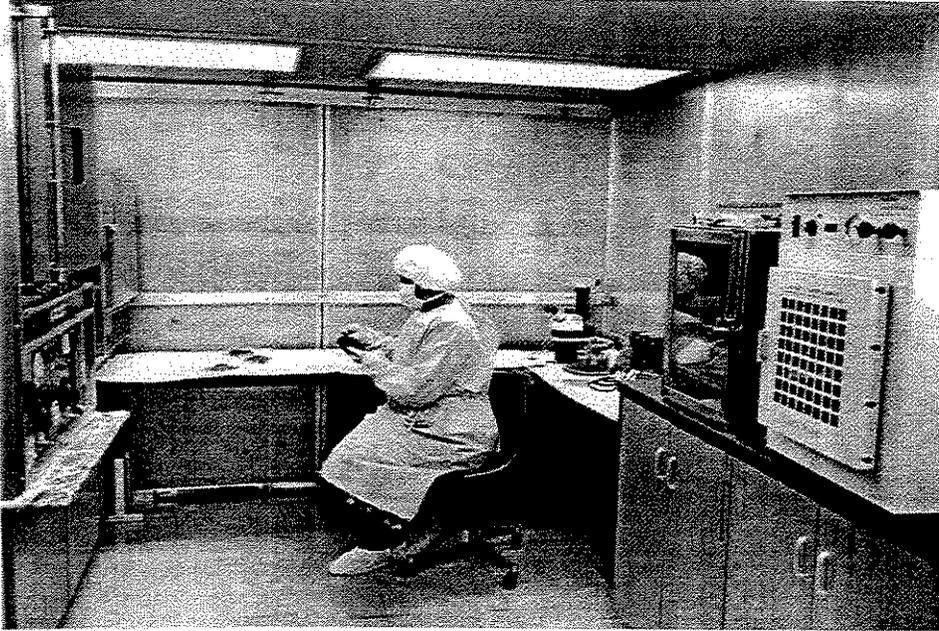


Figura A1.1.1-1 Laboratório de Biomateriais.



Figura A1.1.1-2 Capela de fluxo laminar classe 100.

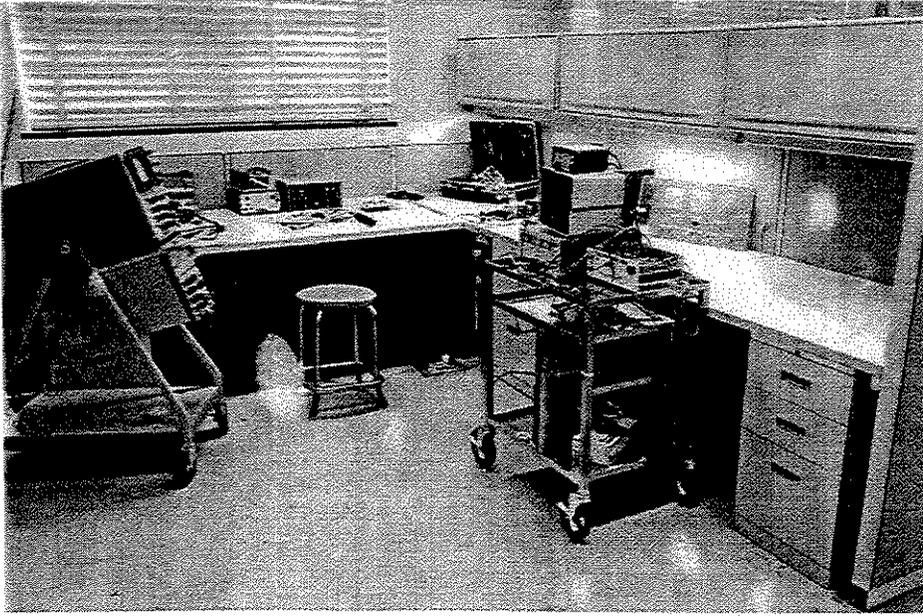


Figura A1.1.2-1 Laboratório de Engenharia Eletrônica.

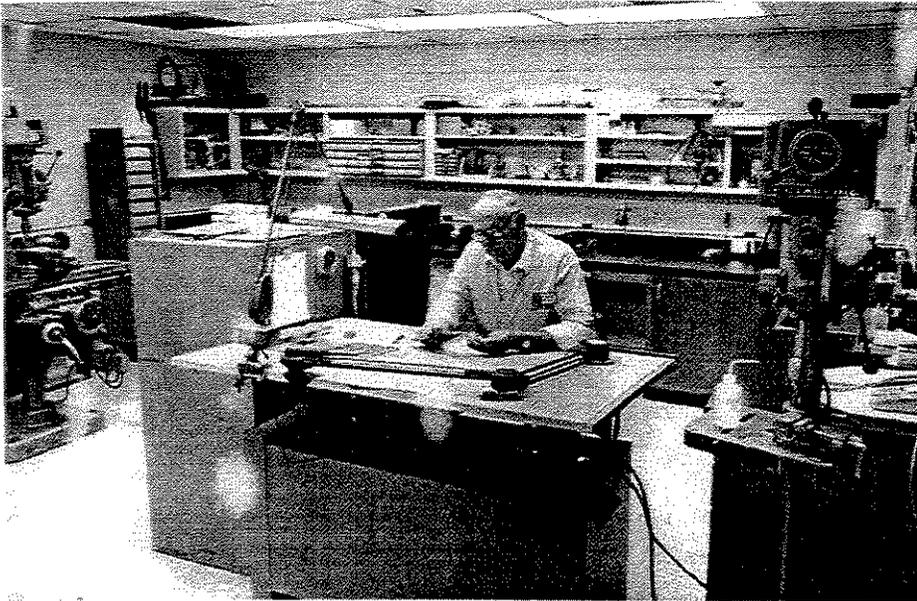


Figura A1.1.3-1 Oficina Mecânica 1.

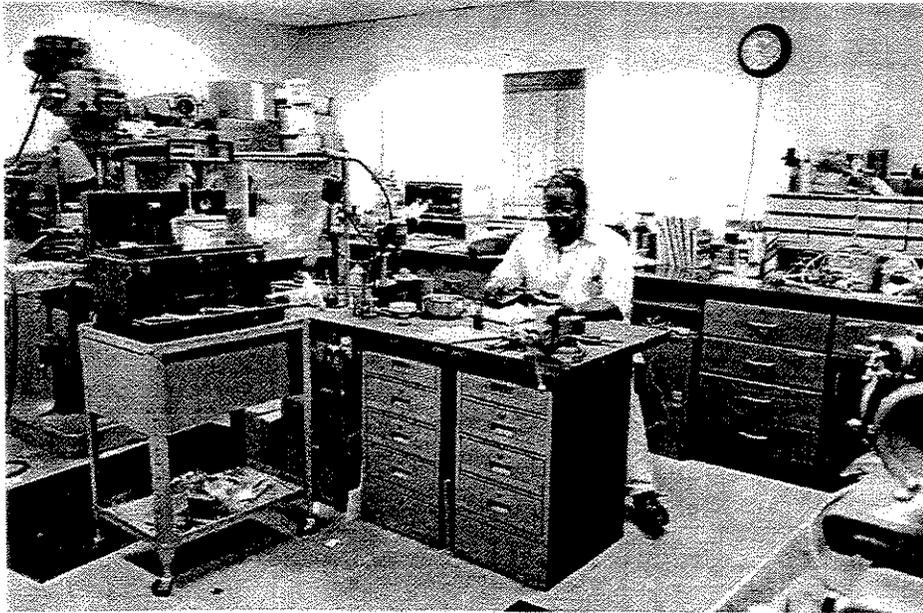


Figura A1.1.3-2 Oficina Mecânica 2.

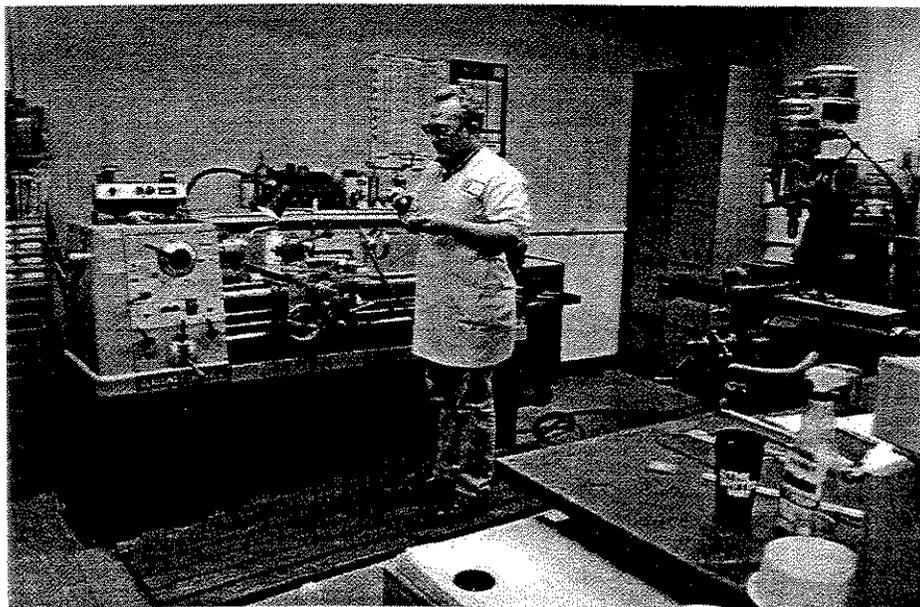


Figura A1.1.3-3 Oficina Mecânica 3.

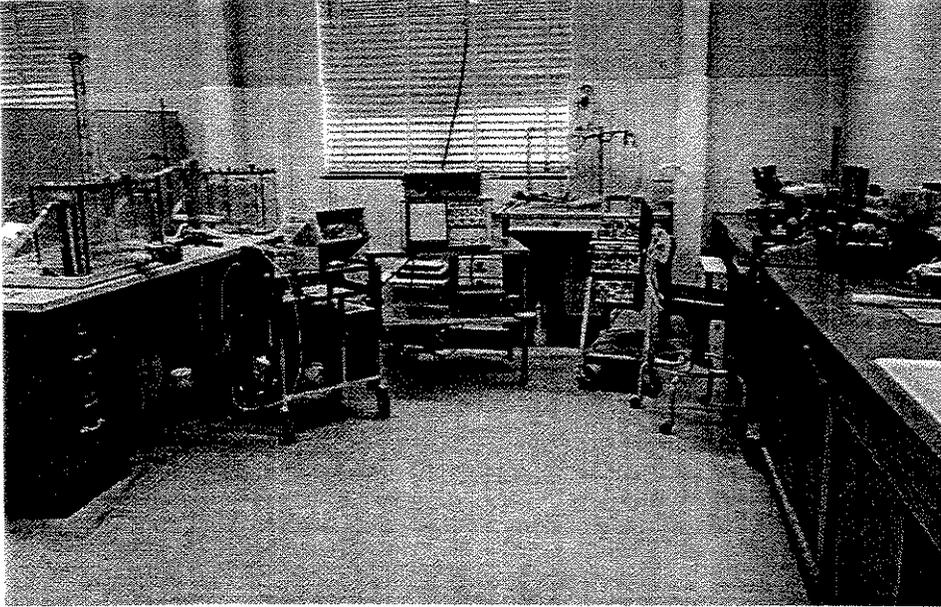


Figura A1.1.4-1 Laboratório de Mecânica dos Fluidos.

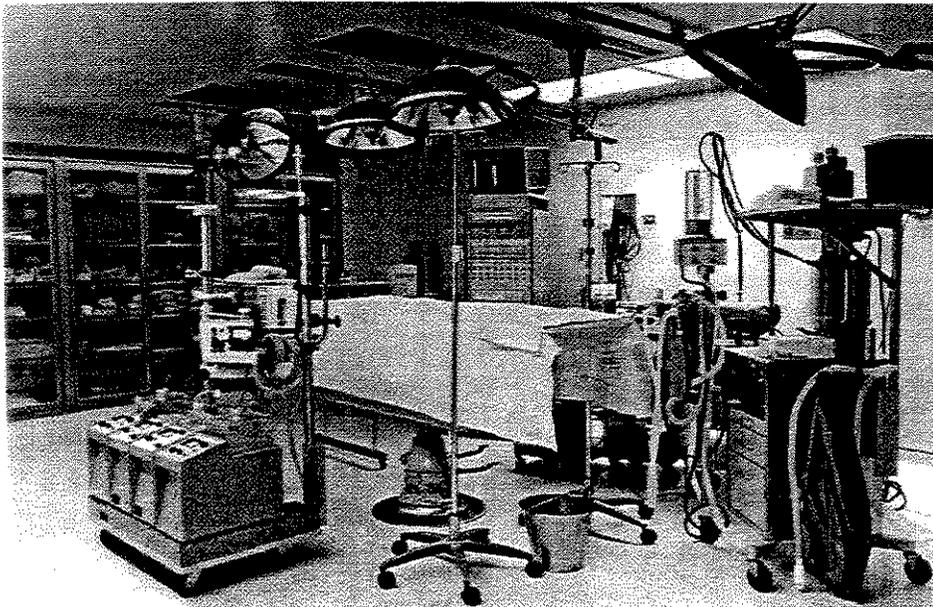


Figura A1.2.1-1 Laboratório de Cirurgia Experimental.

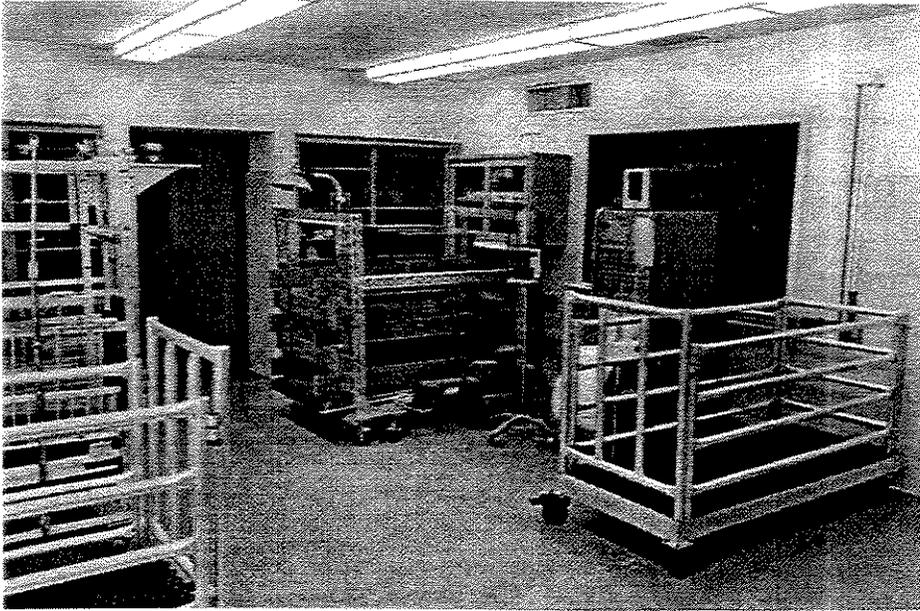


Figura A1.2.2-1 Sala de Recuperação e Experimentos Crônicos.

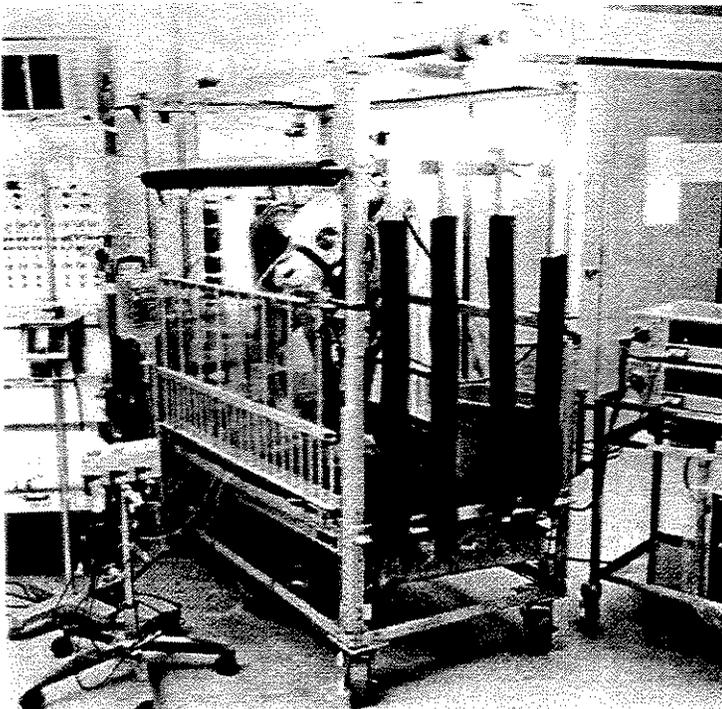
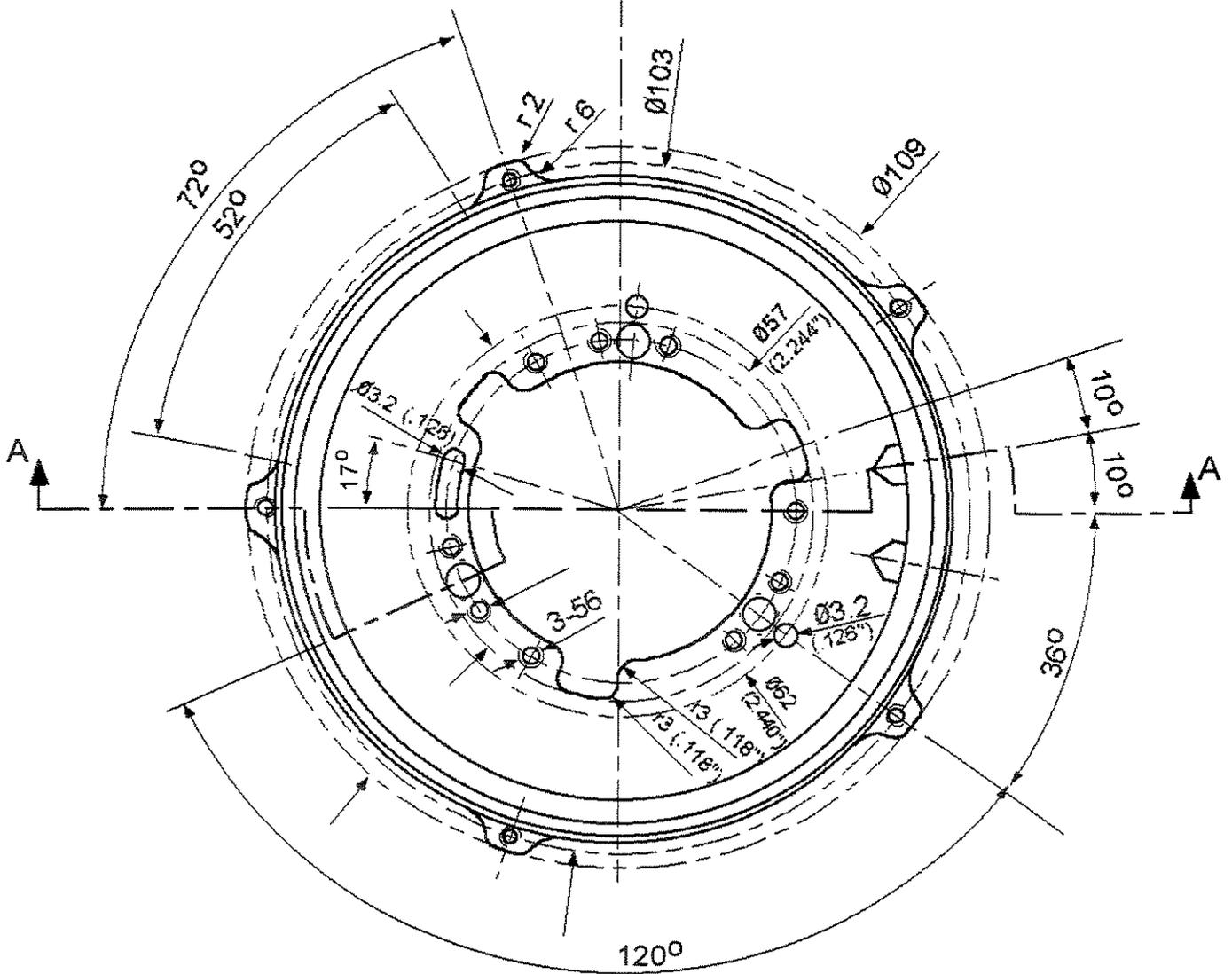
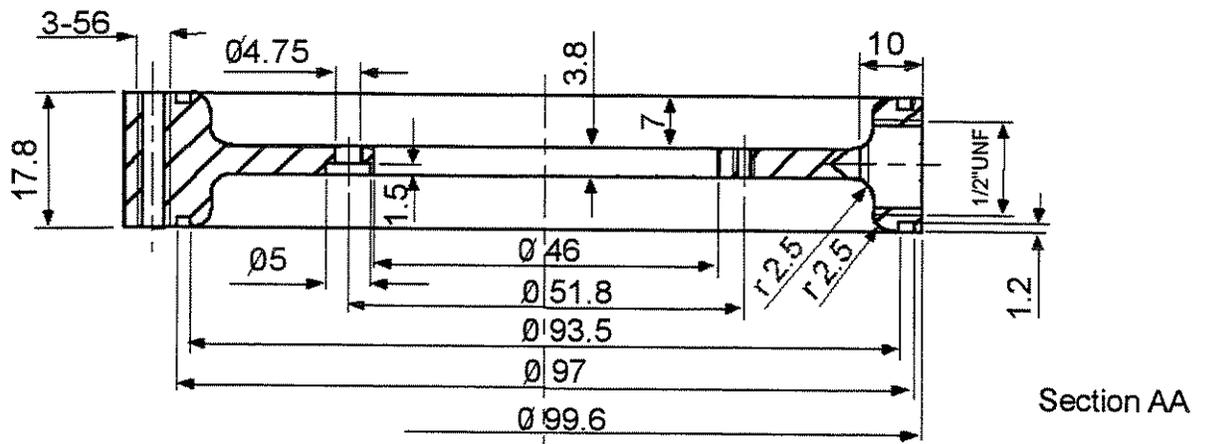


Figura A1.2.2-2 Unidade de Terapia Intensiva para Animais de Grande Porte.

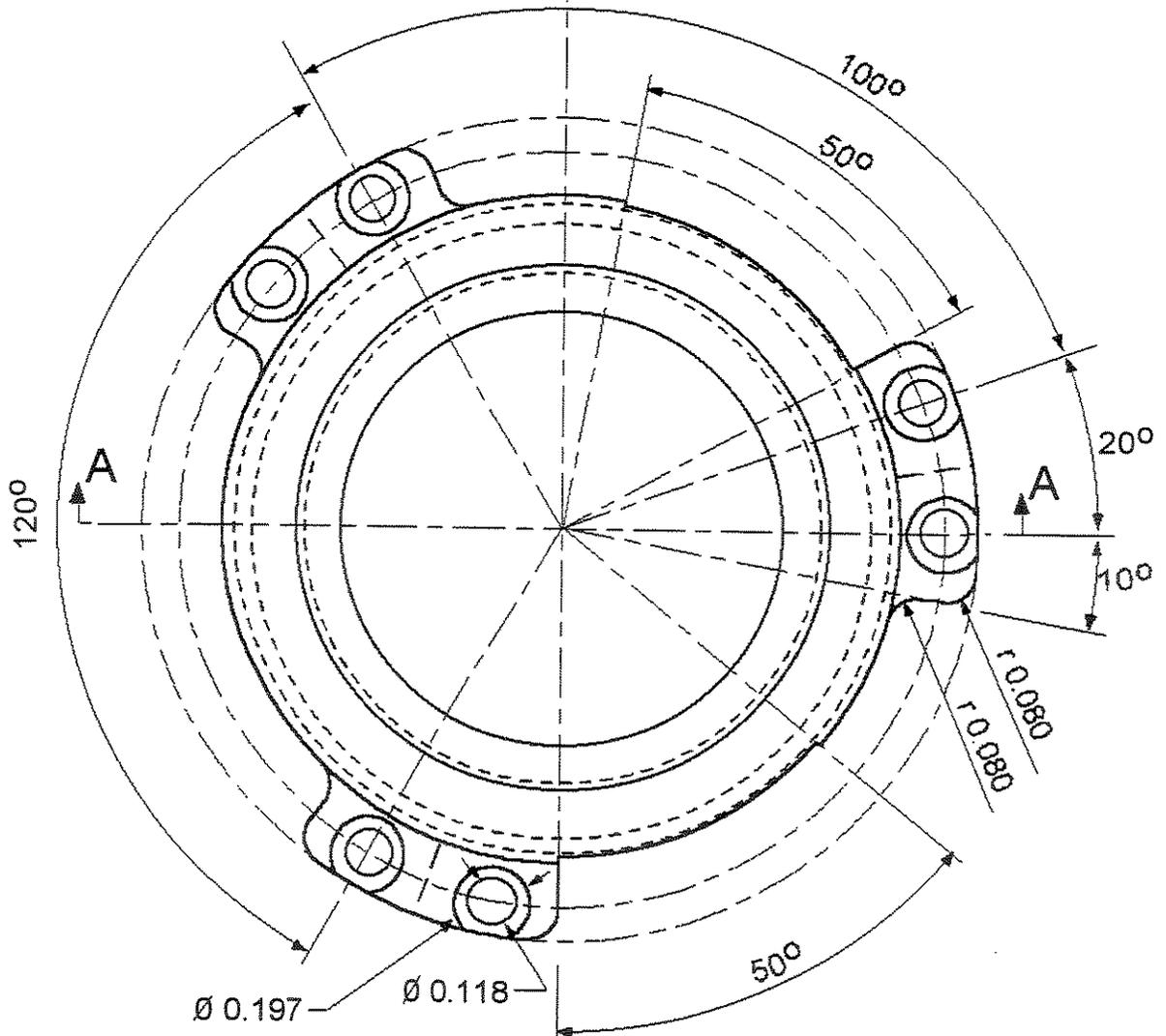
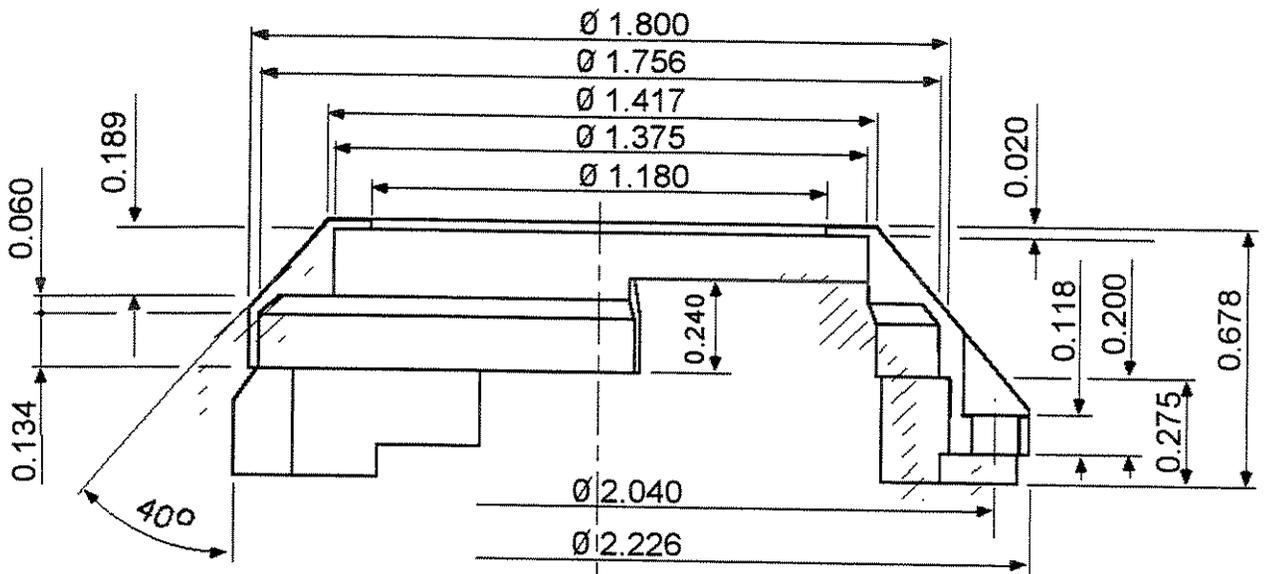
Apêndice 2

Desenhos dos Componentes Mecânicos do TAH

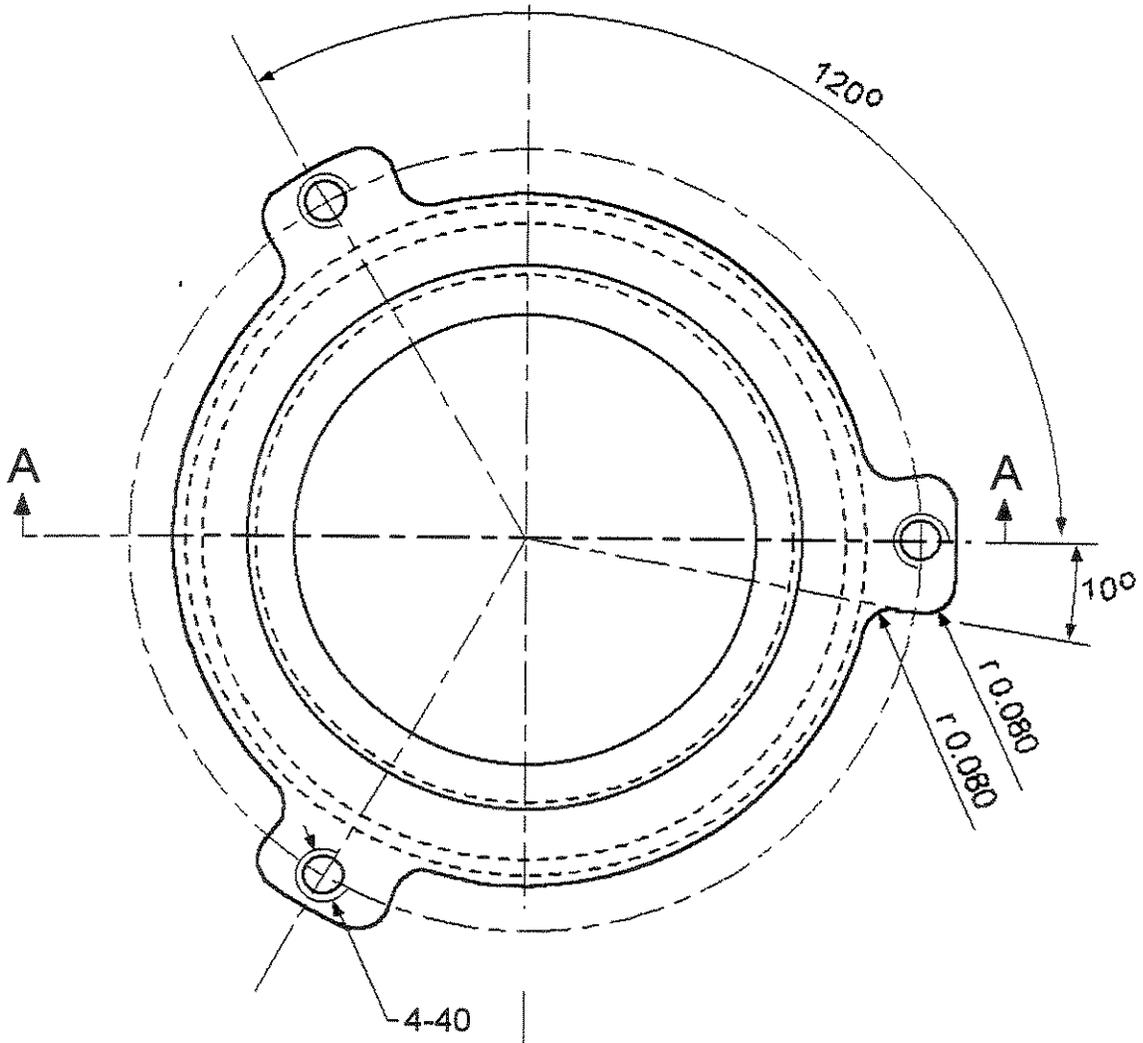
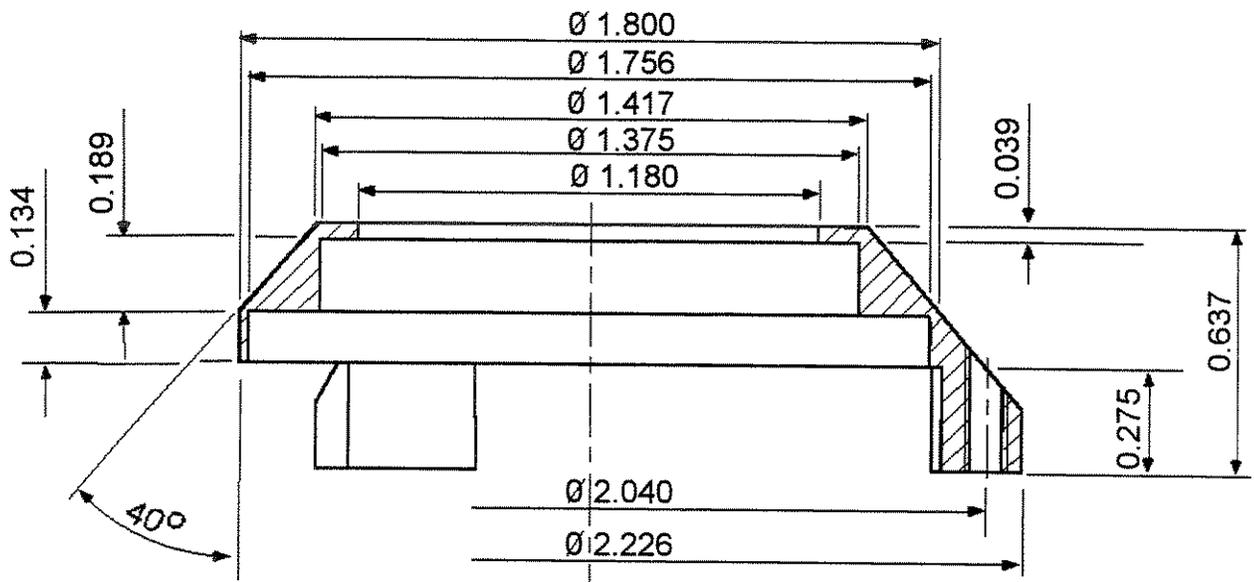
São apresentados, a seguir, os desenhos mecânicos dos componentes e partes mecânicas desenvolvidas especialmente para este novo modelo de TAH Eletro-Mecânico, com as respectivas escalas e materiais utilizados nas suas confecções.



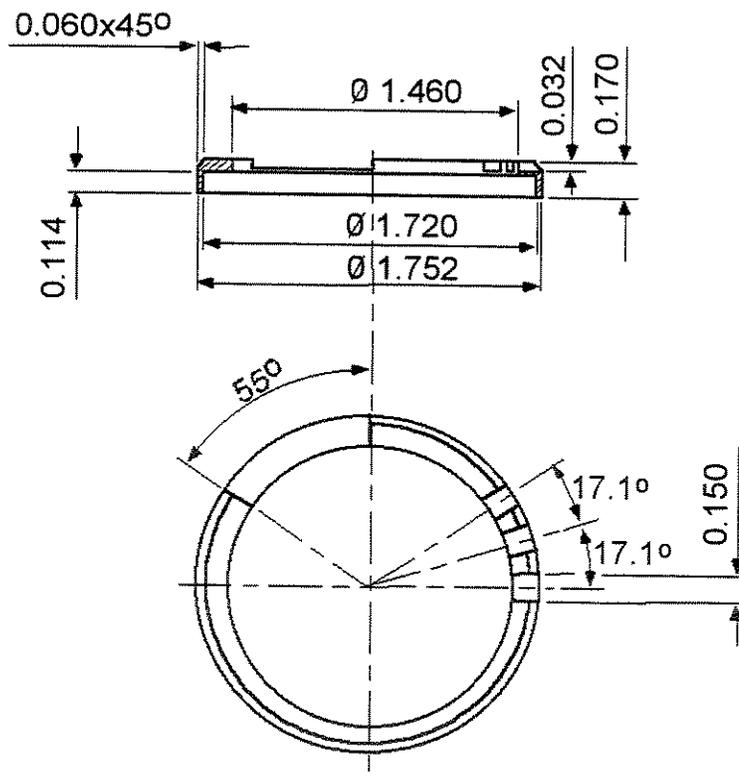
A2-1 Corpo Central (Escala 1:1, Material: Alumínio).



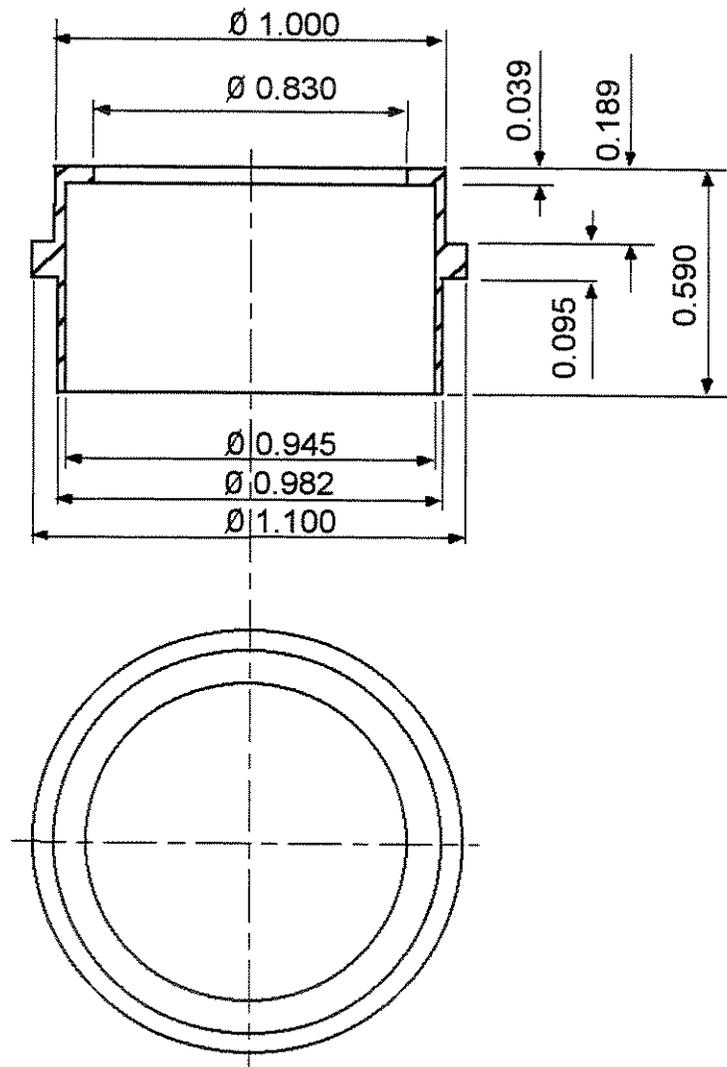
A2-2 Capa Esquerda do Motor (Escala 2:1, Material: Alumínio).



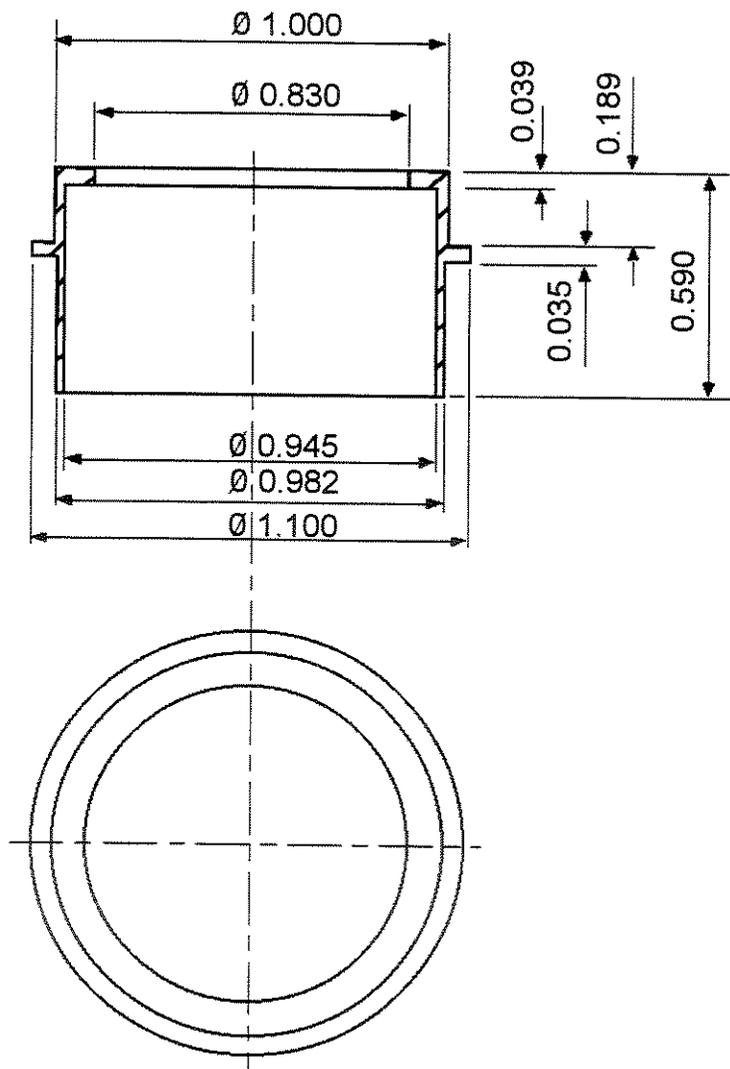
A2-3 Capa Direita do Motor (Escala 2:1, Material: Alumínio).



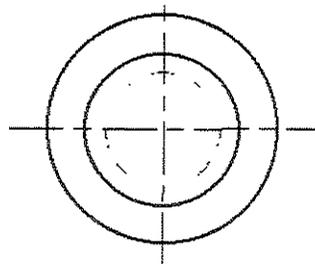
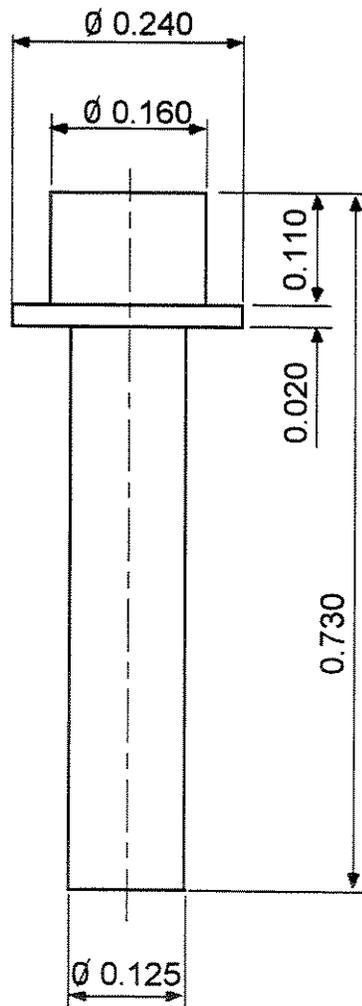
A2-4 Suporte dos Sensores Hall Comutadores do Motor (Escala 1:1, Material: Policarbonato).



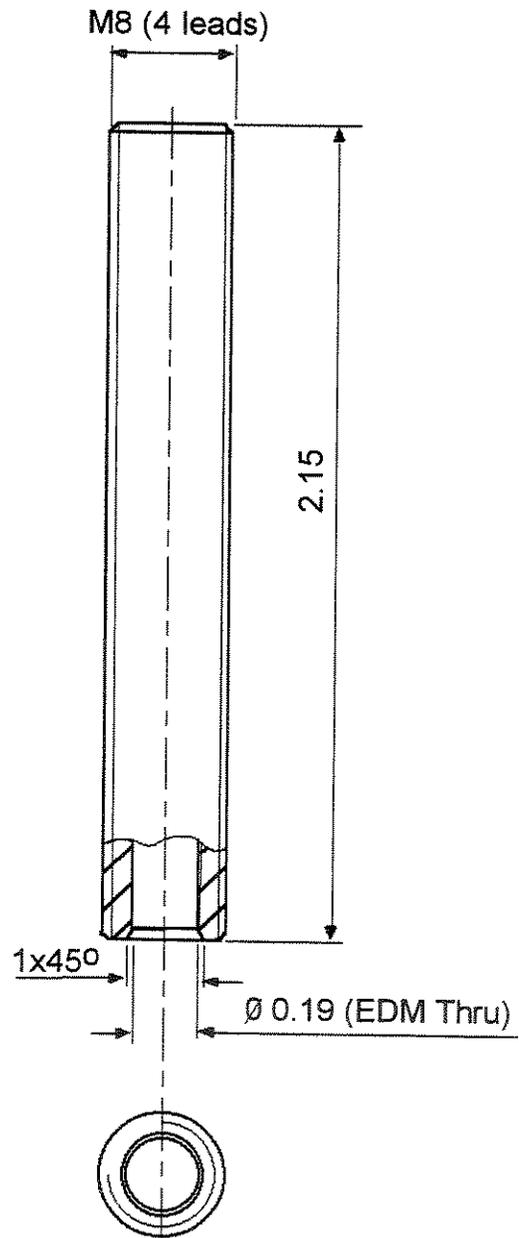
A2-5 Espaçador Fixador Esquerdo da Porca do Parafuso de Roletes (Escala 2:1, Material: Alumínio).



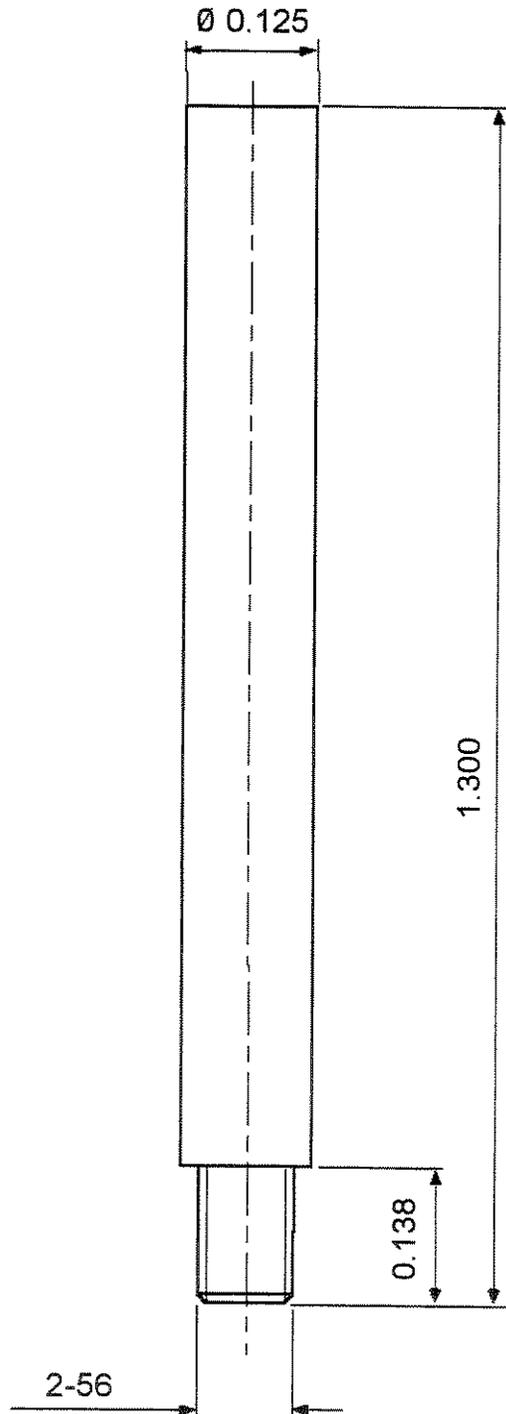
A2-6 Espaçador Fixador Direito da Porca do Parafuso de Roletes (Escala 2:1, Material: Alumínio).



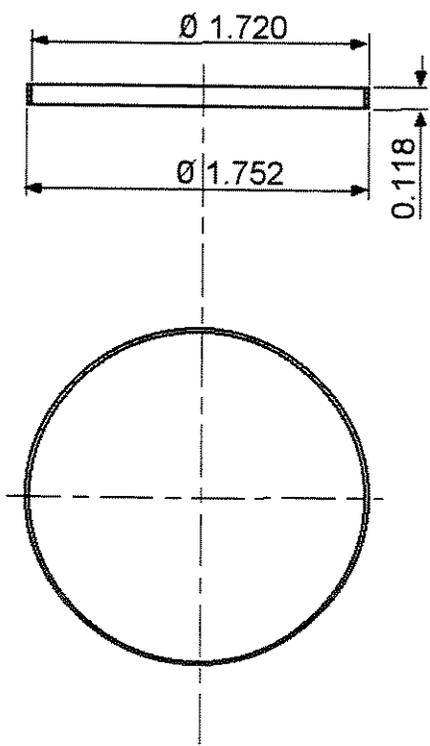
A2-7 Suporte dos Sensores Hall de Posicionamento e Controle do TAH (Escala 5:1, Material: Nylon).



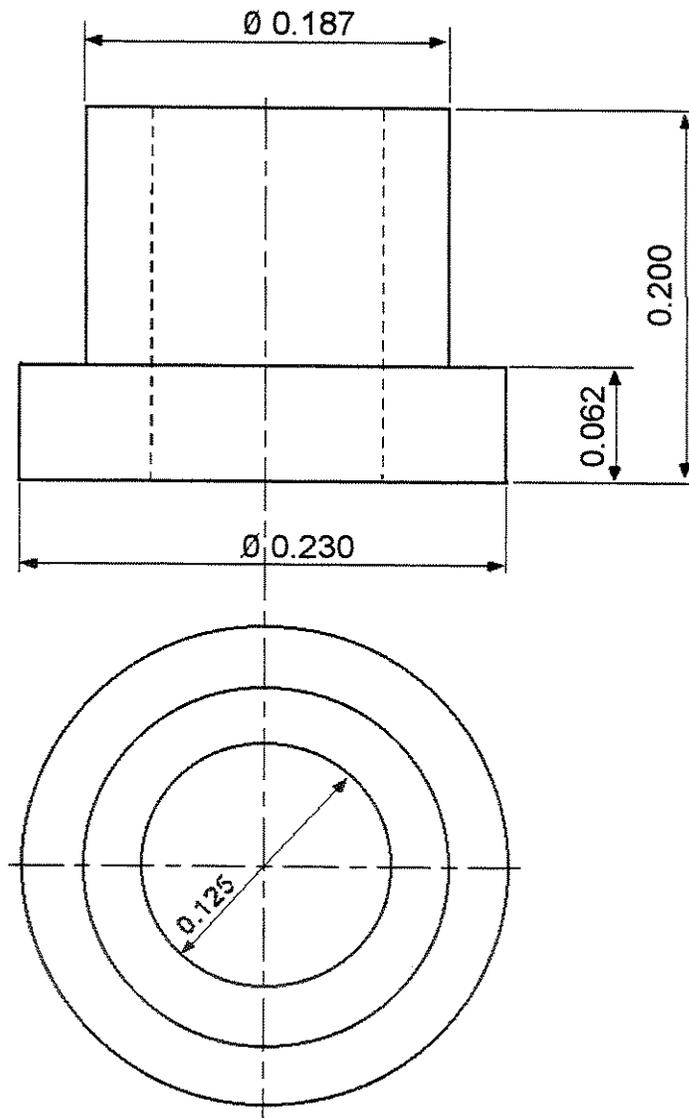
A2-8 Parafuso de Roletes (Escala 2:1, Material: Aço Inoxidável de alta resistência mecânica).



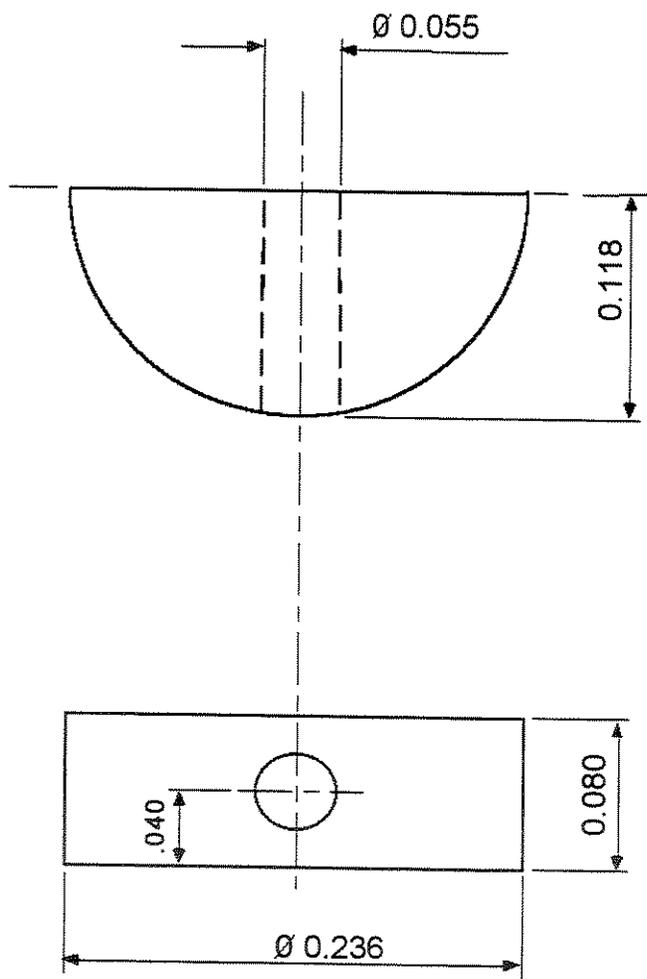
A2-9 Eixo Guia da Placa Estabilizadora (Escala 5:1, Material: Aço Inoxidável).



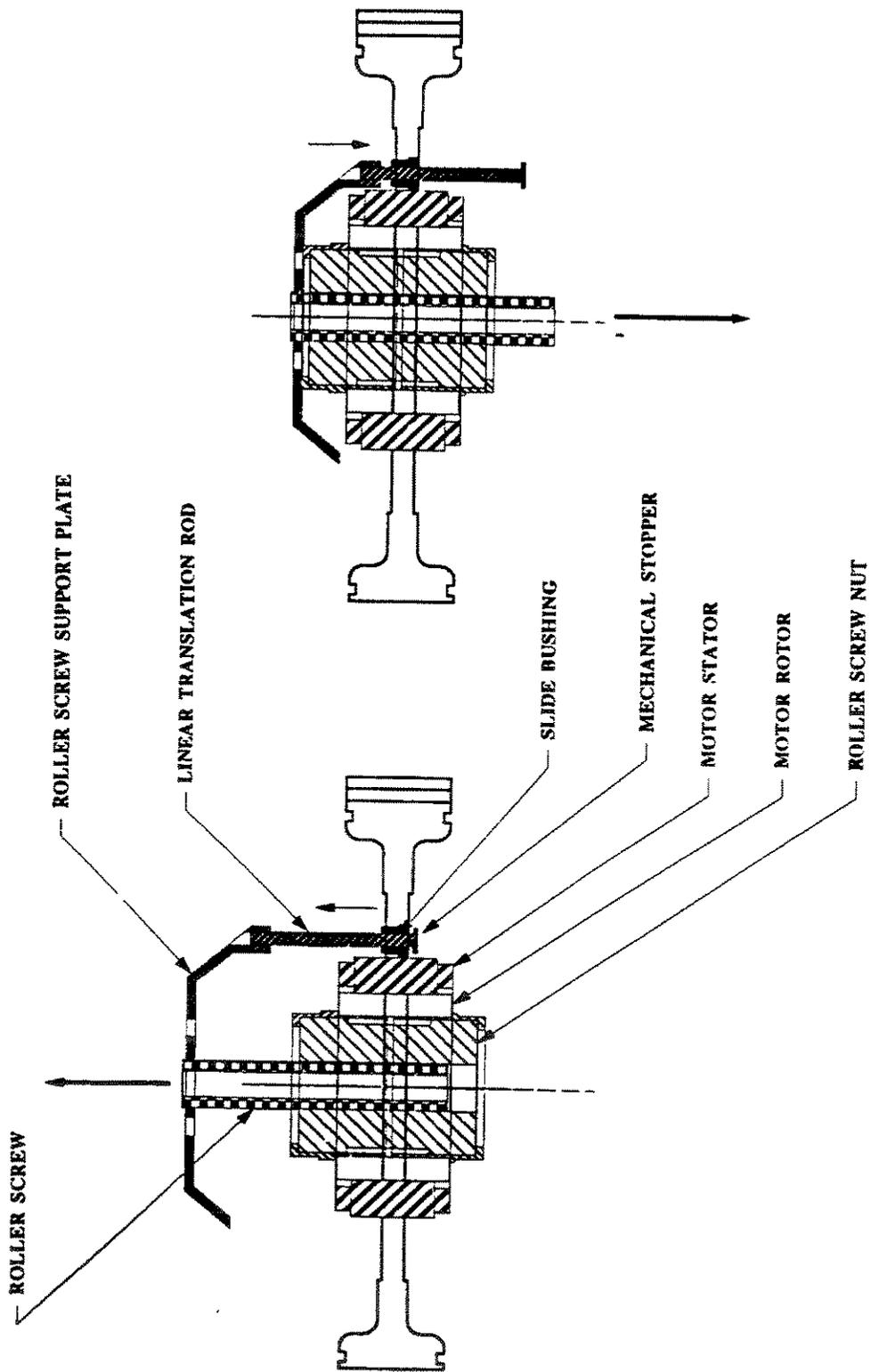
A2-10 Anel de Isolamento do Enrolamento do Motor (Escala 1:1, Material: Policarbonato).



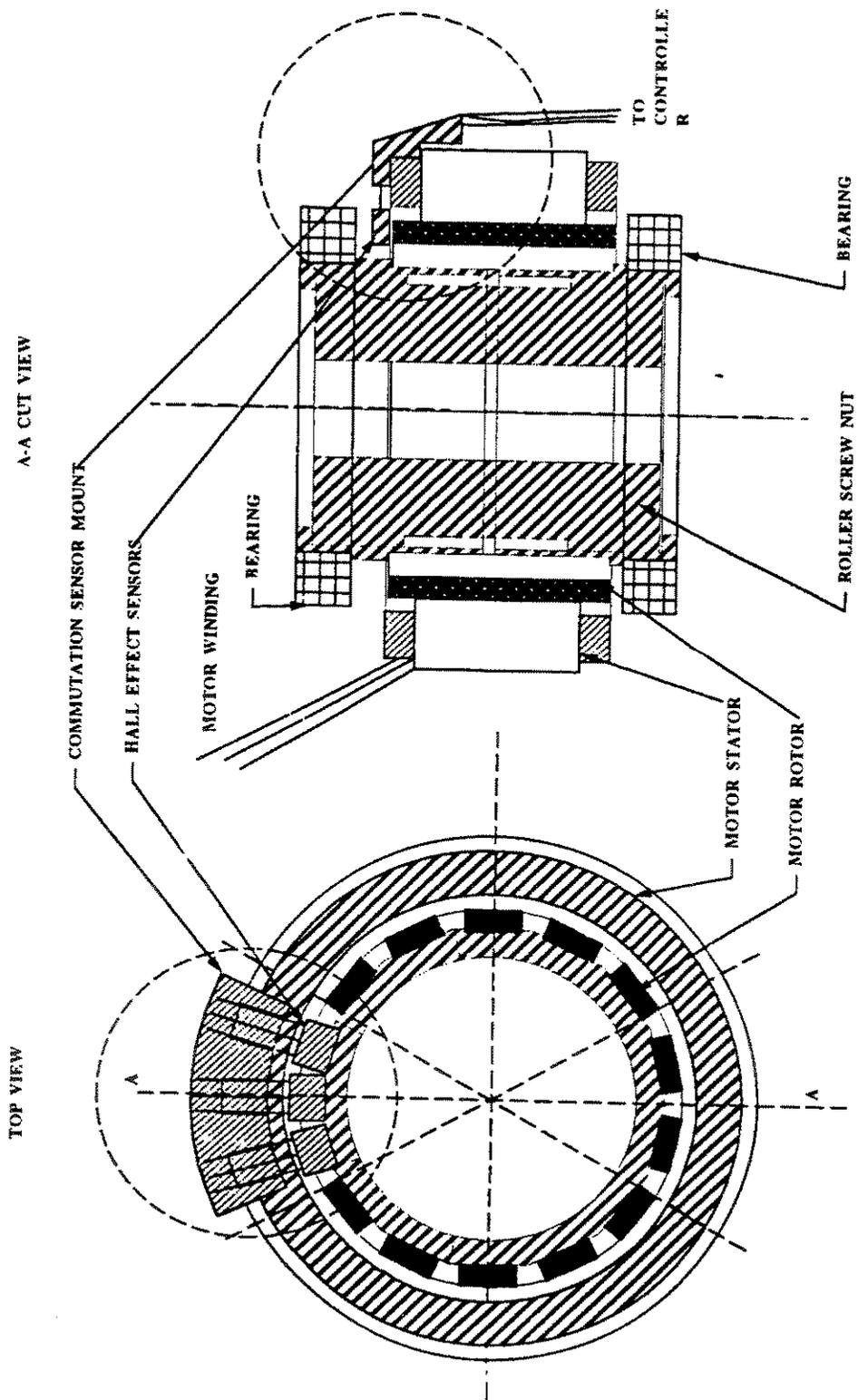
A2-11 Bucha Guia da Placa Estabilizadora (Escala 10:1, Material: Bronze).



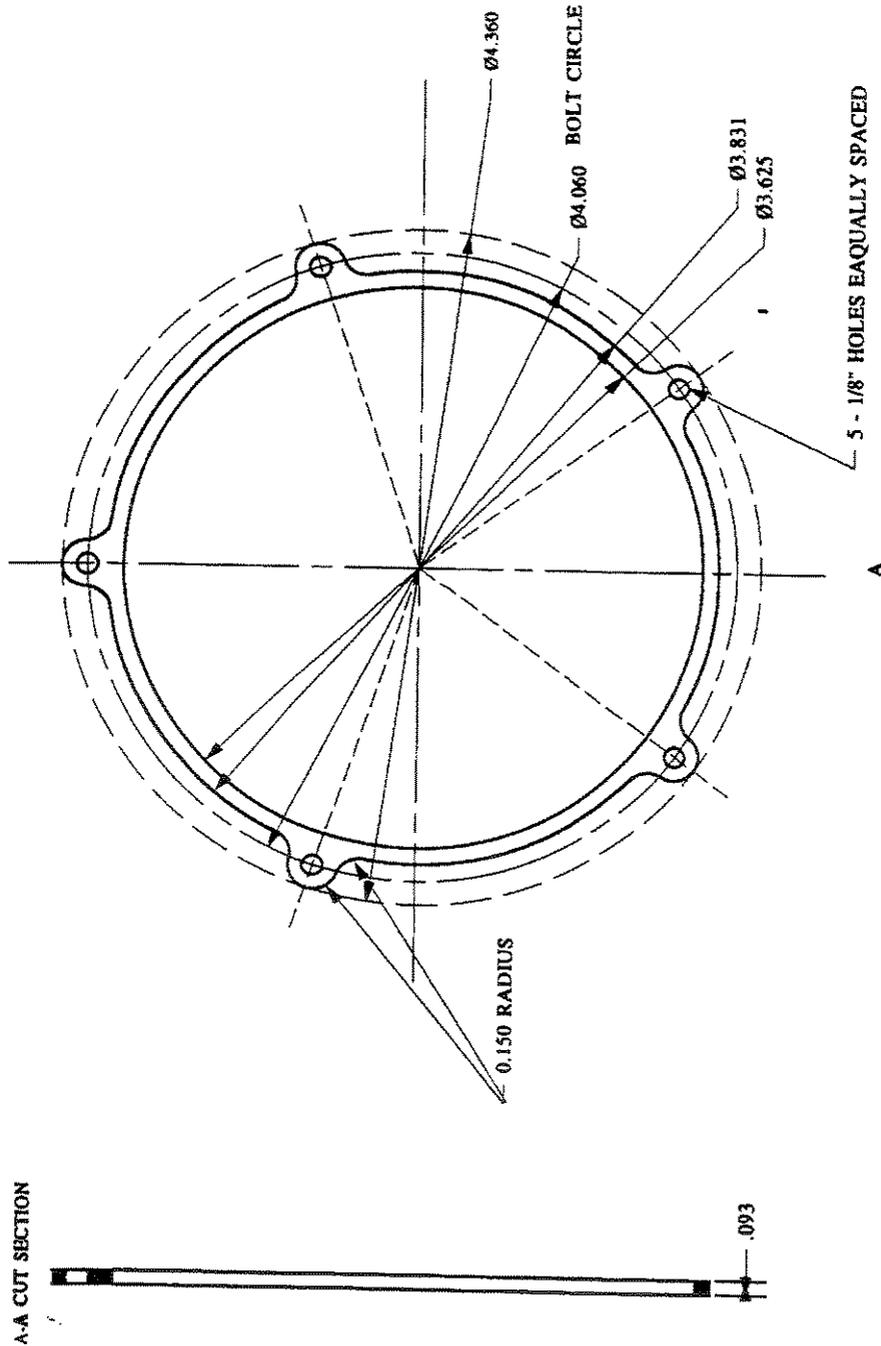
A2-12 Suporte do Imã da Placa Propulsora (Escala 10:1, Material: Alumínio).



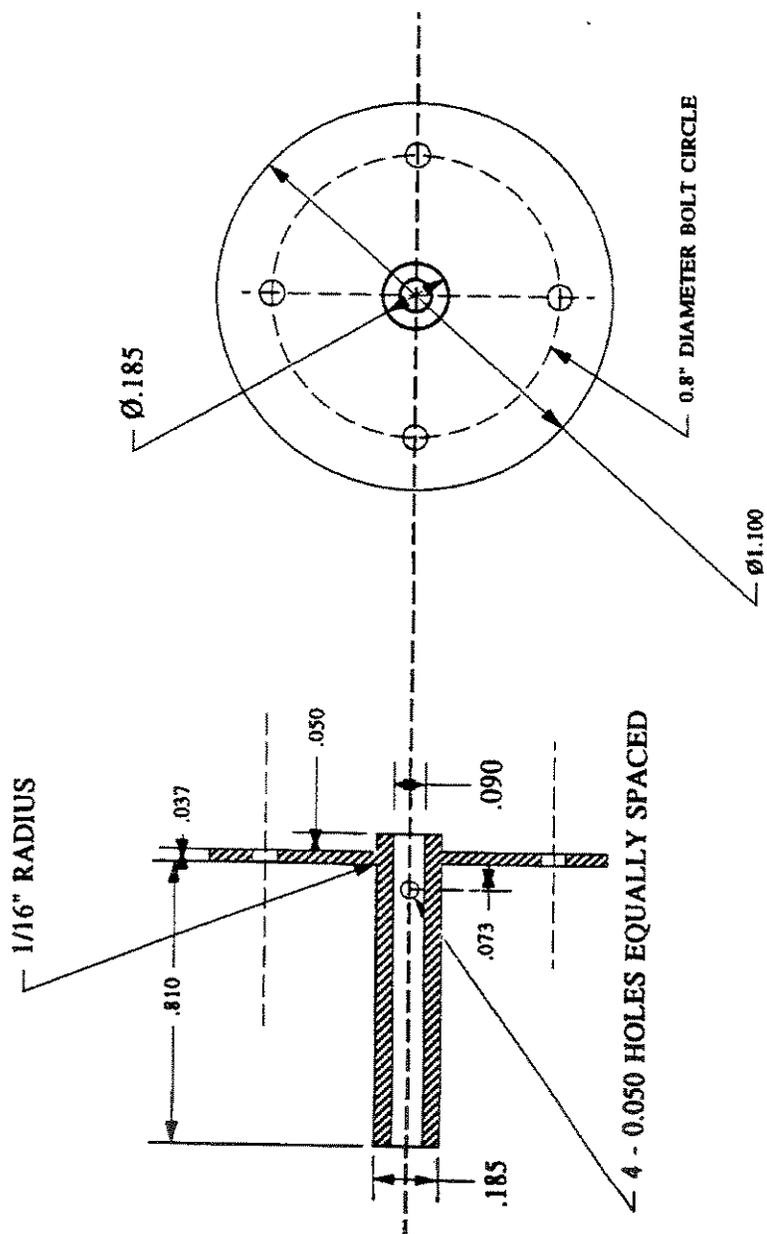
A2-14 Montagem do Conversor de Energia no Corpo Central.



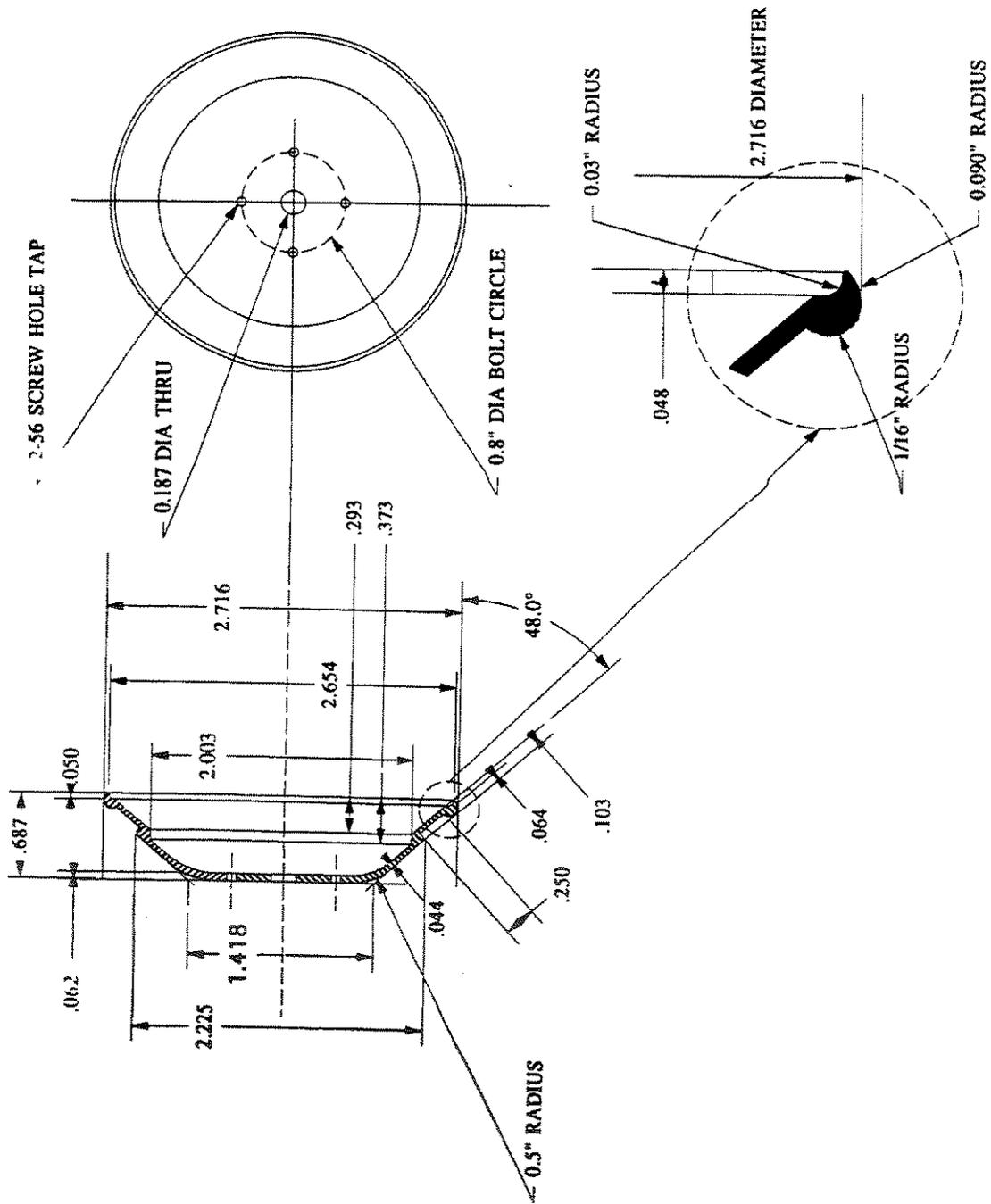
A2-15 Montagem dos Sensores Hall de Comutação no Motor.



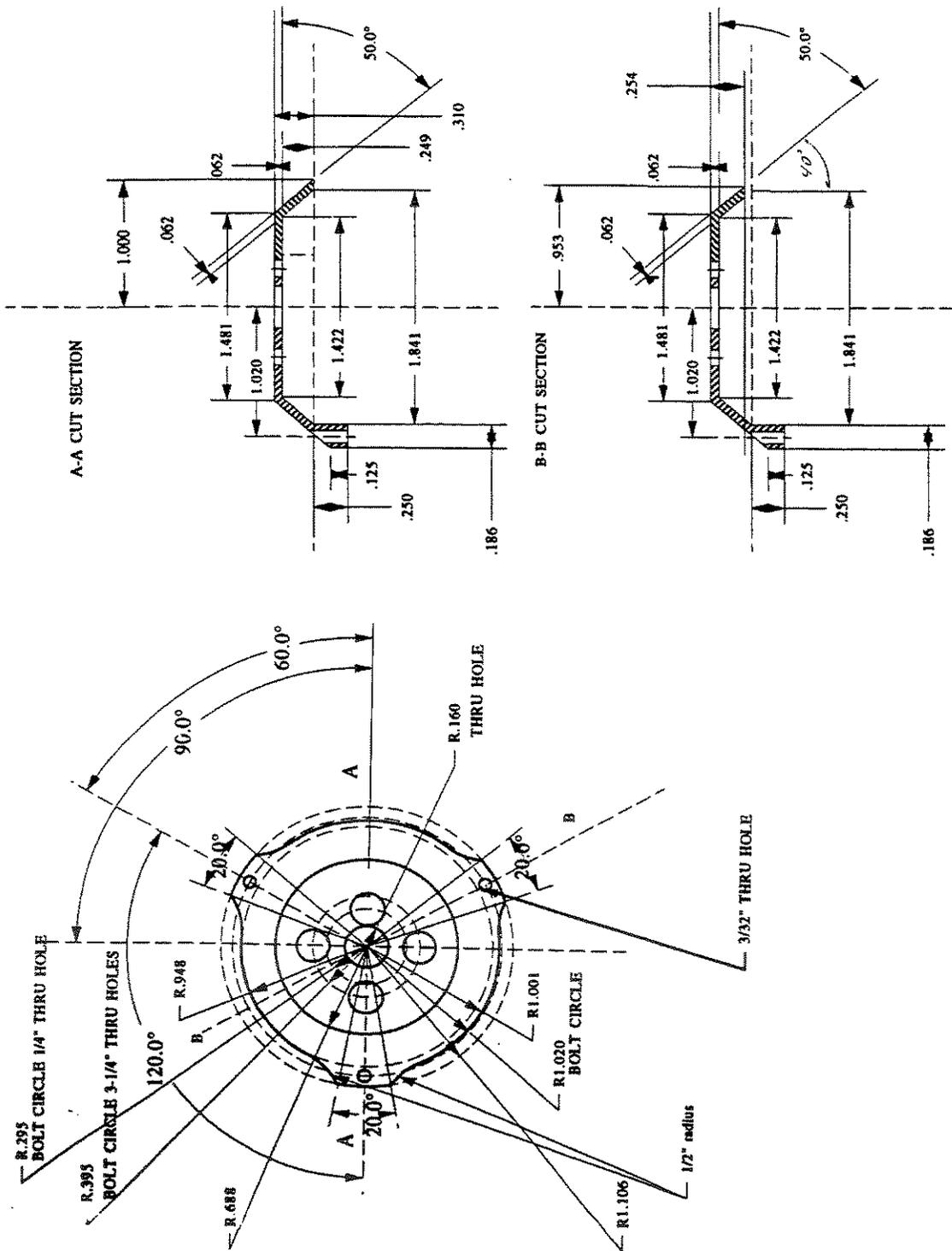
A2-16 Anel Metálico de Reforço da Aba da Câmara de Bombeamento (Escala 1:1, Material: Aço Inoxidável).



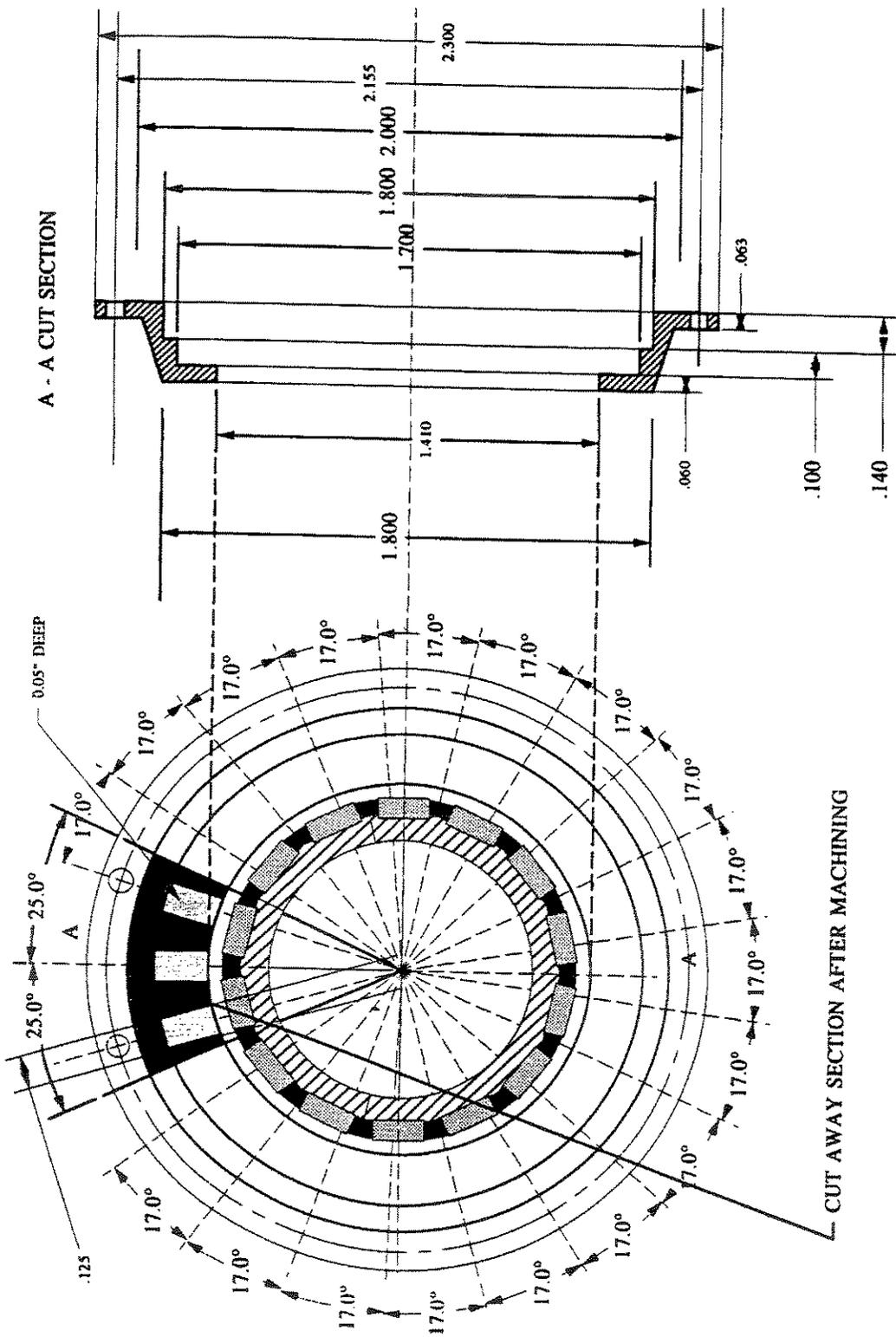
A2-17 Eixo Guia e de Centralização das Placas Propulsoras (Escala 2:1, Material: Aço Inoxidável).



A2-18 Placa Propulsora (Escala 1:1, Material: Aço Alumínio).

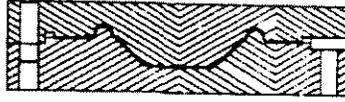
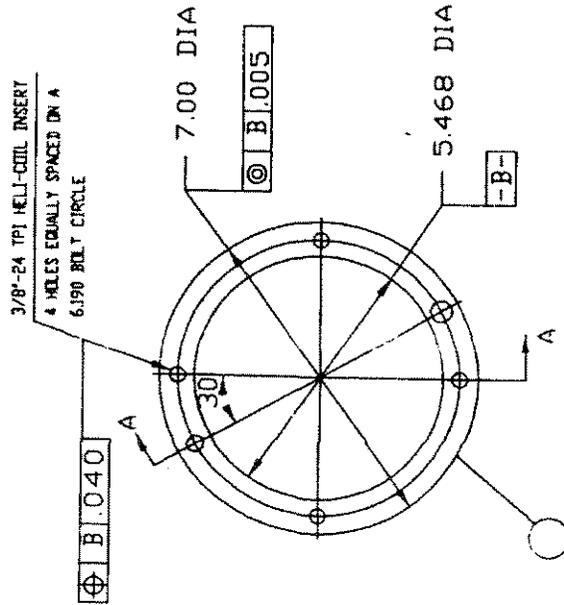
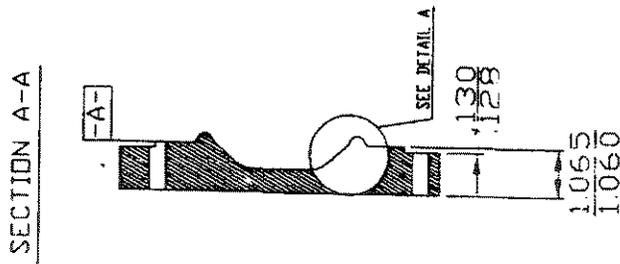
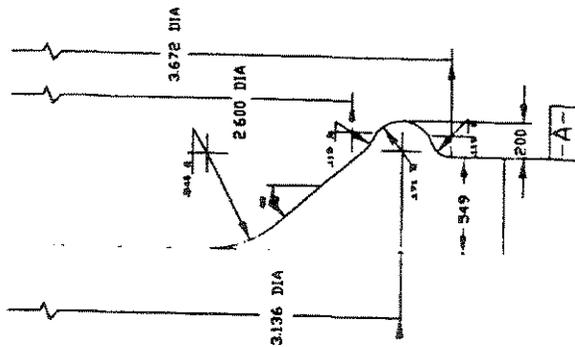


A2-19 Placa Suporte Estabilizadora (Escala 1:1, Material: Aço Inoxidável).



A2-20 Angulação dos Sensores Hall de Comutação em Relação aos Imãs Permanentes do Motor.

DETAIL A
SCALE: 4/1



A2-21 Parte Superior do Molde do Diafragma (Escala 1:4, Material: Alumínio).

Apêndice 3

Protocolo de Testes “In Vivo” com o TAH em Bezerros

Este protocolo, em anexo, foi apresentado ao Comitê Ético de Pesquisas Experimentais do “Baylor College of Medicine”, para possibilitar a utilização de animais nas pesquisas com o coração artificial.



**BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE
AND AFFILIATES
REQUEST TO USE LABORATORY
ANIMALS (APRC1)**

Office of Research
One Baylor Plaza
Room S-103
Houston, Texas 77030-3498
Phone: (713) 798-6970
FAX: (713) 798-6990

Use this form when submitting a new protocol and every three years thereafter. For annual renewals and/or minor modifications, use the short form, "Request to Use Laboratory Animals Amendment/Renewal Form". All information must be typed.

Document Certification (internal use only)

Received by OOR: _____ Date Received: _____
Reviewed by CCM: _____ Date Reviewed: _____
Reviewed by Animal Resources Manager: _____ Date Reviewed: _____

Protocol Number: AN- 00001 _____

Protocol Title: Development and Evaluation of an Electromechanical Total Artificial Heart

Administrative Contact: Karen Wendler E-mail: _____

Phone: (713) 798-8130 FAX: (713) 798-8941 Mail Station: 404D

Sponsor (funding source): Artificial Heart Development Fund

Location(s) of Research: Institution Baylor College of Medicine Room Number 433C
Dept. of Surgery

Section A

Principal Investigator (if not a full time faculty, you must designate a full time faculty sponsor)

Name: Dr. Yukihiko Nose BCM ID #: 030847 E-mail: _____
Phone: (713) 798-4434 Emerg. Phone: (713) 522-6903 Mail Station: _____
Department: Surgery Does the PI have direct contact with animals or animal tissue? Yes No

Associated Personnel

Check One: Faculty Sponsor Co-Investigator Technician Other

Name: Dr. Yukio Ohashi BCM ID #: 992756 E-mail: _____
Phone: (713) 798-3741 Emerg. Phone: (713) 785-7230 Mail Station: 404D
Department: Surgery

Check One: Faculty Sponsor Co-Investigator Technician Other

Name: Aron Jose Pazin de Andrade BCM ID #: 992794 E-mail: _____
Phone: (713) 798-3741 Emerg. Phone: (713) 790-9853 Mail Station: 404D
Department: Surgery

(Use Additional Personnel Form if necessary.)

Who will perform the experimental manipulations on animals?

Name	Yrs exp w/species	When/where experience received
Dr. Y. Ohashi	1	1995- Baylor College of Medicine

(Section A - continued)

Are the persons performing the experimental manipulations on the animals experienced with this procedure Yes No. If not, please indicate how they will receive this training before the experiments begin:

Location of laboratory (building/room): Cullen/433C

Approval of Laboratory Director (if different from PI): _____

Section B

Summaries

Two summaries are required on separate pages; a lay summary and an experimental summary.

LAY SUMMARY

Please answer these questions in your lay summary and number them as shown here. Please do not use technical language. Think, "Explaining my experiment to the media." (1) What (human) patient population might benefit from your experiment? (2) How will they benefit? (3) What will you do to the animals and why can't this be done in a cell dish or on humans? (4) Why do you need the number and type of animals that you are requesting? (5) How will you ensure that the animals are comfortable? The summary should be comprehensible to a member of the lay public with no scientific background, and potentially, only a 4th grade reading level. It should also address issues which would be of concern to an individual who might have reservations about the use of animals in experimentation

EXPERIMENTAL SUMMARY

The Experimental Summary should outline the experiment design and the procedures involving animals, especially any surgical procedures and means to alleviate pain or distress in any animal. It should provide a concise statement of the experiment rationale. A flow diagram of the experiment design illustrating the numbers of experiment groups and the numbers of animals per group is often helpful. The anticipated statistical evaluation should be stated in detail. Be sure to include the end-points for your experiments.

Section C

Animal Model(s)

Indicate the number of animals to be used per year in which approval is requested. The total number of animals should agree with the total in Section T. Distinguish # ordered from # obtained from breeding.

Species	Strain/Stock	Sex	Age	Weight	# Per Year	x	# of Years	= Total Number
calf	K-Bar	F	3 months	50-90Kg	4	X	1	= 4
					0	X	0	= 0
					0	X	0	= 0

Section D

Rationale and Justification of Numbers

Indicate why this particular species is selected. Lower acquisition cost is not valid justification.

The calf is similar in size to the human body and has the same circulation systems, and the calf easy to handle. In this developmental field of artificial hearts the calf is a popular species, and major institutions have been using this species.

Indicate why this number of animals is required. A flow diagram of the experiment design, illustrating the numbers of experiment groups and the numbers of animals per groups, is often helpful. The anticipated statistical evaluation should be stated in detail (the comment "this number of animals is needed to reach statistical significance" does not adequately answer this question). Anticipated animal losses due to technical problems should also be clearly stated.

Each experiment will be performed in three months. The first month will be spent in preperation for the test, the experiment will be performed in the second month, and during the third month the analysis of the data and required modifications in the device will be made. In one year 4 experiments will be performed, and this is a sufficient number for the development of the total artiificial heart in this stage of study.

Section E

Administration of Exogenous Substances [] Check here if section not applicable.

Complete this section if you will be administering drugs, infectious agents, carcinogens, toxins, etc., to animals other than for anesthesia or production of antibodies. Proceed to Section F if drugs or reagents are used only to anesthetize an animal which will not regain consciousness.

Species: <u>Penicillin</u>	Drug/Substance: <u>G Potassium</u>
Drug Type: <u>Antibiotics/anti-infective</u>	
Dosage: <u>500Kunit</u>	Route: <u>IM</u> Frequency: <u>12 hours</u>
Species: <u>Aminoglycoside</u>	Drug/Substance: <u>GentaVed/Gentamicin</u>
Drug Type: <u>Antibiotics/anti-infective</u>	
Dosage: <u>200mg</u>	Route: <u>IM</u> Frequency: <u>12 hours</u>
Species: _____	Drug/Substance: _____
Drug Type: _____	
Dosage: _____	Route: _____ Frequency: _____

Suggested Drug Types for Use Above:

This list of drug types is provided for your convenience. If none of the terms listed describe your drug, please fill in the blank with a term you feel is appropriate.

- | | | | |
|-------------------|----------------------------|---------------------------|------------------|
| Cardiac | Autonomic | Anti-convulsant | Hormones |
| Anti-hypertensive | Respiration affecting | Anti-Parkinsons | Gastrointestinal |
| Anti-arrhythmic | Antibiotics/anti-infective | Tranquilizer/psychotropic | Hematologic |
| Diuretics | Anti-cancer | Analgesic | Anti-allergy |

Will the animal(s) be anesthetized or sedated during this procedure? [] Yes [x] No

Will any physical or physiological impairment (e.g., pain, distress, change in activity) of the animal(s) result from this procedure?

[] Yes [x] No If yes, describe how this will be alleviated or minimized.

What are the expected effects on the animal: Avoid infection

Section F

Procedures

Check as many that apply:

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Monoclonal antibody production | <input type="checkbox"/> Use/Production of Recombinant DNA ³ | <input type="checkbox"/> Transgenics |
| <input type="checkbox"/> Polyclonal antibody production | <input type="checkbox"/> Use of infectious agents ³ | <input checked="" type="checkbox"/> Survival surgery |
| <input type="checkbox"/> Blood collection | <input type="checkbox"/> Use of radioisotopes ³ | <input type="checkbox"/> Non-survival surgery |
| <input type="checkbox"/> Collection of tissues/fluids | <input type="checkbox"/> Use of toxic chemicals or carcinogens ³ | <input type="checkbox"/> Long-term restraint |
| <input type="checkbox"/> Induction of disease/disability ^{1,2} | <input type="checkbox"/> Use of other hazardous materials ³ | <input checked="" type="checkbox"/> Short-term restraint |
| <input type="checkbox"/> Diet manipulation | <input type="checkbox"/> Teaching/training | <input type="checkbox"/> Breeding |
| <input type="checkbox"/> Catheterization | <input type="checkbox"/> Other (describe): _____ | |

¹ Visual impairment: Procedures resulting in visual impairment (other than genetic) should be unilateral, not bilateral (ie., performed on one eye only).

² Death as an endpoint: (ie., experiment ends with death of animal from disease or other induced condition) requires scientific justification and approval by the Committee.

³ Indicate the approval number below and attach a copy.

Approval Number: D _____

Approval Number: HA/HC _____

Approval Number: RA _____

Approval Number: AB _____

Final approval of the animal protocol will not be given until copies of all applicable environmental safety assurances are

Section G**Antibody Production** Check here if section not applicable

Complete this section if you will be producing either monoclonal or polyclonal antibodies.

Note: A complete Freund's adjuvant may be used only once in an animal. Investigators are encouraged to consider alternatives to Freund's and should be willing to run clinical comparison trials. Booster injections must use incomplete Freund's adjuvant. Footpad and/or intramuscular injections require Committee approval. Small volumes per injection site are encouraged, usually within the following ranges: intradermal - 0.05-0.1 ml, subcutaneous - 0.10-0.5 ml. It is recommended that rabbits are anesthetized for adjuvant injections. A rabbit restraint cage or the use of anesthesia is required for blood collection to prevent injury to animals or personnel.

Species:			
Antigen(s):			
Adjuvant (Initial Injections):			
Adjuvant (Booster Injections):			
Route of Administration:			
Volume Per Injection Site:			
Frequency of Administration:			

Will the animals be anesthetized or sedated during this procedure? Yes No

Section H**Tumor Studies** Check here if section not applicable

Complete this section if experiment involves the production or study of tumors in animals. Complete the requested information for each applicable species. Tumors must not exceed 10% of an animal's body weight. Once tumors are visible, animal must be checked daily, and moribund animals must be sacrificed. **Ascites Production:** The maximum dose of pristane to be used for priming is 0.2 ml. Larger doses have been shown to produce strong signs of distress. The recommended dose of hybridoma cells is 3.2×10^6 cells due to longer average survival times. Animals must be weighed often to ensure that ascites fluid does not exceed 20% of the animal's body weight. Once ascites production begins, animals must be checked daily and moribund animals must be sacrificed. Taps should be done one per 48 hour period, not to exceed a total of 3 taps (as more frequent taps result in higher levels of endotoxin.)

Species: _____

Are these tumors naturally-occurring in this stock/strain? Yes No

By what method will the tumors be induced? _____

If the tumors are transplantable, what type are they? _____

What is the source of the tumors? _____

At what point will the animals be euthanized? _____

Will the weight of the tumor exceed 10% the body weight of the animal? Yes No If yes, provide justification:

Section I**Transgenics** Check here if section not applicable

Complete this section if this protocol involves the production of transgenic animals.

Explanation of the envisioned uses.

Species: _____

What is the anticipated outcome of the transgenic DNA construct?

If viral genomes are introduced, describe the expected outcome.

(Section I - continued)

Describe any tissue ablation, enzyme deficiency or other expected consequences of this transgenic DNA construct.

Describe any distress to the animal induced by this construct, your criteria for euthanasia, and other means you will use to prevent animal suffering.

If someone else will be producing transgenic animals for you, provide their name and signature below.

Name: _____ Signature: _____

The following certification must be signed by the investigator in charge of the laboratory wherein the transgenic animals will be produced.

I will be producing transgenic animals with the expected properties described above using my standard approved protocol no. _____

Signature - Principal Investigator, Transgenic Laboratory

Date

Section J**Antemortem Fluid Collection** Check here if section not applicable

Complete this section if you will be collecting animal tissue or body fluids, other than following euthanasia. Sedation for tail vein puncture is not required, but is recommended. No more than 10% of the total blood volume may be collected every two weeks. (Total blood volume in liters = 7% of body weight in kilos.) A topical anesthetic or a parenteral anesthetic should be administered prior to bleeding by the retro orbital route.

Species: <u>Bovine</u>	Volume: <u>4 ml (blood)</u>
Frequency of Collection: <u>daily</u>	Method of Collection: <u>via catheter</u>
Anesthesia or Sedation: <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	
Species: _____	Volume: _____
Frequency of Collection: _____	Method of Collection: _____
Anesthesia or Sedation: <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	
Species: _____	Volume: _____
Frequency of Collection: _____	Method of Collection: _____
Anesthesia or Sedation: <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	

Section K**Restraint** Check here if section not applicable

Restraint of a conscious, unsedated animal for more than 30 minutes requires scientific justification, a complete description of the restraint apparatus, and a protocol for animal training, if applicable.

Method(s) of restraint: Manual Chemical Restraint device or cage

Describe any restraint device or cage being used: special designed calf cage made of aluminum

Maximum length of time any one animal would be restrained within a 24 hour period: 24 Hours

Provide scientific justification if a muscle relaxant or paralytic drug will be used without concurrent general anesthesia.

The calf needs to stay in the cage because catheters and monitor will be placed on it. The animal will be monitored by lab personnel 24 hours a day.

Section L

Behavioral Conditioning Check here if section not applicable

Complete this section if this protocol requires behavioral conditioning of animals.

<u>Species</u>	<u>No Reinforcement</u>	<u>Food Reward</u>	<u>Electrical Shock</u>	<u>Food Deprivation</u>	<u>Water Deprivation</u>
_____	[]	[]	[]	[]	[]
_____	[]	[]	[]	[]	[]
_____	[]	[]	[]	[]	[]

Purpose of conditioning: _____

Strength & duration of electrical shock: _____

Food deprivation (Kcal/day provided): _____

Water deprivation (ml/kg/day provided): _____

Criteria for monitoring the condition of the animals during food and water deprivation: _____

Section M

Nutrition and/or Dietary Manipulation Studies Check here if section not applicable

Complete this section if protocol requires dietary deprivation or excess of nutrients.

<u>Species</u>	<u>Duration of Dietary Manipulation</u>	<u>Method of Dietary Manipulation</u>
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Describe any physical or physiological impairment which may result from this experiment. Include criteria for early termination of the experiment should the animal become impaired.

Section N

Non-Survival Surgery Check here if section not applicable

Complete this section if the animal will be euthanized at the end of the surgical procedure.

<u>Species</u>	<u>Location of Surgery (Building/Room)</u>	<u>Pre-Operative Care</u>			
		<u>Withhold Food / Withhold Water</u>			
_____	_____	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No
_____	_____	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No
_____	_____	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No	[] Yes [x] No

Describe the surgical procedure(s): _____

Section O

Survival Surgery [] Check here if section not applicable

Aseptic procedures must be followed for all survival surgical procedures. This includes wearing of sterile gloves and face masks, use of sterile instruments, and aseptic techniques. Major survival surgical procedures on non-rodents must be performed in a dedicated sterile operating room. Major survival surgery is defined as any surgical intervention that penetrates a body cavity or has the potential for producing a permanent handicap in an animal that is expected to recover. A dedicated sterile operating room is an operating room or suite designed for and used only for sterile surgery. Survival surgery on rodents (mice, rats, guinea pigs, hamsters) and non-major survival surgery on non-rodents do not require a dedicated operating room, but must be performed using modified aseptic technique, as follows: a) Wipe down an area of the lab bench with a disinfectant (i.e., 70% ethanol, roccal, etc.). b) Clip fur from surgical site and clean skin surface with 70% alcohol or betadine solution. c) Sterile instruments, either by autoclaving instrument pack or by soaking instruments in a chemical sterilant (Instracal, Amersse) for at least 15 minutes before using. d) Wear sterile gloves or latex gloves thoroughly cleaned with 70% ethanol, Aicare, or another germicidal agent. e) Wear mask.

Species: calves

Describe the surgical procedure:

- anesthesia;
- right thoracotomy;
- cardiopulmonary bypass;
- ventriculotomy;
- connection of the artificial heart;
- closure of the wound.

Will more than one procedure be performed on any one animal? [] Yes [X] No

Will aseptic procedures be followed? [X] Yes [] No

Location (Building/Room): Cullen/433C Dedicated sterile operating room? [X] Yes [] No

Pre-Operative Care: [X] Withholding Food [X] Withholding Water [X] Antibiotics/Drugs

<u>Species</u>	<u>Pre-op antibiotics/drugs</u>	<u>Dosage</u>	<u>Route</u>	<u>Frequency</u>
<u>calves</u>	<u>Gentamicin</u>	<u>160 mg</u>	<u>IM</u>	<u>12 hours</u>
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

How long will the procedure last? 4 hours

What precautions will be taken during and after surgery to prevent hypothermia and/or dehydration?

- infusion of lactec ringer

How long will the animal be maintained following the surgery? 1 month

Describe in detail any physical or physiological impairment to the animal due to the surgery. Include criteria for early termination of the experiment if the animal becomes ill or impaired.

The animal will be euthanized when any mechanical failure of the artificial heart occurs. If thromboembolic complications are recognized, the animal will also be euthanized immediately

Postsurgical Observation Frequency:

<u>Purpose</u>	<u>Name</u>	<u>Dosage</u>	<u>Route</u>	<u>Frequency</u>
<u>Analgesic</u>	<u>Butorphanol</u>	<u>1 mg per Kg</u>	<u>IV line</u>	<u>6 hours</u>
<u>Antibiotics</u>	<u>Gentamicin</u>	<u>0.5 mg per Kg</u>	<u>IV line</u>	<u>8 hours</u>
<u>Fluids</u>	<u>lactated ringers</u>	<u>500 ml</u>	<u>IV line</u>	<u>24 hours</u>

Describe any special diet or other supportive care required:

Who (or what level of personnel) will perform the surgery? Cardiac Surgeons

Who (or what level of personnel) will perform postsurgical care? Cardiac Surgeons and lab assistants

Will these individuals require assistance/training in the appropriate surgical procedures, aseptic technique, or postsurgical care?

[X] Yes [] No

Section P

Other Experimental Manipulations

Describe any other experimental manipulations that may produce pain, discomfort, or anxiety.

Section Q

Anesthesia, Analgesia, Sedation, Tranquilization of Animals [] Check here if section not applicable

Complete this section if drugs will be used for restraint, sedation, tranquilization, paralysis, anesthesia, or analgesia.

All drugs used should be listed by proper names, including anesthetic agents. Refrain from the use of terms such as "cocktail", etc. A popular rodent combination is ketamine (42.8 mg/ml), xylazine (8.6 mg/ml) and acepromazine (1.4 mg/ml). If using this or any combination, all agents should be listed separately at proper dosages. Some specific situations involving anesthesia, analgesia, or post-operative pain medications are listed as follows:

1. No post-operative analgesia is required for burr-hole craniotomies, mouse embryo transfers, mouse mammary-pad biopsy, and mouse mammary-pad implants.
2. Nubian or other narcotic-strength analgesic is required following carotid implants, laparotomies, thoracotomies, or during coronary occlusions.
3. Tylenol III in drinking water is acceptable after laparotomies in rats.
4. The use of ether is prohibited by the Safety-Security Committee. Exceptions may be approved by the Committee for clearly-documented scientific reasons.

- 4% Halothane with 50% nitrous oxide gas;
- maintained by 1.5% Halothane with 25% nitrous oxide gas.

Purpose	Drug	Dosage	Route	Paralytic Agent or Muscle Relaxant	Controlled Substance
Restraint, etc.	<u>Butorphanol</u>	<u>10 mg per Kg</u>	<u>IM</u>	[] Yes [X] No	[] Yes [X] No
Preanesthetic	<u>atropine sulfate</u>	<u>0.4 mg</u>	<u>IM</u>	[] Yes [X] No	[] Yes [X] No
Induction	_____	_____	_____	[] Yes [X] No	[] Yes [X] No
Maintenance	_____	_____	_____	[] Yes [X] No	[] Yes [X] No

Duration of Anesthesia: [] 30-60 minutes [] 1-2 hours [] 2-4 hours [X] Over 4 hours

How will the depth of anesthesia be monitored? pupil, and blood pressure

Where will anesthesia take place (Building/Room)? Cullen/433C

Who will perform anesthesia? Supervisor Experimental Surgery Lab.

Who will supervise administration of anesthetics? anesthesiologist Dr. Niimi

If a paralytic agent is used, what is the purpose? no

If a paralytic agent is used, how will the level of anesthesia be monitored in the paralyzed animal?

Section R

Euthanasia

Euthanasia by Decapitation: Animal must be anesthetized before decapitation or the head must be immediately dropped into liquid nitrogen. Other euthanasia methods must meet current guidelines of the AVMA Panel on Euthanasia. If you need a copy of these guidelines please call the Center for Comparative Medicine at 798-4486. It is the investigator's responsibility to become familiar with acceptable methods and/or restrictions prior to submission of the protocol.

Chemical Methods:

Species	Drug	Dosage	Route
<u>calves</u>	<u>Ketanmine/xylazine</u>	<u>1 mg/lb ; 1 mg/lb</u>	<u>IV</u>
_____	<u>KCl</u>	<u>>80 mEq</u>	<u>IV</u>
_____	_____	_____	_____

(Section R - continued)

Physical Methods:

- Cervical dislocation under anesthesia (mice, birds, rats less than 200g) Species: _____
- Decapitation under anesthesia (describe under Chemical Method) Species: _____
- Exsanguination under anesthesia (describe under Chemical Methods) Species: _____
- Other (describe) _____ Species: _____

(Due to recommendations in the recent SVMA panel on euthanasia, anesthesia must be used prior to any physical means of euthanasia.)

Provide clear, scientific justification for the use of any method without anesthesia.

Describe any impairment or complication that might occur which would be criteria for early termination of an experiment and/or an indication for euthanasia due to the condition of an animal.

- pump failure;
- thromboembolic complications.

Section S

Use of Controlled Substances Check here if section not applicable

Complete this section if you will be using controlled substances in any part of this experiment.

Substance: _____ DEA Schedule: _____

Name of individual registered with the Drug Enforcement Administration:

Give the building and room number where the drugs will be secured. Describe all security measures:

Building/Room: _____

Describe security measures:

Section T

Animal Husbandry

Preferred location of animal housing: Room # 415SA

Central Facilities (Center for Comparative Medicine)

- Taub Research Bldg. MRI
- Fondren-Brown HBI
- Neurosensory Texas Children's Hospital
- Wynne Unit Barrier Facility
- CNRC Center for Biotechnology

Satellite Facility

Building: Cullen Room: 415SA

A "Request for Approval of a Satellite Facility Form" must be completed in order to register a satellite facility. If the principal investigator of this protocol is not the director of the satellite facility, provide a letter from the director indicating approval to maintain animals in this facility.

(Section T - continued)

Name of any outside institution where any work on this experiment is being performed: _____

Is this protocol being reviewed by that institution? Yes No PendingNumber of hours at one time the animals will be kept in the laboratory/surgery: 0-12 12-24 Over 24

Animal Census:

Species	Maximum Census	Average Census	Maximum Stay	Average Stay	Total Number (From Section C)
calves	1	1	40 days	40 days	4
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

If other than standard housing and care are required, specify and describe the following:

Caging: _____

Temperature: _____

Light cycle: _____

Sanitation: _____

Diet: _____

Water: _____

Other: _____

Section U**Alternatives**

A determination that alternative models, which could be used to replace animal-derived data, are not available and a review of methods indicating that they cannot be simulated in non-animal models must be made. List and/or check sources of information used to determine this.

Source(s): Publications in the Official Journal of the international Society for Artificial Organs:

1994, volume 18, 1, 54-72

1995, volume 19, 7, 653-659

1996, volume 20, 2, 101-102

- MedLine
 Index Medicus
 Biological Abstracts
 Current Research Information Service (CRIS)
 Animal Welfare Information Center, National Agricultural Library

I have determined that one or more supplemental non-animal model(s) are available for some of these studies and I will be using them in order to reduce the number of animals necessary.

Methods or models:

Section V**Certification by Principal Investigator**

THIS SECTION MUST BE COMPLETED

- (1) *I certify that the use of all animals involved in this project will be carried out according to the provisions of the Animal Welfare Act, PHS Animal Welfare Policy, the principles of the "NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", and the policies and procedures of Baylor College of Medicine. I agree to notify the Animal Protocol Review Committee of Baylor College of Medicine of any substantive changes in the research use of the animals, including the number of animals, species used, or procedures performed.*
- (2) *I understand that Baylor College of Medicine and its representatives on the Animal Protocol Review Committee and/or the Animal Research Committee have the authority to suspend any part of my research, should I not be in compliance at any time with USDA, NIH, or Baylor regulations for animal care and use.*
- (3) *I further certify that my studies do not unnecessarily duplicate previous experiments.*

Signature of Principal Investigator (PI)_____
Date_____
Signature of Mentor/Advisor (if applicable)_____
Date_____
Signature of PI Department Chair_____
Date

If VA proposal to VA Central Office (Merit Review, RAG, Career Development, etc) attach VA-APRC form (Animal Request for VAMC) See VAMC Research Services Office for further details.

Are you interested in sharing tissues with other investigators? Yes No

If yes, indicate the species and condition (i.e., fresh fixed, pre-mortem) below:

Are you interested in collaborative research with other Baylor faculty working in this field? Yes No

If yes, provide keywords:

Apêndice 4

Tabela dos Dados Registrados Durante os Testes “In Vivo”

Esta tabela foi utilizada durante os experimentos “In Vivo” com o coração artificial, no “Baylor College of Medicine”. Os dados referentes aos experimentos foram registrados nestas tabelas, de hora em hora, pelos responsáveis pelo projeto.

TAH DATA CHART - IN VIVO TEST

Date: ___/___/___ Post Op. Day: ___ Calf # ___ Experiment # ___

Time	Calf position	Fluid Balance			Pump Parameters		Pressures (mm Hg)			Vital Balance		Sign.	
		Infusion (ml)	Oral Intake Y or N	Urine Y or N	Drainage (ml)	Heart Rate	Flow (L/min)	LAP	RAP	PAP	AP		Temp. (°C)
0:00													
1:00													
2:00													
3:00													
4:00													
5:00													
6:00													
7:00													
8:00													
9:00													
10:00													
11:00													
12:00													
13:00													
14:00													
15:00													
16:00													
17:00													
18:00													
19:00													
20:00													
21:00													
22:00													
23:00													

Anomalies: _____

Apêndice 5

Estudos Anatômicos

A5.1 Visão Geral dos Estudos Anatômicos

Na Figura A5.1-1 é apresentada uma visão geral dos estudos anatômicos feitos pelo Dr. Nosé, desde 1972. Deve-se notar que, ao contrário de outros grupos trabalhando em dispositivos de suporte circulatório, a equipe do Dr. Nosé não usou somente cadáveres como fonte primária de dados para o projeto de dispositivos cardiovasculares implantáveis. Experiências anteriores mostraram que diversos erros são inerentes nas medições cadavéricas, devido principalmente ao enrijecimento dos tecidos no pós morte e ao colapso circulatório. Erros de projeto podem se tornar extremamente críticos para um dispositivo implantável de reposição cardíaca, uma vez que este dispositivo deve ser implantado num espaço limitado imediatamente adjacente a estruturas cardiovasculares importantes (Kolff, 1984; Affeld, 1883).

Os projetos iniciais dos dispositivos implantáveis, inclusive o Sistema TAH, basearam-se em dados estatísticos obtidos de uma grande amostra populacional. Subseqüentemente, um modelo de TAH foi construído, e sua compatibilidade anatômica foi demonstrada em uma população real de pacientes.

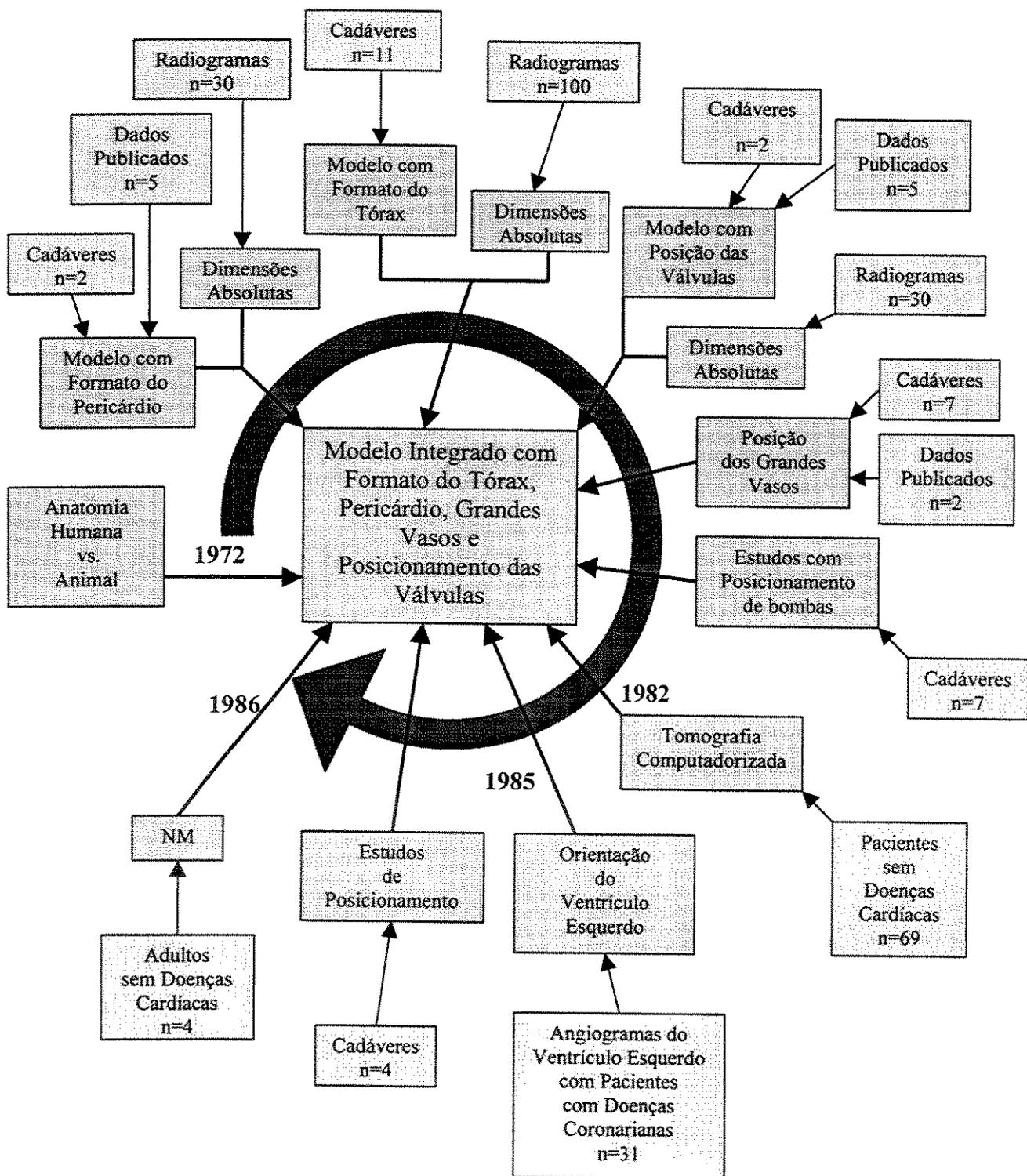


Figura A5.1-1 Quadro Resumo dos estudos anatômicos realizados anteriormente com bombas de sangue, desde 1972.

A5.2 Características Anatômicas Específicas

Para os estudos iniciais, foram selecionados apenas dados de adultos homens. Essencialmente, 3 diferentes populações provenientes de estudos previamente publicados e de estudos com ressonância magnética nuclear (NMR) serviram como fontes de dados para construir um modelo torácico tridimensional (Jacobs, 1976 e 1978; Fujimoto, 1984(a) e 1985).

As medições anatômicas com NMR foram feitas em 4 voluntários adultos homens. As características físicas desses 4 voluntários estão resumidas abaixo.

Idade (anos)	Peso Corporal (Kg)	Altura (cm)
33,5 ± 11,2	82,3 ± 6,8	175 ± 5
(22 a 47)	(75,0 a 90,9)	(168 a 178)

Um sistema padrão de referência vertical, conforme descrito abaixo, foi usado no estudo NMR de forma que os dados pudessem ser comparados com os resultados anteriores. Para se estabelecer pontos de referência nas imagens, um tipo especial de marcador triangular foi fixado ao tórax do paciente. Tubos plásticos de diâmetro pequeno enchidos com óleo mineral foram colocados em forma de um triângulo no tórax anterior e parede abdominal superior. Um dos vértices do triângulo foi posicionado no entalhe supra-esternal, dando um limite facilmente identificável no radiograma do tórax. Consequentemente, estabelecendo-se a referência vertical no radiograma do mesmo paciente, todos os tomogramas NMR transversais poderiam ser colocados adequadamente na direção vertical. Similarmente, a configuração da marca permitiu que todas as secções fossem colocadas ao longo de um eixo vertical, facilitando assim a construção de um modelo tridimensional. Uma vez que a altura do triângulo era conhecida, foi estabelecido um fator de escala para se calcular as dimensões absolutas. Esses dados ajudaram a validar dados anatômicos anteriores e contribuíram para o projeto inicial do sistema de TAH.

As características anatômicas relevantes e os respectivos resultados são os seguintes:

1. Modelo Tridimensional da Parede Interna do Tórax: Quando correlacionados com estruturas internas, principalmente válvulas naturais e câmaras atriais, o modelo de parede do tórax proporcionou dados referentes ao espaço disponível para os componentes a serem implantados dentro do tórax. O modelo básico utilizado foi aquele construído anteriormente, por Fujimoto (1985), baseado nos pacientes de doença coronária ($n = 31$). O tamanho do tórax desses pacientes como um grupo foi considerado ser representativo dos pacientes candidatos a um TAH. As características físicas desses pacientes estão resumidas na Tabela A5.2-1. As dimensões da parede interna do tórax, especificamente utilizadas no projeto inicial do sistema TAH, foram baseadas em parâmetros radiográficos de normalização A, B e C nos níveis verticais (Figuras A5.2-1 e -2). Definições dos parâmetros de normalização e os vários níveis de referência verticais foram desenvolvidos por Jacobs (1976 e 1978).

Em resumo, os parâmetros A e C são medidos em cada nível nos radiogramas laterais e correspondem à distância do ponto mais anterior da coluna vertical aos pontos mais posterior (A) e anterior (C) da parede interna do tórax; esses dois parâmetros representam a profundidade do tórax; B corresponde à distância da linha média ao ponto mais lateral da parede interna do tórax; o parâmetro B representa a espessura interna do meio tórax (Figura A5.2-2).

Uma das características dos estudos anatômicos anteriores é o uso de um sistema de referência vertical padrão. Esse sistema de referência, estabelecido em radiogramas de tórax de rotina, possibilita que dados sejam coletados de um grande número de indivíduos e diferentes populações. Mais importante, dados de diferentes amostras podem ser combinados e comparados. Os pontos de referência superior e inferior estão relacionados analiticamente às costelas quarta e décima, respectivamente. A distância entre estas costelas é então dividida por 10 para produzir cada nível vertical, sendo a quarta costela o nível vertical zero (V_0) e a décima costela o nível dez (V_{10}). Os níveis verticais mostram a altura de cada plano horizontal e são representados com V_n (sendo $n =$ níveis de 0 a 15).

Os dados selecionados do tórax considerados relevantes para o projeto do TAH estão resumidos, esses parâmetros foram combinados com um modelo no formato do tórax para delimitar a parede do tórax. Os parâmetros estão listados na Tabela A5.2-2.

2. Válvulas Naturais (Mitral, Tricúspide e Pulmonar): Experiências em animais com o implante de TAH demonstraram que muitos problemas podem ser evitados quando as conexões de entrada da bomba de sangue são anastomizadas ao nível do anel das válvulas naturais ao invés de ao nível da parede atrial (veja descrição cirúrgica no Capítulo 5). O corte da parede atrial proximal ao anel para anastomose foi associado a: a) problemas de hemorragia; b) diferenças dimensionais entre as aberturas do átrio e os bordeletes da bomba; c) distorção ou rompimento das câmaras atriais nos pontos anastomóticos (a parede atrial sendo dobrada ou severamente retorcida), geralmente durante manipulação da bomba e fechamento do tórax. A conexão ao nível do anel da válvula também resultou no alinhamento adequado entre as câmaras atriais e as bombas de sangue, de modo similar ao coração natural. Além disso, a integridade e conseqüentes características de complacência das câmaras atriais são totalmente preservadas, resultando na vantagem adicional de desempenho fisiológico superior para o Sistema TAH. Conseqüentemente, dados referentes à posição e orientação das válvulas com relação a parede interna do tórax e diafragma são fundamentais a uma análise do espaço disponível para as bombas de sangue e também para um projeto acurado das conexões de entrada e saída de uma bomba de sangue. Com relação às válvulas, a posição e orientação das válvulas mitral e tricúspide são informações crítica. A posição das outras duas é menos importante, uma vez que a dissecação cirúrgica da aorta e da artéria pulmonar propiciam mais flexibilidade para acomodar e alinhar os condutos de saída das bombas.

As dimensões das válvulas consideradas relevantes para o projeto TAH foram selecionadas a partir dos dados publicados por Jacobs (1976 e 1978). Alguns dos dados das válvulas foram também validados pelos resultados preliminares de NMR.

3. Câmara Atrial Direita: O contorno da parede atrial direita, embora não quantificado, foi facilmente analisado através de exame de imagens NMR em três planos diferentes (sagital, coronal e transversal). Particularmente, os cortes transversal e sagital demonstraram claramente que dispõe-se de muito pouco espaço entre o átrio direito e o esterno. Como conseqüência, uma tentativa de se ajustar o Sistema TAH atrás do esterno resultará em compressão inaceitável do átrio. É provável que esta situação seja mais crítica em pacientes com um átrio direito aumentado

como se espera em receptores do TAH. Conforme descrito abaixo, as informações do átrio direito em conjunto com os dados de orientação do anel da tricúspide tiveram papel importante na eliminação da porção média (atrás do esterno) e o tórax direito como posições anatômicas para os a bomba de sangue e o conversor de energia.

4. Hilo Pulmonar: Os dados referentes à localização do hilo pulmonar com relação à parede do tórax e diafragma não estava disponível nos estudos anteriores. Para contornar esse problema, foram utilizadas figuras de cortes seccionais de cadáveres obtidas de livros e incorporadas no modelo tridimensional do tórax, usando-se fatores de correção (baseando-se nos parâmetros A, B e C, conforme descrito anteriormente).

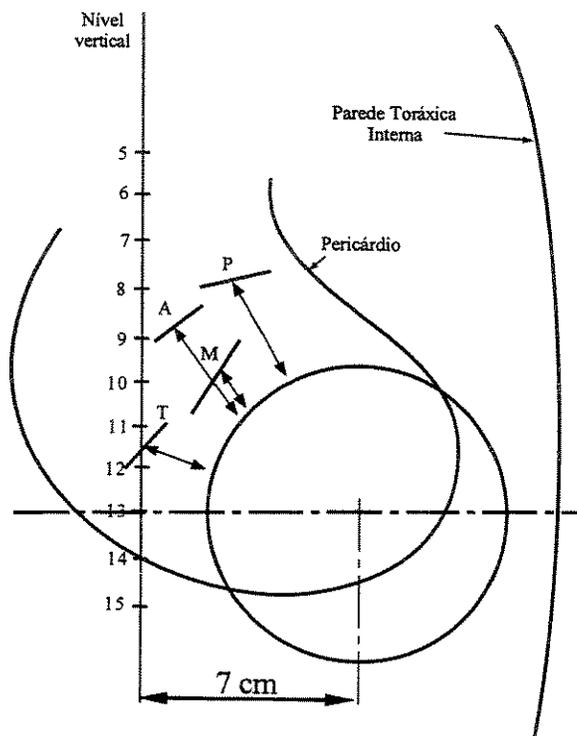


Figura A5.2-1 Representação esquemática de um tórax (vista frontal). O centro do TAH é deslocado lateralmente à esquerda em 7 cm no nível vertical 13 cm (V_{13}). Isto possibilita sua conexão com as válvulas tricúspide (T), mitral (M), aórtica (A) e pulmonar (P). Pela linha de posição do pericárdio, o TAH fica deslocado em direção à parede torácica em comparação ao coração natural.

Tabela A5.2-1
Características Físicas dos Pacientes

Sexo:	Masculino
Idade (anos):	$55,5 \pm 8,5$
Peso (Kg):	$93,8 \pm 11,9$
Altura (cm):	$174 \pm 7,98$
Circunferência do tórax* (cm):	$103,3 \pm 8,02$
Largura do tórax esquerdo* (cm):	$17,5 \pm 1,42$
Profundidade do tórax* (cm):	$28,2 \pm 3,29$

*Dimensões medidas com inspiração máxima

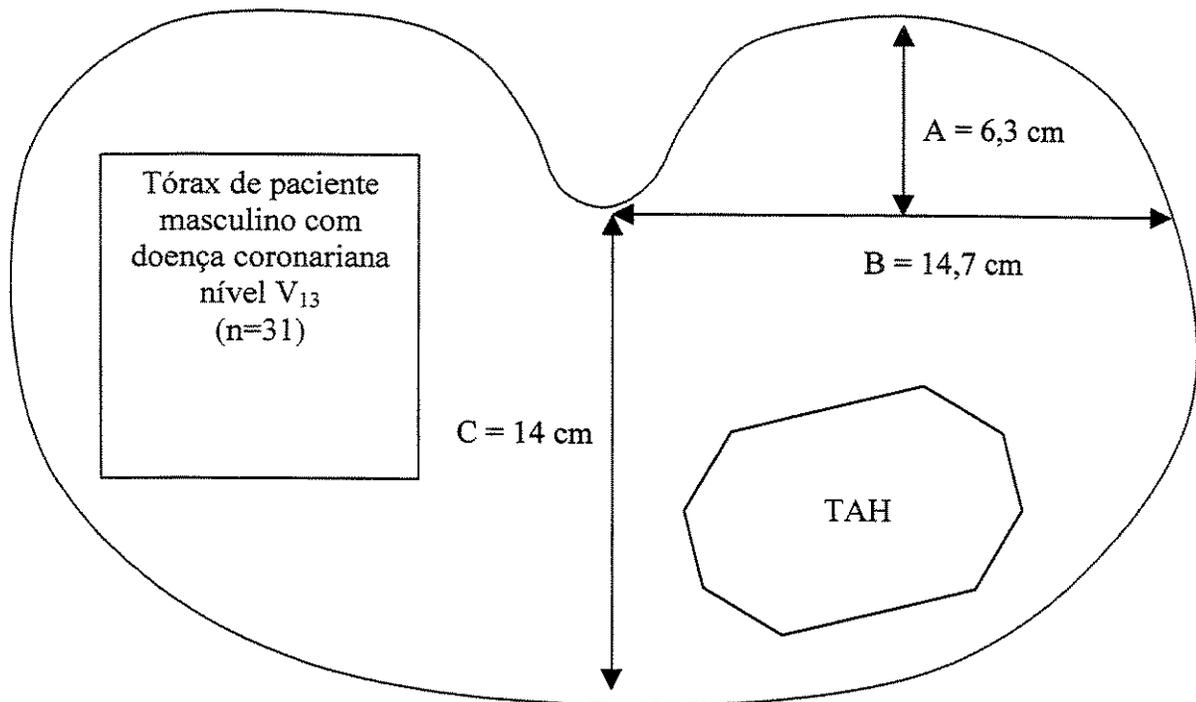


Figura A5.2-2 Representação Esquemática do Tórax (vista transversal) ao nível vertical V_{13} . A posição do TAH no tórax esquerdo é mostrada. A, B e C representam os parâmetros de normalização.

Tabela A5.2-2.
Parâmetros de Normalização da Parede Interna do Tórax, em cm entre os níveis verticais V_5 e V_{13} (veja Figura A5.2-2).

Nível	B (cm)	C (cm)	A (cm)
5	$12,4 \pm 0,7$	$13,1 \pm 1,6$	$5,5 \pm 0,6$
6	$12,7 \pm 0,8$	$13,6 \pm 1,6$	$5,7 \pm 0,6$
7	$13,0 \pm 0,8$	$14,0 \pm 1,7$	$5,9 \pm 0,6$
8	$13,3 \pm 0,9$	$14,2 \pm 1,7$	$6,0 \pm 0,6$
9	$13,6 \pm 0,8$	$14,4 \pm 1,7$	$6,2 \pm 0,6$
10	$14,0 \pm 1,0$	$14,5 \pm 1,7$	$6,3 \pm 0,6$
11	$14,2 \pm 1,0$	$14,5 \pm 1,6$	$6,3 \pm 0,7$
12	$14,5 \pm 0,9$	$14,4 \pm 1,6$	$6,4 \pm 0,7$
13	$14,7 \pm 0,9$	$14,0 \pm 1,5$	$6,3 \pm 0,6$

5. Diafragma: Os dados do diafragma, conforme incorporados ao modelo torácico tridimensional, foram gerados pelos estudos realizados por Jacobs e o grupo do Dr. Nosé (1976 e 1978), baseados em radiogramas de vistas lateral e frontal. Embora os dados não definam a posição do diafragma em função da fase respiratória, foi obtida uma boa estimativa do espaço disponível para encaixar um TAH. Basicamente, esse espaço é limitado pelos anéis da tricúspide e mitral (à direita), pelo hilo pulmonar e pela aorta e pulmonar (por cima), pelo diafragma (por baixo) e pela parede do tórax (pela frente). No lado esquerdo, esse espaço é limitado apenas pelo pulmão.

A5.3 Estudos Dimensionais do TAH em Pacientes

Muitos estudos de compatibilidade anatômica estão sendo feitos por diversos grupos de pesquisa. O TAH Jarvik 7-100, que possuía um volume de pulsação de 100 cm^3 , foi considerado muito grande para um paciente médio conforme descrito por Kolff em 1984. O Jarvik 7-70, que possuía um volume de pulsação de 70 cm^3 , foi considerado ser anatomicamente mais compatível para a maioria dos pacientes (Affeld, 1983). Uma razão pela qual a bomba Jarvik 7-70 foi considerada como sendo clinicamente bem sucedida foi sua excelente compatibilidade anatômica. Com um TAH Jarvik-7, eram implantadas somente as câmaras de bombeamento dentro da cavidade do tórax. Para incorporar o sistema acionador e as câmaras de bombeamento em um pequeno módulo implantável, as câmaras de bombeamento e o sistema acionador deveriam ser miniaturizados e integralizados; desta forma, ainda foram encontrados graves problemas anatômicos (Jarvik, 1986).

No passado, este foi um dos maiores problemas para se projetar uma prótese cardíaca implantável. Para tornar estas próteses adequadamente implantável, o sistema de acionamento teria que ser extremamente simples. O sistema de acionamento mecânico é o mais simples comparado com os mecanismos até então desenvolvidos. O sistema da Universidade "Penn State" é desse tipo. Ao incorporar o acionador no corpo do TAH, a única forma possível para se fazer um corpo pequeno o suficiente é construir a bomba e o acionador integrais. O sistema que está atualmente sendo desenvolvido na Penn State não possui essa característica. Assim, seu modelo

original é grande e difícil de se implantar dentro do tórax de um paciente humano médio. Entretanto, eles agora estão conseguindo reduzir com sucesso o tamanho geral do modelo.

Originalmente, o volume de ejeção definido para este projeto de um TAH Eletro-Mecânico era de 70 cm^3 , o qual foi estabelecido pelo NHLBI há 10 anos. Infelizmente, com este modelo inicial, o corpo total era acima do tamanho limite. Como no passado, o débito cardíaco médio registrado por estudos clínicos de implantes do Jarvik-7 era de $5,5 \text{ L/min}$, então uma bomba gerando um débito cardíaco em repouso de 6 L/min e tendo um débito cardíaco máximo de 8 L/min seria clinicamente aceitável. Mesmo com o volume de ejeção reduzido abaixo de 70 cm^3 , esta meta pode ser conseguida com uma frequência de batimento mais elevada. Após considerar-se as restrições anatômicas, o volume de ejeção foi reduzido para 63 cm^3 .

Devido a essas limitações, o Dr. George Noon do “Baylor College of Medicine”, em conjunto com o grupo de pesquisas do Dr. Nosé, liderou uma equipe para definir as restrições anatômicas do TAH em receptores de transplantes cardíacos humanos. Após remoção do coração natural, os parâmetros necessários para se desenhar o TAH totalmente implantável foram medidos. Foram realizados, no Baylor, estudos em 26 receptores cardíacos humanos. Estudos baseados em 12 casos estabeleceram uma linha básica para informação anatômica do TAH, enquanto que 14 estudos validam a implantabilidade do Sistema TAH (Shah, 1991; Shiono, 1991).

Os parâmetros descritos na Figura A5.3-1 foram medidos por ocasião da cirurgia para se definir as restrições anatômicas intratorácicas para uma prótese cardíaca. Eles foram obtidos após cardioectomia, mas antes da anastomose cirúrgica do órgão do doador cardíaco (Tabela A5.3-1).

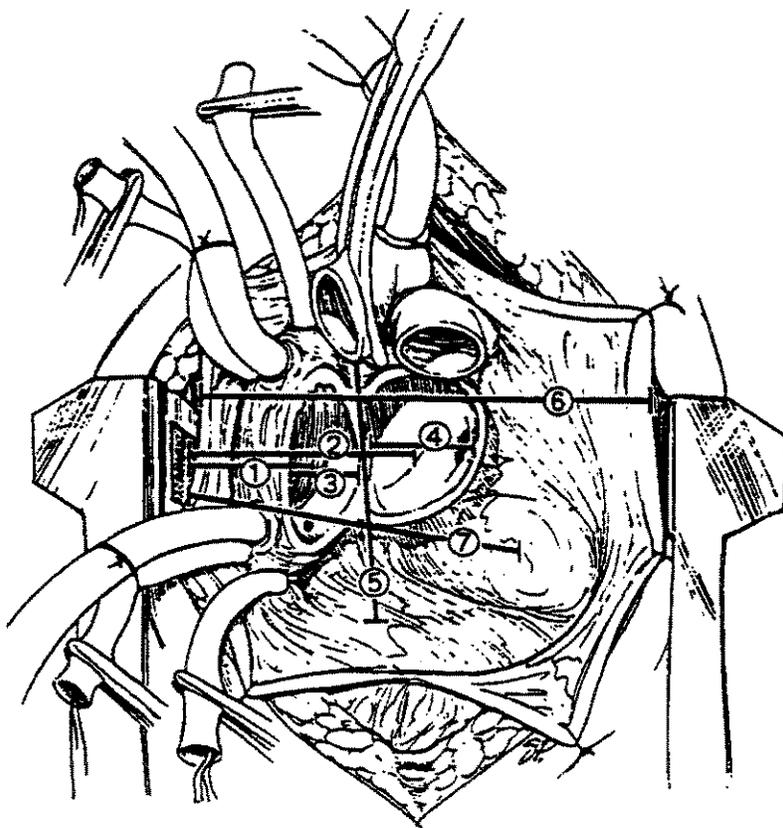


Figura A5.3-1 Medidas Intratorácicas obtidas após cardiectomia em pacientes preparados para transplantes cardíacos. Os números são correspondentes às dimensões listadas na Tabela A5.3.1.

Tabela A5.3-1 Medidas Intratorácicas

Parâmetros	Média ± desvio padrão (mm)
1. Esterno ao centro do átrio direito	79,5 ± 5,8
2. Esterno ao centro do átrio esquerdo	109,5 ± 7,1
3. Diâmetro do átrio direito	56,0 ± 2,2
4. Diâmetro do átrio esquerdo	53,5 ± 1,8
5. Aorta ao pericárdio inferior (comprimento)	133,0 ± 6,8
6. Pericárdio direito ao esquerdo (largura)	154,0 ± 4,1
7. Esterno ao pericárdio posterior (profundidade)	129,0 ± 5,4



Números correspondentes aos números da Figura A5.3-1

Após a obtenção dessas medições, um modelo em tamanho original do TAH em borracha de silicone com diâmetro de 97 mm e largura de 78 mm (Figura A5.3-2), foi inserido na cavidade pericárdica para se verificar seu acondicionamento anatômico. As condições para se verificar uma colocação satisfatória consistiram em um ajuste pericárdico adequado sem compressão das estruturas vasculares adjacentes.

Finalmente, foram obtidas medições dos corações naturais extraídos (Figuras A5.3-5A e B e Tabela A5.3-2), nas quais o desenho do TAH poderia ser baseado. Todas informações da população estão relacionadas na Tabela A5.3-3. A etiologia de doença cardíaca dos 12 pacientes iniciais foi isquemia em 8 e cardiomiopatia dilatada em 4.

As medições intratorácicas obtidas estão relacionadas na Tabela A5.3-1 (ver também Figura A5.3-1). As medições médias dos pericárdios (comprimento de 133 mm, largura de 154 mm e profundidade de 129 mm) dão uma estimativa das dimensões globais nas quais um TAH deve se ajustar. As dimensões mais relevantes são as alturas dorso-ventrais desde o esterno até o centro das atriotomias esquerda e direita (medições médias: direita = 79,5 mm; esquerda = 109,5 mm). A população de pacientes neste estudo foi fisicamente maior do que a população estudada na avaliação de posicionamento cirúrgico do Jarvik-7 (área de superfície de corpo média, $2,0 \pm 0,1 \text{ m}^2$ versus $1,86 \pm 0,19 \text{ m}^2$) (Jarvik, 1991). É importante, no entanto, enfatizar que esta foi uma população de pacientes não selecionada consistida de receptores de transplante cardíaco consecutivos. Verificou-se que a cavidade pericárdica era suficientemente grande em cada caso, sem compressão detectável de estruturas anatômicas adjacentes pela inserção do modelo de silicone de um TAH. Também, foi possível examinar o alinhamento das regiões entrada e saída de fluxo com seus respectivos pontos anastomóticos (grandes vasos e atriotomias).

Subseqüentemente, 10 pacientes foram sujeitos a estudos para avaliação do comprimento, posicionamento e tamanho dos conectores de entrada e saída do TAH (Figura A5.3-3). Todos os 10 pacientes acomodaram esses modelos de conectores multi-ajustáveis para TAH. As dimensões do Sub-Sistema TAH provaram ser aceitáveis nos estudos com pacientes (Shiono, 1991) (Tabela A5.3-4).

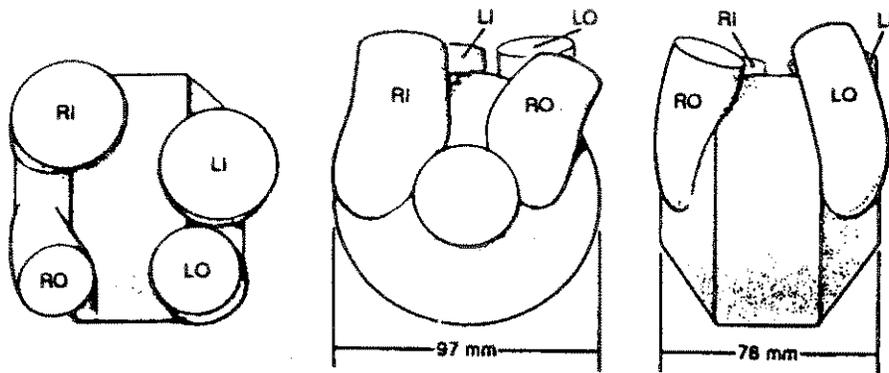


Figura A5.3-2 Modelo Plástico com os Contornos do TAH para Realização de Estudos Anatômicos. São simuladas as posições de entrada e saída dos ventrículos artificiais, são elas: entrada direita (RI = “right inflow”), saída direita (RO = “right outflow), entrada esquerda (LI = “left inflow”) e saída esquerda (LO = “left outflow”).

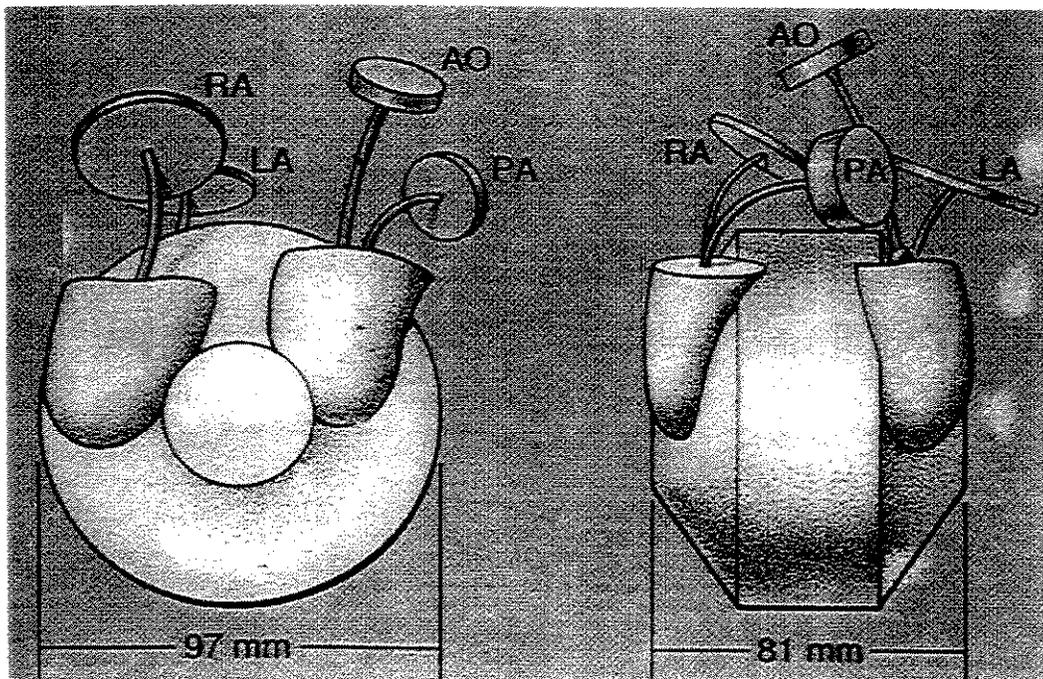


Figura A5.3-3 Dispositivo para Estudos Anatômicos com o TAH. Os ângulos e os diâmetros das entradas e saídas são ajustáveis. Seu volume total é de 510 ml. Átrio Direito (“Right Atrium” = RA), Átrio esquerdo (“Left Atrium” = LA), Aorta (AO) e Artéria Pulmonar (“Pulmonary Artery” = PA).

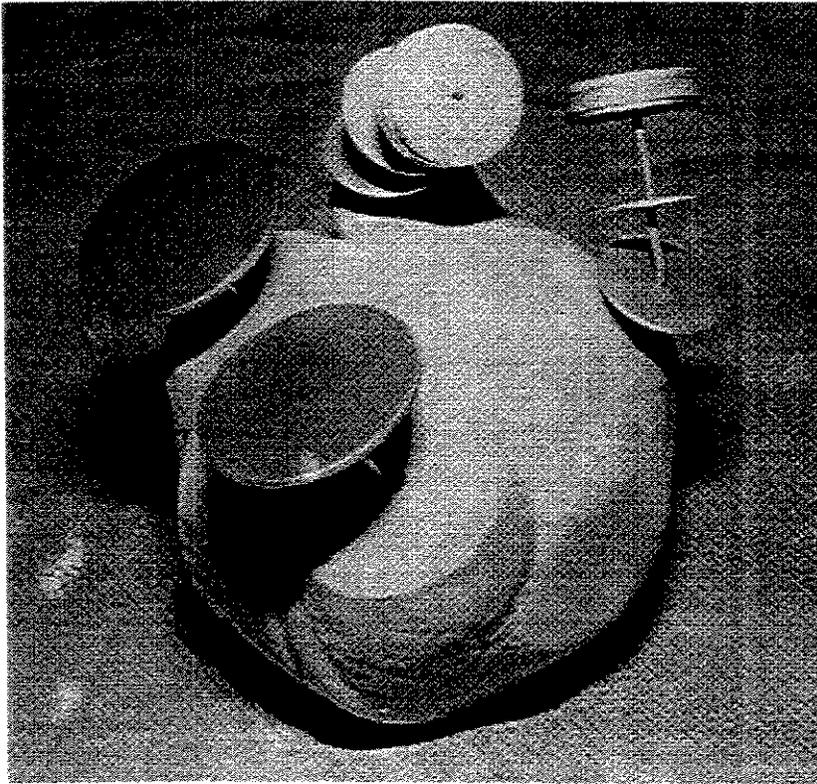


Figura A5.3-4 Foto do Dispositivo Ajustável para Estudos Anatômicos com o TAH.

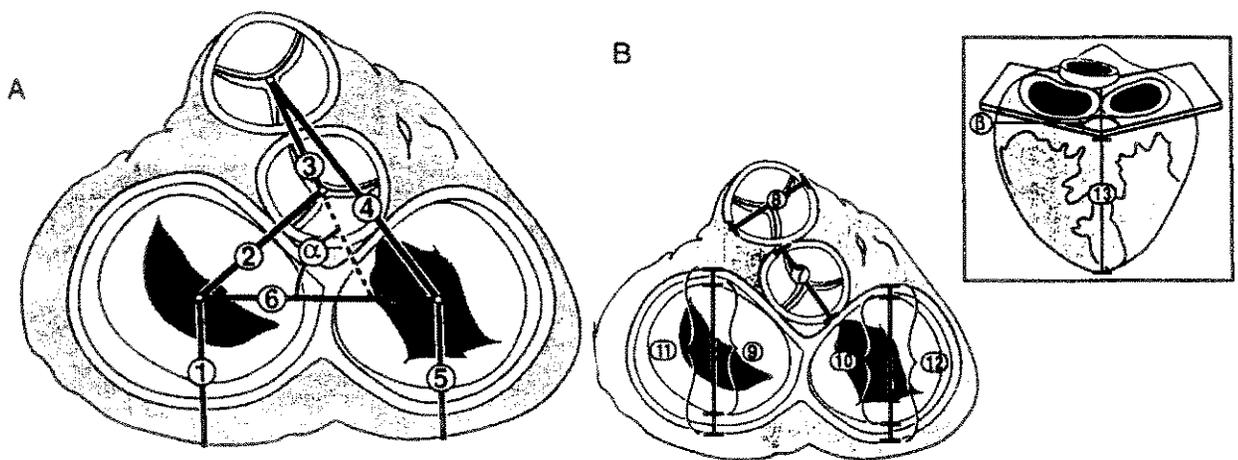


Figura A5.3-5 Medidas Obtidas com Corações Nativos Extraídos (A = distâncias e B = válvulas). Os números são correspondentes às dimensões apresentadas na Tabela A5.3-5.

Tabela A5.3-2 Medidas Obtidas com Corações Nativos Extraídos

Parâmetros	Média ± desvio padrão (mm)
1. Centro da válvula mitral (M) à superfície posterior	42,0 ± 0,9
2. Centro da M ao centro da válvula aórtica (A)	42,0 ± 1,9
3. Centro da A ao centro da válvula pulmonar (P)	30,2 ± 1,2
4. Centro da P ao centro da válvula tricúspide (T)	59,2 ± 1,5
5. Centro da T à superfície posterior	48,4 ± 4,2
6. Centro da M ao to centro da T	52,2 ± 1,2
7. Diâmetro da A	28,8 ± 1,6
8. Diâmetro da P	30,1 ± 1,5
9. Diâmetro da M	34,6 ± 1,2
10. Diâmetro da T	36,3 ± 1,0
11. Diâmetro do orifício atrial esquerdo	43,9 ± 1,8
12. Diâmetro do orifício atrial direito	47,9 ± 1,5
13. Eixo longitudinal	122,5 ± 3,7
14. Ângulo alfa (α)	77,0 ± 2,2 (graus)
15. Ângulo beta (β)	157,5 ± 3,4 (graus)



Números correspondentes ao números das Figuras A5.3-5 A e B

Tabela A5.3-3 Características dos Pacientes

Parâmetros	Média ± desvio padrão
Idade (anos)	54,2 ± 10,2
Altura (cm)	176,8 ± 5,7
Peso (kg)	78,2 ± 7,2
Área da Superfície corpórea (m ²)	2,0 ± 0,1

Uma limitação importante desse estudo é que para conseguir acessar o posicionamento anatômico do TAH, o tórax foi aberto (com afastadores do esterno posicionados), e o estudo anatômico foi realizado sem o fechamento do tórax, pois é impossível se verificar essas dimensões com o tórax fechado. Os afastadores do esterno geralmente aumentam o esterno em 20 mm, aumentando também algumas dimensões intratorácicas.

Para complementar essa informação, foram medidas também as dimensões do coração extraído. As restrições anatômicas sob tais condições puderam ser estimadas por um modelo tridimensional da cavidade torácica por análise gráfica em computador de imagens tomográficas computadorizadas do tórax (Fujimoto, 1984). O TAH provou ser anatomicamente compatível, mesmo considerando-se a distorção de espaço dos estudos cirúrgicos de dimensionamento.

Tabela A5.3-4

Resumo dos Estudos Anatômicos com o Modelo de TAH em Humanos

N^o	Caso Número	Peso (kg)	Resultado
Humano 1	23	79	Bom
Humano 2	24	68	Bom
Humano 3	25	67	Bom
Humano 4	26	71	Bom

Obs.: Bom = Não apresentou compressão das estruturas e tecidos adjacentes

A5.4 Estudos de Dimensionamento com Bezerros

A anatomia de humanos e bovinos é diferente. Por essa razão, o Sistema TAH, que é anatomicamente compatível para os pacientes receptores em potencial do TAH, pode não ser anatomicamente compatível em bovinos. Esta premissa foi levantada pelo grupo da “Cliveland Clinic Foundation” (CCF) (1973 e 1974). Atualmente, eles estão implantando um Sistema TAH eletro-hidráulico especialmente dimensionado para bezerros experimentais ao invés de modelos para humanos.

Para verificar a implantabilidade em bezerros do modelo de TAH ora proposto, projetado para ser implantado dentro da cavidade do tórax de humanos, foram realizados estudos preliminares em bezerros entre 80 e 105 kg (Tabela A5.4-1). Foram realizados 8 desses experimentos sub-agudos. Todos os animais acima de 80 kg demonstraram um ajuste fácil do TAH dentro do tórax, e os parâmetros hemodinâmicos obtidos após a implantação do TAH em animais não revelou sinais de compressão do tecido vizinhos ou retorno venoso impróprio. Foi obtida excelente hemodinâmica em todos esses experimentos.

Um bezerro ganha peso corporal na média de 0,4 a 0,8 kg/dia. Se não houver restrição de dieta, o peso corporal de um animal será na média de 105 kg após um mês de pós-operatório. Entretanto, com a restrição de dieta rotineiramente usada, o peso corporal de um animal estará na média de 105 kg após 2 meses de implante.

Baseado nesse estudo de viabilidade preliminar sub-agudo “In Vivo”, foi revelado que este TAH estaria apto a manter um fornecimento de sangue suficiente e manter hemodinâmica normal em experimentos animais por pelo menos 2 meses.

Considera-se que os módulos de bombeamento deste TAH e do CCF são similares em tamanho. Entretanto, o CCF experimentou dificuldades na implantação de seu modelo humano no tórax de um animal de 80-90 kg. A razão dessa dificuldade é que um componente adicional (o acionador) é anexado ao corpo da bomba. Assim, o corpo do TAH eletro-mecânico tem uma vantagem sobre o TAH eletro-hidráulico do ponto de vista de tamanho anatômico.

Tabela A5.4-1

Resultados de Estudos Anatômicos com o Modelo de TAH em Bezerros

No.	Caso Número	Peso (Kg)	Resultado
Bezerro 1	9237	105	Bom
Bezerro 2	9228	104	Bom
Bezerro 3	9229	100	Bom
Bezerro 4	9238	98	Bom
Bezerro 5	9011	91	Bom
Bezerro 6	9120	89	Bom
Bezerro 7	9119	84	Bom
Bezerro 8	9114	81	Bom

Bom = Não apresentou compressão das estruturas e tecidos adjacentes

Apêndice 6

Reações Locais e Sistêmicas de Próteses Cardíacas

A6.1 Reação Local dos Tecidos Biológicos ao Coração Totalmente Artificial Jarvik-7

Antes de discutir as premissas gerais da reação local versus reação sistêmica de uma prótese cardíaca intratorácica, deve-se verificar com cuidado quais tipos de interface com tecidos o TAH J-7 possui. Esta prótese é composta de vários materiais poliméricos e metais em contato com tecidos e sangue (Gristina, 1988). Os tubos de polivinilclorido (PVC) atravessam a pele e passam pelos bordeletes de Dacron subcutâneos que teoricamente propiciam uma barreira inicial à invasão de bactérias. Esses tubos atravessam o espaço subcutâneo, intramuscular na região subcostal, o diafragma e a região intratorácica e se conecta com as câmaras ventriculares de poliuretano. Toda a estrutura exterior da câmara de bombeamento ou ventrículo é completamente recoberta por poliuretano. A base ventricular é construída de uma placa rígida de alumínio. A conexão da linha de PVC ao ventrículo é garantida por um conector de aço inoxidável. Os ventrículos são conectados aos bordeletes atriais e aos enxertos arteriais de Dacron por um dispositivo de policarbonato de conexão rápida. As superfícies do corpo da bomba em contato com tecidos e sangue são de poliuretano. As quatro válvulas são compostas de discos de carbono pirolítico e anéis de Titânio com alojamentos de policarbonato que se conectam rapidamente aos bordeletes atriais e aos enxertos arteriais de Dacron. As superfícies das conexões rápidas em contato com sangue são recobertas com poliuretano. Assim, a maioria das superfícies em contato com tecidos e sangue do TAH J-7 é de poliuretano.

Atualmente, o Biomer é considerado um dos biomateriais mais compatíveis com sangue e tecidos para construir uma prótese cardíaca de superfície lisa (Murabayashi, 1984). Este material possui propriedades elásticas. A resistência elástica das bolsas Biomer usadas nos corações artificiais totais que foram implantados em bezerros variou com o tempo (Phillips, 1980). Um amolecimento do material aparece imediatamente após o implante (aproximadamente 30%) mas endurece em aproximadamente 3 meses (retorno ao nível pré-implante). A resistência elástica se manteve constante por 3 meses, embora tenha mostrado uma tendência a aumentar por um período maior de tempo.

Devido a natureza elástica do poliuretano, o TAH J-7 expandia ciclicamente por alguns milímetros em cada fase sistólica, devido a aplicação das pressões cíclicas de acionamento, de aproximadamente 200 mm Hg dentro da bomba esquerda e 100 mm Hg dentro da bomba direita, mesmo quando a capa externa do dispositivo foi reforçada com tecido Dacron. Assim, o TAH J-7 é uma bomba volumetricamente dinâmica e transmite tensões e movimentos aos tecidos vizinhos. Além disso, tem estrutura e forma complexas, assim, após o implante, são criados muitos espaços vazios ao redor do dispositivo nos quais acontece coagulação sangüínea ou retenção de fluidos, que são ambientes ideais para colonização bacteriana (Figura 4.3.3-1).

Baseado nos estudos clínicos de Gristina et alii (Gristina, 1988), as reações do tecido ao redor do TAH que foram implantados permanentemente pelo Dr. DeVries, são descritas a seguir: “Típicamente, imediatamente adjacentes ao polímero, foram observadas células necróticas numa matriz edematosa de proteína floculenta e fragmentos celulares... A evidência de morte celular foi proeminente nas imediações do polímero. Notou-se que o tecido das anastomoses e da interface com o bordelete transcutâneo estavam mais intactos e viáveis com o aumento de distância até o polímero; a uma distância de 0,3 a 0,5 mm havia pouco dano evidente... Além disso, para evidenciar necrose dos tecidos na interface com o polímero, foi observada ruptura vascular com extravasamento de eritrócitos e infiltração neutrófila, sugerindo uma reação inflamatória localizada crescente. Isto está correlacionado com a presença de bactérias na interface polímero e tecido, intercaladas com a matriz fibrilar e fragmentos de células e tecido”.

A histologia descrita é mais do que suficiente para suspeitar que os esforços mecânicos cíclicos, aplicados aos tecidos adjacentes aos ventrículos dinâmicos de poliuretano, são uma das principais causas da reação local anormal desses tecidos. Esses resultados são muito diferentes dos obtidos pelo Dr. Nosé com estudos da reação local dos tecidos com o implante de bomba de superfície lisa estática, dentro do tórax de bezerros (Murabayashi, 1984).

A6.2 Reação sistêmica após implante do TAH J-7

Após o implante de uma prótese cardíaca, há respostas locais dominantes, tanto nas superfícies em contato com sangue, quanto com tecidos biológicos. Para estudar adequadamente as respostas locais ao implante de próteses cardíacas, é essencial avaliar os impactos sistêmicos dessas próteses. A importância desse assunto foi mostrada claramente em estudos de biocompatibilidade em vários tipos de órgãos artificiais (Murabayashi, 1986; Takaoka, 1984). Imunomodulações ocorrem quando o sangue ou tecidos foram expostos a um corpo estranho, tal como uma prótese cardíaca e seus componentes. Isto foi investigado profundamente, porque a infecção localizada em um biomaterial é influenciada pelo estado imunológico do paciente.

Burns e Olsen estudaram as mudanças no estado imunológico de bezerros após o implante de um TAH (Burns, 1989). Como controle, um grupo de animais foi submetido apenas a uma cirurgia com circulação extracorpórea. Houve um aumento transitório na contagem total de células brancas e uma queda transitória no hematócrito logo após os procedimentos em cada grupo. A conclusão deste estudo foi que pode ocorrer estimulação fagocitária persistente e diminuição dos componentes imunológicos celulares após o implante do TAH.

Anterior a este estudo, foi publicado pelo mesmo grupo um estudo reportando uma diminuição da atividade fagocitária em bezerros após o implante de um TAH (Paping, 1978). Por outro lado, reportou-se em estudos clínicos, que os pacientes mostraram uma supressão de seus sistemas imunológicos (Stelzer, 1987).

Um reforço a esta teoria foi obtido posteriormente, durante autópsia e exames histológicos dos tecidos (Ward, 1987). Ward et alli também sugeriram que nos pacientes com TAH, a habilidade de responder a um ataque de bactérias pode ter diminuído durante a operação de implante. Eles também reportaram que houve uma perda progressiva dos elementos de defesa do organismo, comprometendo a habilidade do paciente de responder à infecção bacteriológica.

Este efeito foi anteriormente reportado em animais, logo após procedimentos de bombeamento de sangue prolongados (Kusserow, 1975). Isto pode ter sido potencializado por hemólise, ativação dos complementos e por processos trombogênicos através da geração de microtrombos (Ward, 1987).

Infecção no receptor do TAH pode se iniciar com a agregação de bactérias nas superfícies do dispositivo e com a infecção através dos pontos de entrada na pele dos tubos ou cabos elétricos. A infecção também pode se desenvolver no sangue por rota transpulmonar ou pelo trato urinário (Ward, 1987). Existem várias oportunidades para introdução de infecções pelo sangue, incluindo o uso de linhas de monitoração centrais e venopunções múltiplas para retirada de amostras de sangue. A bacteremia transitória podem ocorrer em humanos após manipulações da pele, vias respiratórias superiores, boca e intestino (Everett, 1977). A rota transpulmonar foi provavelmente um caminho importante em muitos dos pacientes. Um pequeno pneumotórax durante o processo de drenagem sangüínea da cavidade pleural pode causar infecções nesta área. Finalmente, foram encontradas na urina algumas espécies de cândida em pacientes com TAH durante a autópsia, sugerindo que o trato urinário pode ter sido a rota de entrada desses organismos.

A6.3 Reações do Tecido Mecanicamente Induzidas Após Implante Intratorácico de Prótese Pulsátil de Superfície Texturizada e Lisa

Durante os últimos 15 anos, foi estudada a viabilidade de utilização de câmaras de complacência intratorácicas para próteses cardíacas totalmente implantáveis (Nosé, 1992). Uma

descrição detalhada desse sub-sistema é feita no Capítulo 13.1. A descrição a seguir resume os resultados desses estudos, principalmente do ponto de vista da reação dos tecidos.

Inicialmente, foi estudada uma câmara de complacência confeccionada em Biomer. A câmara consiste de uma placa traseira de Titânio rígido e uma superfície flexível de Biomer voltada para o pulmão. A placa traseira possuía uma conexão para a linha de ar projetada para ser acomodada no espaço intercostal. O volume máximo sem estiramento da câmara era de aproximadamente 150 cm³. A pressão necessária para inflar a câmara deveria ser menor do que 15 mm Hg.

Após um implante de longo prazo dessa câmara dentro do tórax, foram feitos exames histológicos cuidadosos das cápsulas de tecido. Os quatro experimentos foram realizados por mais de 6 meses. As câmaras de complacência foram bem encapsuladas e aderiram à pleura visceral do pulmão. A adesão entre a cápsula e a pleura visceral era composta de tecido conectivo, que foi dissecado com facilidade. A adesão era geralmente restrita à área do implante. O pulmão adjacente à câmara inflava corretamente. A espessura da cápsula medida no lado flexível foi bem variável.

Em histologia, com relação à espessura e duração do experimento, a cápsula de tecido era composta de quatro principais camadas de tecido. Da camada mais interior para a mais exterior, são: (a) camada de fibrina, (b) camada com infiltração de células inflamatórias, (c) camada de tecido conectivo denso, e (d) camada de tecido conectivo solto.

A primeira camada, adjacente à câmara de Biomer, não estava aderente à superfície de Biomer. Em dois experimentos houve acúmulo de fluido amarelado com 55 ml e 30 ml. Esta camada também continha um pequeno número de células polimorfonucleares. Entretanto, em ambos os casos havia colonização bacteriana. Esta camada mostrou uma tendência a ser fina ao longo da periferia da câmara.

A segunda camada consistia de células inflamatórias infiltradas. A espessura e, subsequentemente, o grau de reação celular variou de experimento para experimento. Foram

visualizados ocasionalmente corpos estranhos do tipo células gigante. Também foi proeminente a invasão celular na camada de fibrina mais interior. Foi observada angiogênese chegando até a segunda camada mas não à primeira, ocasionalmente foram observados rompimentos da vasculatura com extravasamento de eritrócitos.

A espessura da terceira camada também variou de experimento para experimento e foi a principal contribuição para espessura total da cápsula de tecido. Esta camada era composta principalmente de fibras de colágeno. As fibras elásticas foram predominantemente vistas na metade posterior da terceira camada.

A quarta camada era de tecido conectivo solto e composta de uma pequena quantidade de fibras colágenas e elásticas com poucos vasos. Esta camada era claramente distinguível da espessa pleura.

Embora nenhum dos casos estivesse infectado, a espessura da cápsula de tecido e a extensão da reação celular variou de experimento para experimento.

Quando um dispositivo móvel é implantado num corpo, eventos seqüenciais de reações dos tecidos aos materiais ocorrem, que podem ser distribuídas nas três reações seguintes:

- (a) processo de cura e reconstituição dos tecidos devida à intervenção cirúrgica;
- (b) reação inflamatória contra o material estranho;
- (c) reações dos tecido contra implantes móveis e esforços mecânicos.

O processo de cicatrização dos tecidos exerce apenas um pequena influência na formação de cápsula de tecido ao redor da câmara, uma vez que a pleura visceral é deixada intacta durante a cirurgia, e desta forma, a câmara fica de frente para sua estrutura intacta. Embora a reação dos tecidos ao poliuretano varie de acordo com o formato e localização do implante, estrutura do polímero, solventes e aditivos químicos usado, este material desencadeia apenas pequenas reações teciduais demonstradas em estudos “In Vitro” e “In Vivo” (Taylor, 1973; Boretos, 1972 e 1974). Uma reação inflamatória aguda, representada pela presença de leucócitos e edema nos tecidos foi verificada por curtos períodos de tempo, menores que 6 dias (Rigdon, 1974; Adamson,

1972; Coleman, 1974). Mesmo após 6 meses de implante, a reação celular estava ativa e foi observada uma quantidade notável de leucócitos. Além disso, as cápsulas de tecido eram edematosas, especialmente nas camadas interiores, e houve um acúmulo de líquidos dentro da cápsula em dois casos. Esses resultados sugerem que uma reação inflamatória aguda existia também nesses implantes a longo prazo. Em adição, na segunda camada histologicamente estruturada com angiogênese, foi verificada ruptura ocasional da vasculatura com extravasamento de eritrócitos. Isto pode ser atribuído ao movimento pulsátil das câmaras. A reação tecidual aos tubos imóveis de conexão das câmaras no mesmo animal foi uma reação crônica e a cápsula de tecido ao redor dele era bem fina.

Assim, o implante de câmaras de complacência em bezerros foi repetido com diferentes tipos de materiais e tipos de superfícies. Esses testes foram realizados tanto com câmaras pulsáteis ciclicamente quanto com câmaras não pulsáteis (câmaras controle) implantadas nos mesmos animais, mas dentro de cavidades torácicas diferentes, para se determinar o efeito isolado do movimento na reação dos tecidos.

Um desenho básico de câmara de complacência foi usado com quatro diferentes superfícies flexíveis. São elas: as séries 1, 2, 3 e 4 da Figura A6.3-1. As séries 1, já descritas, possuíam uma superfície lisa de Biomer. Nas séries 2, a superfície flexível era de borracha siliconizada lisa. As séries 3 utilizaram uma superfície texturizada de tecido Dacron sobre uma camada básica de Biomer. As séries 4 usaram uma superfície texturizada de tecido Dacron sobre uma camada básica de borracha Hexsyn. Todas as séries tiveram câmaras idênticas implantadas no semitórax oposto no mesmo animal, como câmaras controle. Essas câmaras não foram pulsadas durante o experimento, foram simplesmente mantidas com um mesmo volume de ar de 100 ml. Isto permitiu uma comparação entre implantes móveis e não móveis no mesmo animal. As séries 1 e 2 de câmaras pulsáteis tiveram cápsulas de tecido com médias maiores do que 5 mm de espessura e apresentaram baixas características de complacência. As câmaras de controle das séries 2, 3 e 4 tiveram encapsulamento de menos que 1 mm de espessura e tiveram pressões baixas e estáveis de insuflação.

As câmaras de borracha siliconizada pulsáteis (enchimento cíclico) também foram muito encapsuladas com as mesmas características que as câmaras Biomer. A cápsula de tecido não era aderente à superfície lisa de borracha de silicone. Muitas vezes, houve acúmulo de fluido nesta interface, conforme esquematicamente mostrado na Figura A6.3-2. Baseado em exame histológico, as cápsulas de tecido foram quase idênticas às encontradas na superfície lisa de Biomer, apresentando uma reação inflamatória aguda.

As câmaras de controle de borracha de silicone geraram uma resposta tecidual muito diferente. Em um experimento, a câmara de controle não foi nem mesmo totalmente encapsulada após 107 dias de implante, apresentando uma cápsula parcial e muito fina, com 0,2 mm. A resposta desse tecido foi histologicamente diferente da resposta da câmara pulsátil ciclicamente. A cápsula da câmara de controle mostrou uma resposta estabilizada crônica dos tecidos biológicos ao invés de uma resposta ativa.

As câmaras de superfície de tecido Dacron, tanto a pulsátil como a de controle, produziram a mesma resposta crônica dos tecidos. Formou-se uma cápsula muito fina, de menos de 0,2 mm de espessura, camada que, ao contrário das câmaras de superfície lisa, estava integrada com a superfície de tecido Dacron.

Fotos micrográficas da cápsula de tecido da câmara pulsátil de tecido Dacron demonstraram que a maior parte da cápsula é composta de tecido conectivo solto comparável à quarta camada das séries 1 e 2. Este tecido conectivo solto se estendia até a pleura pulmonar. Um outro componente da cápsula de tecido foi uma camada celular muito fina, imediatamente ao redor dos feixes de fibras Dacron. As fibrilas Dacron ficaram envoltas por uma fina e bem cicatrizada camada de tecido conectivo. Células gigantes e macrófagos foram encontrados ocasionalmente ao redor de fibrilas Dacron. Também notou-se abundante neogênese capilar nesta cápsula de tecido. Não foi verificada ruptura de estrutura vascular ou extravasamento de eritrócitos. Não houve diferença significativa nas espessuras das cápsulas e nas características histológicas comparando-se os dois lados dos tórax dos animais, o pulsátil e o de controle. Também não foi vista calcificação na cápsula de tecido ou tecidos adjacentes. Não foi encontrada nenhuma reação inflamatória aguda na interface entre o material e a cápsula, mesmo após 2 anos de implante. A

câmara de borracha Hexsyn recoberta de tecido Dacron demonstrou o mesmo resultado que o Biomer coberto de Dacron.

Esses resultados confirmaram que a movimentação cíclica do material foi a causa da reação aguda contínua e da demora na cicatrização por período tão longo. Todas as cápsulas das Séries 1 e 2 (superfícies lisas de Biomer e de borracha de silicone) não foram aderentes à superfície flexível da câmara. Isto significa que a superfície da câmara e a superfície da cápsula de tecido estavam constantemente atritando uma contra a outra. Esta contínua irritação na interface câmara-tecido pode ter mantido a resposta aguda por um longo prazo. Os resultados da reação dos tecidos a várias próteses estão resumidos na Tabela A6.3-1.

Os resultados experimentais descritos neste capítulo foram obtidos através de um simples implante de um dispositivo pulsátil dentro de cavidades torácicas. Os procedimentos cirúrgicos foram extremamente simples. Foi realizada uma pequena toracotomia bilateral e as câmaras de complacência foram inseridas dentro das cavidades torácicas. Não foi realizada nenhuma manobra cirúrgica ou feito qualquer dano aos tecidos dentro das cavidades torácicas dos animais. Por esta razão, não ocorreram incidentes de infecções nos 13 experimentos. Com uma exceção: uma das câmaras pulsáteis nas séries 3 mostraram evidência de contaminação bacterial e foi eliminada do estudo, pois a integridade da composição do tecido foi prejudicada devido à infecção local. As câmaras de complacência foram inseridas diretamente das embalagens esterilizadas para as cavidades torácicas. Entretanto, se o implante desse dispositivo requerer uma cirurgia mais prolongada com várias manipulações dentro das cavidades torácicas, pode haver mais oportunidades para espalhar vários tipos de bactérias diretamente na superfície do dispositivo.

Para prevenir o problema de infecção, as próteses cardíacas deveriam ter as seguintes características: 1) um dispositivo intratorácico de superfície lisa não deveria ser pulsátil ou de volume variável, 2) a superfície do dispositivo que entra em contato com os tecidos biológicos deveria texturizada para favorecer os mecanismos de integração desses tecidos, mesmo quando o dispositivo é de volume variável.

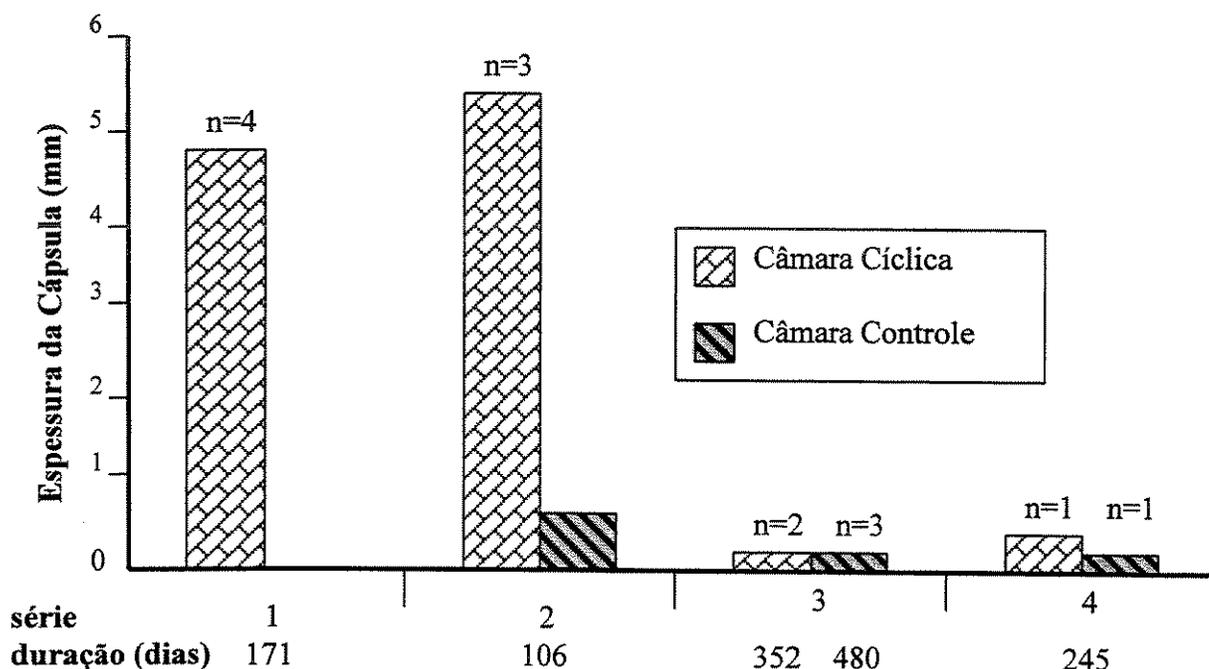


Figura A6.3-1 Espessura do tecido de encapsulamento da câmara de complacência intratorácica. As séries 1, 2, 3 e 4 representam experimentos utilizando Biomer liso, Silicone liso, Biomer recoberto com Dacron e Hexsyn recoberto com Dacron, respectivamente. As superfícies recobertas com Dacron induzem uma cápsula significativamente mais fina do que as superfícies lisas.

Tabela A6.3-1 Reações dos Tecidos Vizinhos às Próteses Intratorácicas

Dispositivo	Cápsula → Espessura da cápsula	Adesão ao dispositivo	Reação aguda dos tecidos	Reação crônica	Ruptura de capitares
Jarvik 7 TAH	espessa e variável	ausente	presente	ausente	presente
Superfície lisa e pulsátil	espessa e variável	ausente	presente	ausente	presente
Não pulsátil	Fina	ausente	ausente	presente	ausente
Texturizada e pulsátil	Fina	presente	ausente	presente e estável	ausente
Não Pulsátil	Fina	presente	ausente	presente e estável	ausente

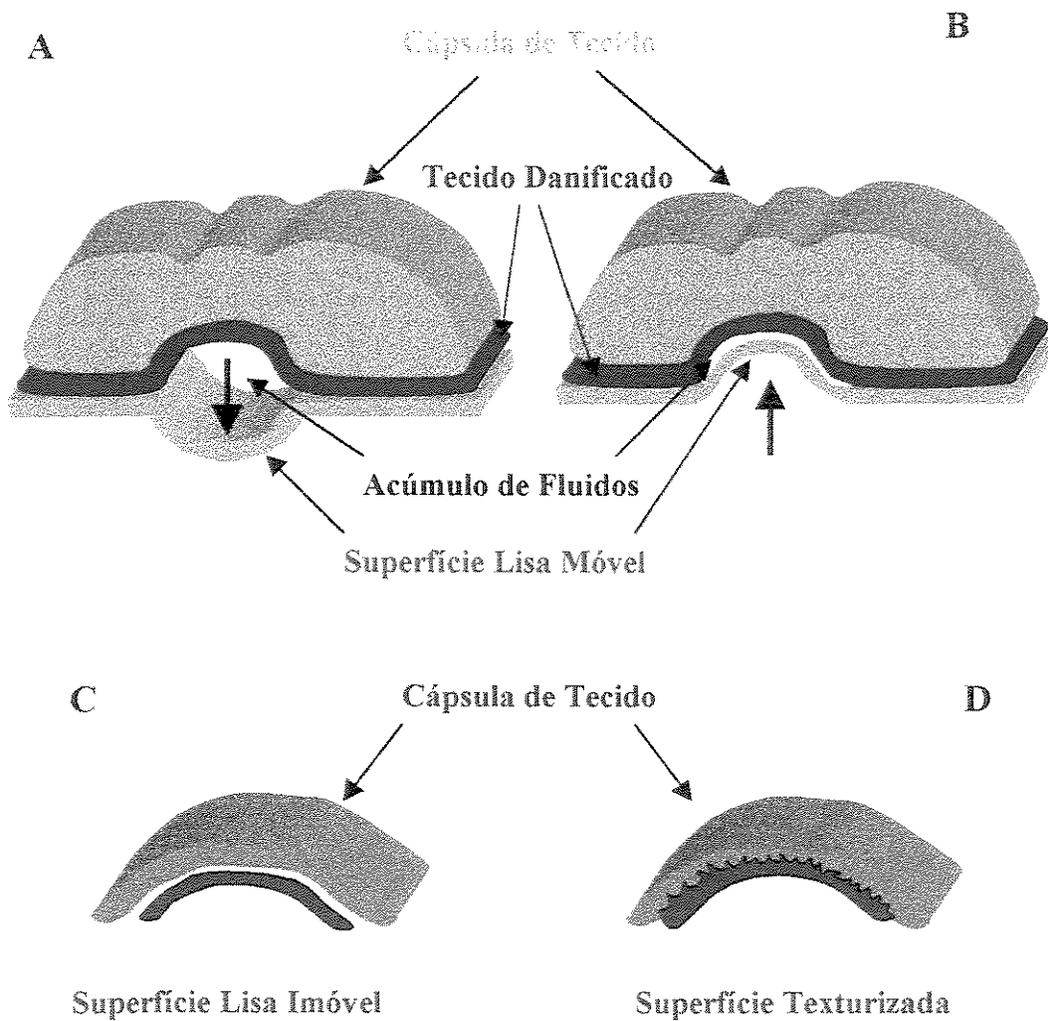


Figura A6.3-2 Desenho esquemático das reações dos tecidos às diferentes superfícies de dispositivos implantados intratoracicamente. Em A e B é mostrado um dispositivo com superfície lisa movimentando para cima e para baixo, ciclicamente. Os esquemas C e D mostram superfícies rígidas lisa e texturizada, respectivamente.