

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE  
DARCY RIBEIRO

**LARA LAGES DA SILVEIRA**

OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO):  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM CÃES  
(*Canis familiaris*) COM E SEM AUXÍLIO DE TERAPIA INTENSIVA

CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ  
FEVEREIRO - 2010

**LARA LAGES DA SILVEIRA**

OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO):  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM CÃES  
(*Canis familiaris*) COM E SEM AUXÍLIO DE TERAPIA INTENSIVA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciência Animal**, na área de concentração de Sanidade Animal.

**Orientador: Prof. Dr. Claudio Baptista de Carvalho**

Co-orientadores: Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira  
Prof. Dr. Antonio Peixoto Albernaz

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ

FEVEREIRO – 2010

LARA LAGES DA SILVEIRA

OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO):  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM CÃES  
(*Canis familiaris*) COM E SEM AUXÍLIO DE TERAPIA INTENSIVA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciência Animal**, na área de concentração de Sanidade Animal.

Dissertação aprovada em 23 de fevereiro de 2010

Banca Examinadora:

---

Dr<sup>a</sup>. Bianca Brand Ederli (DSc. Produção Animal) - Autônoma

---

Prof<sup>o</sup>. Antônio Peixoto Albernaz (DSc. Produção Animal) – UENF  
(Co-orientador)

---

Prof<sup>o</sup>. André Lacerda de Abreu Oliveira (DSc. Cirurgia Geral) – UENF  
(Co-orientador)

---

Prof<sup>o</sup>. Claudio Baptista de Carvalho (DSc. Clínica Médica) – UENF  
(Orientador)

“Deus está aqui neste momento,  
sua presença é real em meu viver.  
Entregue sua vida e seus problemas,  
fale com Deus, ele vai ajudar você...”

“... e ainda se vier noites traiçoeiras e se  
a cruz pesada for, JESUS estará contigo!  
O mundo pode até fazer você chorar, mas  
Deus te quer sorrindo...”

*(Noites Traiçoeiras - Padre Zeca)*

Dedicado

a Deus e a Virgem Maria,  
pelo dom da vida ...

aos pais Célia Maria Lages da Silveira e Edson da Silveira (*in memorian*) e ao marido Jaime Duarte Alves, por todo amor, carinho, orações e compreensão dedicados ao longo de nossas vidas. Amo vocês incondicionalmente!

Aos meus amores Billy Joe, Sasha, Pitucha, Diana Aparecida, Mel, Jean Poul, Killer, Tuco e Duque, pelos incontáveis momentos de felicidade plena. Aos meus anjinhos que hoje habitam “o céu dos animais” todo meu amor e minha saudade eterna: Dara Cristina, Boni Wesley, Campeão, Xuxa, Shanely, Chana e Gatão. E de forma muito especial, a cadela Tita Luiza, *in memorian*, o ser que representou o começo de tudo, sendo além de amiga, fonte inspiradora para que este sonho se tornasse realidade

## AGRADECIMENTOS

A Deus e a Virgem Maria, por vossa infinita bondade e pelos anos de vida maravilhosos que me proporcionaram, permitindo chegar até aqui;

Aos pais Célia Maria Lages da Silveira e Edson da Silveira (*in memoriam*), por todo amor, carinho, confiança e orações dedicados, sendo fundamentais para que conseguisse persistir e alcançar mais este objetivo. Amo vocês e perdoem a ausência muitas vezes necessária;

Ao grande amor, marido, companheiro e amigo Jaime Duarte Alves. Obrigada por acreditar e por vezes fazer dos meus sonhos, os seus.;

As irmãs Maria das Graças Lages da Silveira, Adriana Lages da Silveira e Patrícia Lages da Silveira, que mesmo à distância sempre torceram e foram grandes incentivadoras ao longo dos anos;

As irmãs de coração Ana Carolina Leal, Carla Salavessa, Letícia Cazes e Marcela Braga, pelos incontáveis momentos de alegria, festinhas, sambinhas, ... sorrisos e lágrimas, mas acima de tudo pelos momentos de sinceridade o qual compartilhamos. Sem vocês estes dois anos certamente teriam sido menos felizes;

Aos animais, amigos fiéis e grande paixão da minha vida;

Ao Professor Darcy Ribeiro por transformar o seu sonho na nossa realidade;

A CAPES, pela bolsa de estudo concedida e, a UENF pela oportunidade;

Ao orientador e amigo, Professor Cláudio Baptista de Carvalho, que paternalmente nos ensinou a arte de pesquisar e clinicar. Obrigada por confiar e acreditar em nossa capacidade científica e ainda, pelo entusiasmo e amizade dispensada durante todos esses anos;

Aos professores Cláudio Baptista de Carvalho, André Lacerda de Abreu Oliveira, Eulógio Carlos Queiroz de Carvalho e Antônio Peixoto Albernaz, pelo empenho e entusiasmo em melhorar cada vez mais nossa qualificação

profissional, assim como as condições de funcionamento de nosso Hospital Veterinário;

A equipe integrante da linha de pesquisa: Oxigenação Extracorpórea por Membrana (ECMO), pelo empenho e entusiasmo dispensado durante os longos e difíceis dias de experimento, mas nem por isso menos harmonioso e gratificante;

Aos queridos Josias Machado, Guilherme Monteiro e Renato Saliba, que aceitaram e acreditaram em nosso ideal e brilhantemente colaboraram para que esse projeto se tornasse realidade;

Aos Médicos Veterinários do Hospital Veterinário da UENF, Maria Angélica Dutra Viestel e Ricardo Benjamim, pela confiança sempre depositada;

Aos técnicos de enfermagem do Hospital Veterinário da UENF, Marília Cipriano Dias e Evaldo Machado, pela grande ajuda, paciência, incentivo, disponibilidade e bons momentos de convívio durante todos esses anos;

Ao Professor de Estatística Rogério Daher (LEAG) e ao doutorando Felipp Silveira pela paciência e dedicação dispensada durante minhas análises estatísticas;

A professora Fernanda Antunes pela ajuda dispensada no momento mais difícil da minha vida. A ela, minha eterna gratidão.

Aos animais do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de Campos dos Goytacazes, que mesmo inconscientemente cederam seus corpos em prol da ciência. A eles todo o meu amor, carinho e respeito;

Aos amigos Adelaide Menezes, Anderson Barros, Daniele Rodrigues, Edgard Pina, Edna Cosmos, Joana Cruz, Joseli Pontes, Letícia Paganot, Lívia Rizzo, Marcelo Gomes, Melissa Catete, Penha Monteiro, Tatiani Gomes e Tatiana Dutra que mesmo a distância, sempre acreditaram e torceram pelo meu sucesso.

## RESUMO

A oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) é uma técnica invasiva e avançada de suporte cardiopulmonar prolongado, que tem a finalidade de auxiliar o pulmão e/ou o coração, quando os mesmos entram em falência não responsiva as terapias convencionais não invasivas. Apesar dos avanços científicos e tecnológicos ocorridos na medicina, manter um paciente sob ECMO continua sendo um grande desafio mesmo nos centros de maior referência. Inúmeras complicações podem ser desencadeadas em decorrência da técnica, dentre elas estão as alterações hematológicas e bioquímicas, sendo a hemólise, episódios hemorrágicos e resposta inflamatória sistêmica as mais importantes. A ECMO pode ser realizada por meio dos desvios Veno-Venoso, Veno-Arterial e Artério-Venoso. No desvio Artério-Venoso (AV), o coração do paciente atua como bomba pressora impulsionando o fluxo sanguíneo através do oxigenador e facilitando seu retorno ao corpo. Além disto, este desvio reduz os riscos de produzir trauma sanguíneo e complicações técnicas inerentes ao procedimento. No presente trabalho, objetivou-se avaliar os efeitos da ECMO sobre os parâmetros hematológicos (eritrograma, leucograma e plaquetograma) e bioquímicos (uréia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e glicose) de cães com e sem o auxílio da terapia intensiva durante um período de três horas. Foi utilizado o desvio AV em dez cães, de diferentes raças, idades, peso e sexo, que foram divididos em dois grupos. No grupo 1, quatro animais receberam ventilação mecânica e infusão contínua de dopamina concomitantemente à ECMO e no grupo 2, os seis animais participantes não receberam qualquer medida de terapia intensiva durante o auxílio extracorpóreo. Uma vez instituída à ECMO AV, as amostras foram coletadas da veia cefálica (ou jugular quando necessário) a cada trinta minutos, durante um período de três horas. Os dados coletados foram analisados estatisticamente com os testes de ANOVA, Tukey e teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney, todos com ( $P \leq 0,05$ ). Os resultados revelaram a ocorrência de uma



leucopenia em ambos os grupos a partir de cinco minutos de ECMO, sendo mais acentuada no grupo que não recebeu o auxílio da terapia intensiva, caracterizando uma resposta inflamatória desencadeada pela técnica que persistiu ao longo do procedimento. Foi verificado ainda, a não interferência da ECMO e da terapia intensiva nos parâmetros de eritrograma, plaquetograma e bioquímicos. Concluiu-se que a ECMO do ponto de vista laboratorial, comportou-se como uma técnica viável de suporte respiratório por um período de três horas.

**Palavras chave:** ECMO, oxigenadores de membrana, cães, hematologia, bioquímica, terapia intensiva.

## ABSTRACT

The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an invasive technique and advanced prolonged cardiopulmonary support, which aims to help the lungs and heart, when they fail and do not respond to noninvasive therapies. Despite the scientific and technological advances occurring in medicine, keep a patient on ECMO remains a major challenge even in the centers of major reference. Many complications may be triggered as a result of the technique, among them are the hematological and biochemical changes, hemolysis, bleeding and systemic inflammatory response are the most important. ECMO can be performed through a venous-venous, veno-arterial and arterio-venous. In deviation arteriovenous (AV), the heart of the patient acts as a pressurizing pump boosting the blood flow through the oxygenator and facilitating their return to the body. Moreover, this deviation reduces the risk of blood trauma and produce technical complications inherent in the procedure. The present study aimed to evaluate the effects of ECMO on the hematological (erythrocyte, leukocyte and platelet) and biochemical (urea, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and glucose) parameters of dogs with and without the aid of intensive care in a period of three hours. We used the standard AV in ten dogs of various breeds, ages, weight and sex, which were divided into two groups. In group 1, four animals received mechanical ventilation and continuous infusion of dopamine concurrently with ECMO and in group 2, the six participating animals didn't receive any intensive care for extracorporeal assistance. Once in the VA ECMO, the samples were collected from the cephalic vein (or jugular when necessary) every thirty minutes during a period of three hours. The collected data were analyzed using the ANOVA, Tukey and t test for unpaired samples with Bonferroni Mann-Whitney, all ( $P \leq 0.05$ ). The results revealed the occurrence of leukopenia in both groups after five minutes of extracorporeal membrane oxygenation and it was more pronounced in the group that received the aid of intensive care, featuring an inflammatory response triggered by the technique that persisted throughout the

procedure. It was further verified, the non-interference of ECMO and intensive therapy on erythrocyte, platelet and biochemical parameters. We conclude that ECMO in terms of laboratory, behaved as a viable technique of respiratory support for a period of three hours. .

**Keywords:** ECMO, membrane oxygenators, dogs, hematology, biochemistry, intensive care.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Oxigenador de telas de Gibbon utilizado para as primeiras cirurgias com CEC. SOUZA; ELIAS, 2006a.  | 19 |
| Figura 2: Oxigenador Mayo-Gibbon, usado por Kirklin et al. em 1955, na Clínica Mayo. MEYER; JESSEN, 2001.  | 21 |
| Figura 3: Oxigenador de membrana utilizado para ECMO AV em cão. Canulação da artéria e veia femoral. (Arquivo pessoal, HV – UENF, 2008.  | 64 |
| Figura 4: Ventilador mecânico utilizado como suporte ventilatório nos cães submetidos à ECMO AV, pertencentes ao G1 (Arquivo pessoal, HV – UENF, 2008).  | 64 |
| Figura 5: Percentual de sobrevivência dos cães pertencentes aos grupos 1 e 2, submetidos à ECMO AV. HV – UENF, 2008.   | 71 |
| Figura 6: Gráfico representativo do comportamento das variáveis hematológicas: hematimetria ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), hemoglobimetria (g/dl) e hematócrito (%) dos animais pertencentes ao G1 durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008. | 74 |
| Figura 7: Gráfico representativo do comportamento das variáveis hematológicas: hematimetria ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), hemoglobimetria (g/dl) e hematócrito (%) dos animais pertencentes ao G2 durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008. | 74 |
| Figura 8: Valores médios do hematócrito em porcentagem de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste <i>t</i> para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008.  | 75 |
| Figura 9: Gráfico representativo do comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ), dos animais pertencentes ao G1 durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.   | 79 |
| Figura 10: Gráfico representativo do comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ), dos animais pertencentes ao G2 durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.  | 80 |
| Figura 11: Valores médios para leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ) de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste <i>t</i> para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008.  | 82 |
| Figura 12: Gráfico representativo do comportamento da plaquetometria ( $/\mu\text{l}$ ) dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.  | 85 |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 13: Gráfico representativo do comportamento da plaquetometria ( $\mu\text{l}$ ) dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                    | 86  |
| Figura 14: Valores médios para plaquetometria ( $\mu\text{l}$ ) de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste $t$ para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008. | 88  |
| Figura 15: Gráfico representativo do comportamento da AST sérica (UI/L) dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                                   | 90  |
| Figura 16: Valores médios para AST sérica (UI/L) de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste $t$ para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008.                | 92  |
| Figura 17: Gráfico representativo do comportamento da uréia sérica (mg/dl) dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                                | 94  |
| Figura 18: Gráfico representativo do comportamento da uréia sérica (mg/dl) dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                                | 94  |
| Figura 19: Gráfico representativo do comportamento da creatinina sérica (mg/dl) dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                           | 95  |
| Figura 20: Gráfico representativo do comportamento da creatinina sérica (mg/dl) dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                           | 95  |
| Figura 21: Valores médios para uréia sérica (mg/dl) de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste $t$ para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008.             | 97  |
| Figura 22: Valores médios para creatinina sérica (mg/dl) de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste $t$ para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008.        | 97  |
| Figura 23: Gráfico representativo do comportamento da glicose sérica (ng/dl) dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                              | 100 |
| Figura 24: Gráfico representativo do comportamento da glicose sérica (ng/dl) dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.                              | 101 |
| Figura 25: Valores médios para glicose sérica (ng/dl) de G1 e G2 nos momentos TO, T4 e T7. Teste $t$ para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV – UENF, 2008.           | 102 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Parâmetros hematológicos de normalidade na espécie canina. HV – UENF.  | 52 |
| Tabela 2: Parâmetros bioquímicos de normalidade na espécie canina. HV – UENF.  | 59 |
| Tabela 3: Relação dos animais (cães) submetidos à ECMO AV com e sem o auxílio da TI. HV – UENF, 2008.  | 61 |
| Tabela 4: Teste $t$ ( $P \leq 0,05$ ) das médias dos tempos de sobrevivência dos animais pertencentes ao G1 e G2 submetidos à ECMO AV durante três horas de experimento. HV – UENF, 2008.  | 70 |
| Tabela 5: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento hematológico dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ) e G2 ( $n=6$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008.  | 73 |
| Tabela 6: Parâmetros urinários (análise química) dos animais submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008.   | 77 |
| Tabela 7: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ) dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008.                                 | 78 |
| Tabela 8: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) e teste Tukey ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ) dos cães pertencentes ao G2 ( $n=6$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008. | 80 |
| Tabela 9: Índice de correlação entre leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ) e leucometria específica ( $/\mu\text{l}$ ) em G1 e G2 com cinco minutos de ECMO AV (T1). HV – UENF, 2008   | 83 |
| Tabela 10: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da plaquetometria ( $/\mu\text{l}$ ) dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ) e G2 ( $n=6$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008.                     | 85 |
| Tabela 11: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento bioquímico dos marcadores hepáticos (ALT, AST, FA) dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ) e G2 ( $n=6$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008.       | 89 |
| Tabela 12: Teste $t$ para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ) dos valores médios para ALT (UI/L), AST (UI/L) e FA (UI/L) sérica de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e T7. HV – UENF, 2008.  | 91 |
| Tabela 13: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da uréia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) sérica dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ) e G2 ( $n=6$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008.             | 93 |

Tabela 14: Teste  $t$  para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ) dos valores médios para uréia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) sérica de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e T7. HV – UENF, 2008. 96

Tabela 15: ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da glicose (ng/dl) sérica dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ) e G2 ( $n=6$ ), submetidos à ECMO AV durante um período de três horas. HV – UENF, 2008. 99

# SUMÁRIO

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| <b>1</b>  | <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | 15 |
| 1.1       | JUSTIFICATIVA .....  | 16 |
| 1.2       | OBJETIVOS .....  | 17 |
| 1.2.1     | <b>Objetivos Gerais</b> .....                                    | 17 |
| 1.2.2     | <b>Objetivos Específicos</b> .....                               | 17 |
| <b>2</b>  | <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....                               | 18 |
| 2.1       | HISTÓRICO .....  | 18 |
| 2.1.1     | <b>Origem e Evolução da Circulação Extracorpórea (CEC)</b> ..... | 18 |
| 2.1.2     | <b>Origem e Evolução dos Oxigenadores de Membrana</b> .....      | 19 |
| 2.1.3     | <b>Evolução da Circulação Extracorpórea no Brasil</b> .....      | 22 |
| 2.2       | OXIGENADORES .....   | 23 |
| 2.2.1     | <b>Oxigenadores de membrana</b> .....                            | 24 |
| 2.2.2     | <b>Princípio das Trocas Gasosas</b> .....                        | 24 |
| 2.2.3     | <b>Classificação dos Oxigenadores de Membrana</b> .....          | 25 |
| 2.2.3.1   | Quanto ao Tipo de Membrana .....                                 | 25 |
| 2.2.3.1.1 | <i>Membranas Microporosas</i> .....                              | 25 |
| 2.2.3.1.2 | <i>Membranas Verdadeiras</i> .....                               | 26 |
| 2.2.3.2   | Quanto à Disposição das Membranas .....                          | 27 |
| 2.2.3.2.1 | <i>Oxigenadores Espiralados</i> .....                            | 27 |
| 2.2.3.2.2 | <i>Oxigenadores de Placas</i> .....                              | 27 |
| 2.2.3.2.3 | <i>Oxigenadores de Fibras Ocas</i> .....                         | 27 |
| 2.3       | OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO).....                | 28 |
| 2.3.1     | <b>Definição</b> .....   | 28 |
| 2.3.2     | <b>Desvios Cardiopulmonares</b> .....                            | 30 |
| 2.3.2.1   | Desvio Veno-arterial (VA).....                                   | 31 |
| 2.3.2.2   | Desvio Veno-venoso (VV).....                                     | 32 |
| 2.3.2.3   | Desvio Arterio-venoso (AV).....                                  | 32 |
| 2.3.3     | <b>Anticoagulação</b> .....                                      | 34 |



|  |    |
|--|----|
| <b>2.3.4 Indicações</b> .....                              | 37 |
| <b>2.3.5 Contra-indicações</b> .....                       | 42 |
| <b>2.3.6 Complicações</b> .....                            | 43 |
| 2.4 PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS A SEREM MENSURADOS | 50 |
| <b>2.4.1 Hematologia</b> .....                             | 50 |
| <b>2.4.2 Bioquímica Sérica</b> .....                       | 53 |
| 2.4.2.1 Alanina Aminotransferase (ALT).....                | 53 |
| 2.4.2.2 Aspartato Aminotransferase (AST).....              | 54 |
| 2.4.2.3 Fosfatase Alcalina (FA).....                       | 54 |
| 2.4.2.4 Uréia.....   | 55 |
| 2.4.2.5 Creatinina.....                                    | 56 |
| 2.4.2.6 Glicose.....                                       | 57 |
| 2.4.2.6.1 Hiperglicemia.....                               | 58 |
| 2.4.2.6.2 Hipoglicemia.....                                | 58 |
| <b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....                          | 60 |
| 3.1 COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS.....               | 60 |
| 3.2 LOCAL.....   | 60 |
| 3.3 AMOSTRAGEM .....                                       | 60 |
| 3.4 PROTOCOLO ANESTÉSICO.....                              | 62 |
| 3.5 REALIZAÇÃO DA ECMO.....                                | 62 |
| 3.6 PARÂMETROS LABORATORIAIS AVALIADOS .....               | 65 |
| <b>3.6.1 Hematologia</b> .....                             | 65 |
| <b>3.6.2 Bioquímica Sérica</b> .....                       | 65 |
| 3.7 COLETA DE MATERIAL PARA ANÁLISE HEMATOLÓGICA.....      | 66 |
| 3.8 COLETA DE MATERIAL PARA ANÁLISE BIOQUÍMICA.....        | 66 |
| 3.9 COLETA DE MATERIAL PARA UROANÁLISES.....               | 67 |
| 3.10 TEMPO DE COLETA DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS.....          | 68 |
| 3.11 EUTANÁSIA.....  | 68 |
| 3.12 DELINEAMENTO ESTATÍSTICO E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS    | 68 |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                            | 70 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 4.1   | TEMPO DE SOBREVIDA DOS ANIMAIS SUBMETIDOS À ECMO AV COM E SEM O AUXÍLIO DA TERAPIA INTENSIVA (TI) ..... | 70  |
| 4.2   | ANÁLISE DOS EFEITOS DA ECMO SOBRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS .....                                     | 71  |
| 4.2.1 | <b>Eritrograma</b> .....  | 71  |
| 4.2.2 | <b>Leucograma</b> .....   | 78  |
| 4.2.3 | <b>Plaquetograma</b> .....  | 84  |
| 4.3   | ANÁLISE DOS EFEITOS DA ECMO SOBRE OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS .....                                       | 88  |
| 4.3.1 | <b>Marcadores Hepáticos: ALT, AST e FA</b> .....  | 88  |
| 4.3.2 | <b>Marcadores Renais: Uréia e Creatinina</b> .....  | 92  |
| 4.3.3 | <b>Glicose Sérica</b> .....   | 98  |
| 5     | <b>CONCLUSÕES</b> .....   | 103 |
| 6     | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....   | 104 |

## 1. INTRODUÇÃO

A Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) é uma técnica de suporte cardiopulmonar prolongado, que tem a finalidade de auxiliar o pulmão e/ou o coração, quando os mesmos entram em falência não responsiva as terapias convencionais não invasivas. Ela é efetiva em casos emergenciais como: falência respiratória grave, marcada por hipercapnia e acidose respiratória, e pode representar uma opção de salvamento para a vida do paciente.

Embora com todos os avanços científicos e tecnológicos ocorridos na medicina, manter um paciente sob ECMO continua sendo um grande desafio nos centros médicos de maior referência. Além de sua invasividade, a técnica pode desencadear inúmeras complicações que podem culminar com o óbito do paciente, mas, os potenciais benéficos da ECMO acabam superando os riscos gerados, com relatos de sobrevivência de 80% em pacientes humanos tratados nos centros especializados.

As técnicas de suporte mecânico das funções cardiorrespiratórias podem receber diversas denominações. Quando a circulação extracorpórea é usada com canulação extratorácica e com o emprego de oxigenadores de membranas, a técnica é denominada ECMO (sigla derivada de “*Extracorporeal Membrane Oxygenation*”). Em procedimentos cirúrgicos cardiovasculares, onde a máquina coração-pulmão no modo veno-arterial é utilizado para prover suporte cardiopulmonar total, emprega-se o termo *Bypass* ou Desvio Cardiopulmonar ou, simplesmente, circulação extracorpórea.

Esses termos servem para designar a realização de hematose e prover assistência circulatória aos pacientes. Em alguns casos, pode fornecer assistência dupla, ventilatória e circulatória, tornando-se um mecanismo capaz de oferecer suporte às funções vitais do organismo.

Em casos de refratariedade às terapias convencionais e com risco de mortalidade acima de 80%, a ECMO torna-se indicada permitindo a realização da

troca gasosa sanguínea fora dos pulmões, fornecendo tempo hábil para o tratamento das afecções de base e resolução da afecção pulmonar.

A ECMO pode ser realizada por meio dos desvios Veno-Venoso (VV), Veno-Arterial (VA) ou Arterio-Venoso (AV). O desvio AV além de ser mais simples e não necessitar de equipamentos onerosos como bomba centrífuga ou de rolete, é também tecnicamente menos arriscado. Complicações com o uso de auxílio circulatório como hemólise, resposta inflamatória sistêmica e distúrbios de coagulação, são consideravelmente menores com a utilização do desvio AV. Neste caso, o próprio coração do paciente é o responsável por enviar o fluxo sanguíneo ao oxigenador, reduzindo situações de trauma sanguíneo.

A hemólise é uma das complicações mais sérias inerentes às técnicas de ECMO e bypass cardiopulmonar. Entretanto, as características destas hemólises não são bem definidas. Há relatos que demonstram a ocorrência de trombose no circuito seguido por hemólise em casos de prolongamento da ECMO.

Outra alteração importante é a ocorrência de uma resposta inflamatória sistêmica. A ECMO pode induzir uma ativação leucocitária com liberação de citocinas e, desta forma, causar um trauma adicional e deteriorar ainda mais a situação do paciente.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A circulação extracorpórea por membrana apesar de ser um método de suporte cardiovascular avançado é um procedimento não fisiológico e de grande complexidade técnica. Embora a ECMO ainda permaneça restrita aos grandes centros médicos especializados, gradativamente sua utilização vem se tornando mais freqüente. Em Medicina Veterinária, a ECMO continua sendo realizada apenas em caráter experimental, com pesquisas voltadas para aplicação em seres humanos.

Nos pacientes humanos submetidos à ECMO, principalmente os pediátricos, os efeitos da hipotermia, hemólise, da distribuição irregular do fluxo sanguíneo aos tecidos, da hemodiluição, dos desvios do equilíbrio ácido-base, das

microembolias e da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, continuam representando um desafio de grandes proporções.

Espera-se que os resultados deste estudo em cães possam contribuir para a viabilização da ECMO através do desvio AV, uma vez que serão analisados os parâmetros hematológicos e bioquímicos objetivando reduzir complicações inerentes à técnica e tentando elevar o percentual de sobrevida dos pacientes. Acredita-se que brevemente a utilização da ECMO possa ser empregada de forma rotineira não só na Medicina Humana, mas também em clínicas veterinárias, quando afecções pulmonares reversíveis não responsivas às terapias convencionais forem detectadas.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivos Gerais

Objetiva-se estudar a viabilidade da ECMO do ponto de vista laboratorial (hematológico e bioquímico) e a necessidade de aplicação do recurso de terapia intensiva (ventilação mecânica e infusão contínua de dopamina) para auxílio à ECMO no modelo experimental adotado.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

Avaliar os parâmetros hematológicos: hematócrito; hemoglobinometria; leucometria global; leucometria específica e plaquetometria, dos animais submetidos à ECMO com ou sem terapia intensiva;

Avaliar os parâmetros bioquímicos: alanina aminotransferase (ALT); aspartato aminotransferase (AST); fosfatase alcalina (FA); uréia; creatinina e glicose, dos animais submetidos à ECMO com ou sem terapia intensiva;

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO

#### 2.1.1 Origem e Evolução da Circulação Extracorpórea (CEC)

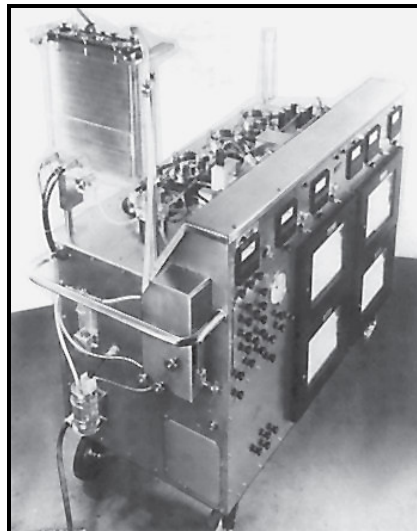
“*De Motu Cordis*”, publicação intitulada por William Harvey em 1628, certamente foi o marco inicial na história da circulação extracorpórea. Nesta obra, Harvey descreveu não só o trajeto que o sangue percorria no organismo humano a partir do coração, mas fundamentalmente os princípios da fisiologia. E por este motivo, Harvey foi considerado no início do século XVII, o pai da cardiologia (SOUZA; ELIAS, 2006a). Tal importância foi atribuída em decorrência de ser a circulação extracorpórea, uma condição primordial para que células, funcionalmente diferentes, se agrupassem em um organismo, a própria base cuja evolução permite criar seres superiores (GOTTSCHALL, 1999). O modelo de Harvey é um fato aceito, intacto e modificado há séculos.

No século XIX, fisiologistas realizaram os primeiros estudos na tentativa de oxigenar o sangue fora do organismo, para a perfusão de órgãos isolados de animais (DRUMOND *et al.* 2005; SOUZA; ELIAS, 2006a), sendo fundamental para estabelecer as bases da circulação extracorpórea.

Em 1937, John Gibbon foi um dos pioneiros a se dedicar ao estudo da oxigenação artificial do sangue, objetivando sustentar a vida de um organismo como um todo (DRUMOND *et al.*, 2005). Desta forma, a incisão do coração durante uma cirurgia cardíaca se tornaria possível. John e sua mulher Mary Gibbon, após longo período de estudo, desenvolveram um sistema de respiração e circulação artificial que permitia manter temporariamente um ser humano vivo, suprindo suas necessidades metabólicas. Em 1954 foi então realizada a primeira cirurgia cardíaca com sucesso, em uma jovem de dezoito anos portadora de uma comunicação interatrial, através da técnica de Circulação Extracorpórea (CEC) pelo casal John e Mary Gibbon. Com este feito, Mary tornou-se a primeira

perfusionista da história ao operar uma máquina de CEC (BARTLETT *et al.*, 1986; SOUZA; ELIAS 2006a).

A oportunidade de operar diretamente o coração era um tanto miraculosa, porém a máquina coração-pulmão gerava sérios prejuízos aos fluidos e elementos sólidos do sangue (WALKER *et al.*, 2003). A principal causa era a exposição direta do sangue com o gás. Com o patrocínio e ajuda de alguns dos mais talentosos engenheiros da International Business Machines (IBM), John Gibbon conseguiu construir máquinas de grande porte capazes de sustentar a oxigenação e a circulação do sangue. O novo equipamento produzia uma quantidade mínima de hemólise e continha um revestimento térmico que ajudava a manter o paciente normotérmico. A nova máquina (Figura 1) apresentava um eficiente mecanismo que evitava a entrada de bolhas de ar na circulação, além de um delicado controle do fluxo sanguíneo para manter uma volemia estável do paciente (ELIAS; SOUZA, 2006a).



**Figura 1:** Oxigenador de telas de Gibbon utilizado para as primeiras cirurgias com CEC (SOUZA; ELIAS, 2006a).

### 2.1.2 Origem e Evolução dos Oxigenadores de Membrana

O conceito de oxigenar o sangue artificialmente fora do organismo surgiu no século XIX, quando os fisiologistas objetivaram perfundir órgãos isolados de

animais. Porém, foi após as publicações do casal Gibbon, que pesquisadores começaram a trabalhar no desenvolvimento de oxigenadores (SOUZA; ELIAS, 2006a).

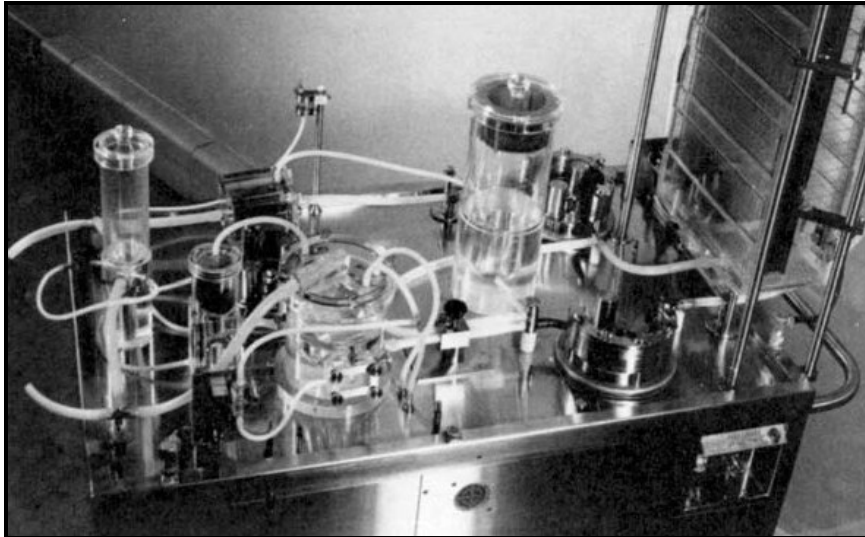
Diferentes formas de ofertar oxigênio ao sangue foram tentadas, permitindo o desenvolvimento de inúmeros modelos de oxigenadores, dos quais poucos tiveram aplicação clínica. Segundo o casal Gibbon, o oxigenador deveria produzir uma fina camada de sangue que ficasse em contato com o oxigênio. Isto seria possível através da utilização de uma força centrífuga ou formando bolhas de sangue, ou ainda fluindo o sangue sobre uma tela (DRUMOND *et al.*, 2005). Complicações como formação de espuma, hemólise, trombocitopenia, hemorragia e produção de substâncias vasoativas que culminavam com a falência dos órgãos eram freqüentes, tornando a técnica fatal quando aplicada por mais de duas a três horas (BARTLETT *et al.*, 1986; LEWANDOWSKI, 2000).

Alguns pesquisadores passaram a utilizar membranas permeáveis aos gases, fazendo a separação física entre o sangue e o gás. Com isto, evitava-se a formação de bolhas e tornava a oxigenação artificial mais próxima da fisiológica (DRUMOND *et al.*, 2005).

Inicialmente os resultados obtidos com oxigenadores de membrana não foram muito animadores e, mostravam uma relativa ineficiência da oxigenação do fluxo sanguíneo necessário para manter uma parada cardiocirculatória. De acordo com o “princípio de ázigos”, que demonstrava a possibilidade da circulação extracorpórea ser conduzida com fluxos sanguíneos baixos, diversos pesquisadores voltaram a se interessar e a estudar as membranas, por ser mais semelhante à oxigenação realizada nos pulmões e permitir um processo artificial mais próximo do fisiológico (DRUMOND *et al.*, 2005; SOUZA; ELIAS, 2006a). E foi com base nestes estudos que Dr. Lillehei, em março de 1954, reparou um defeito ventricular septal utilizando o princípio da circulação cruzada. A técnica foi utilizada em quarenta e cinco casos, onde 62% dos pacientes sobreviveram (MEYER; JESSEN, 2001).



Em 1955, Kirklen modificou e aperfeiçoou a máquina de Gibbon (Figura 2), realizando uma série de cirurgias intracardíacas bem-sucedidas sob visão direta. O aparelho ficou conhecido como Mayo-Gibbon (SOUZA; ELIAS, 2006a).



**Figura 2:** Oxigenador Mayo-Gibbon usado por Kirklin et al. em 1955, na Clínica Mayo.(MEYER; JESSEN, 2001).

Kolff em 1955 construiu o primeiro protótipo de oxigenador de membranas a partir de lâminas de polietileno, que foi usado com sucesso, em trabalhos experimentais. O oxigenador apresentava um formato de bobina e as membranas eram dispostas em torno de um eixo central (DRUMOND *et al.*, 2005).

Em 1956, foi desenvolvido o primeiro oxigenador de membrana reutilizável, baseado em princípios de trocas de gases observados nos hemodializadores da época, onde a separação do oxigênio e do sangue era realizada através de uma membrana (LEWANDOWSKI, 2000; DRUMOND *et al.*, 2005). Clowes e Neville foram os pioneiros na utilização deste tipo de oxigenador em cirurgia cardíaca e, em 1958 publicaram inúmeros trabalhos sobre o assunto (GANDOLFI; BRAILE, 2003). Para a confecção do aparelho, eles utilizaram membranas planas, construídas de teflon e dispostas em camadas superpostas. O oxigenador era grande, difícil de montar e, freqüentemente, apresentava vazamentos (DRUMOND *et al.*, 2005).

Com a colaboração de Kolobow na década de sessenta, tornou-se possível prolongar o suporte circulatório extracorpóreo, através da utilização de um novo oxigenador que utilizava uma membrana de silicone emborrachada, para separar em fases, o sangue e o gás, permitindo melhores resultados de biocompatibilidade nas cirurgias cardiovasculares (WALKER *et al.*, 2003; KOOP *et al.*, 2006; FRENCKNER; RADELL, 2008).

### **2.1.3 Evolução da Circulação Extracorpórea no Brasil**

No Brasil, há sessenta anos aproximadamente iniciaram-se os primeiros experimentos com circulação extracorpórea, baseados no desvio seletivo do coração direito, utilizando pulmão autólogo em modelo experimental canino, baseado no “princípio de ázigos”, estabelecido por Andreassen e Watson (GOMES *et al.* 2005).

Hugo João Felipozzi, professor e médico cirurgião especialista em cirurgia torácica, foi um dos pioneiros a liderar pesquisas que culminaram no desenvolvimento da primeira máquina de CEC produzida no país e, na realização das primeiras cirurgias cardíacas no Brasil. Em outubro de 1955, foi operado o primeiro paciente com diagnóstico de estenose valvar pulmonar através da técnica de comissurotomia da valva pulmonar e desvio seletivo do coração direito, utilizando o recurso da circulação extracorpórea (D’ OLIVEIRA, 1957). No mesmo ano, uma correção de tetralogia de Fallot foi realizada em uma criança, através da técnica de perfusão contínua com sangue homólogo arteriolizado. A cirurgia transcorreu sem complicações, porém após trinta e nove dias de pós-operatório, a paciente veio a óbito por desenvolver atelectasia pulmonar com conseqüente falência respiratória (GOMES *et al.*, 2005).

Subsidiado pela Fundação Anita Pastore D’ Ângelo, Felipozzi e colaboradores projetaram um novo modelo de oxigenadores de discos. Durante as experimentações cirúrgicas o oxigenador conseguiu manter níveis adequados de perfusão tissular e valores normais de equilíbrio ácido-base, porém permaneceram complicações anteriormente observadas, como níveis elevados de

hemólise em circulação extracorpórea acima de trinta minutos. Este fato associado ao grande volume de sangue necessário para a perfusão desfavoreceu sua utilização (GOMES *et al.*, 2005).

Novos estudos com cães foram desenvolvidos, desta vez com oxigenadores de bolhas tipo De Wall e bomba Sigmamotor, porém os resultados não foram encorajadores, uma vez que freqüentes casos de acidentes embólicos foram observados, provavelmente em decorrência do uso de silicone antiespuma da câmara desborbulhadora (GOMES *et al.*, 2005). Foi então que Felipozzi e colaboradores partiram para um novo projeto desenvolvendo o oxigenador com discos rotatórios, montado em um conjunto com bomba tipo rolete. Este modelo foi testado durante quatro meses em modelo experimental canino e, finalmente foi constatado segurança quanto à sua aplicabilidade clínica. Além do volume de perfusato reduzido (sangue heparinizado), que permite uma adequada transferência de oxigênio por minuto sem gerar turbilhonamento sanguíneo, ele conseguia manter as taxas de hemólise em níveis aceitáveis e em adequado equilíbrio ácido-base em perfusões de até duas horas de duração (GOMES *et al.*, 2005).

Um ano depois (1956), Felipozzi operou com sucesso o primeiro paciente com abertura das cavidades cardíacas sob o auxílio total da circulação extracorpórea (GOMES *et al.*, 2005). E em 1957, rotineiramente iniciaram-se as cirurgias cardíacas favorecidas pelo uso da CEC .

## 2.2 OXIGENADORES

Os oxigenadores são aparelhos utilizados para a realização das trocas gasosas no sangue, durante a circulação extracorpórea (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Na tentativa de oxigenar o sangue artificialmente, inúmeros tipos e modelos de oxigenadores foram desenvolvidos: de películas, cilindros, telas, discos, bolhas, bolhas concêntricas e finalmente os de membrana. Estes oxigenadores diferem entre si pelo modo de oferta do oxigênio ao sangue. Atualmente apenas os oxigenadores de bolha, em pequena escala, e os de membrana estão sendo

utilizados rotineiramente nos procedimentos cirúrgicos cardiovasculares com o uso da circulação extracorpórea.

### **2.2.1 Oxigenadores de Membrana**

O mecanismo básico dos oxigenadores de membrana se dá através da separação do sangue e do oxigênio por uma membrana semipermeável e, as trocas ocorrem por difusão dos gases, através desta membrana ou dos poros existentes nas mesmas. Por este motivo, eles se assemelham mais fisiologicamente com a hematose pulmonar (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Devido a inúmeras barreiras a serem vencidas, o mecanismo que envolve os oxigenadores de membrana é mais complexo do que mostra a lei dos gases. O  $O_2$  ao atravessar a membrana dos oxigenadores, dissolve-se no plasma sanguíneo e ultrapassa a membrana das hemácias, difundindo-se no seu citoplasma para combinar-se com a hemoglobina. A difusão do  $O_2$  no sangue é mais complexa que a do  $CO_2$ , isto porque este é cerca de vinte vezes mais solúvel que o oxigênio e pode ser eliminado com grande facilidade, através da diferença de pressão parcial em qualquer tipo de membrana (SOUZA; ELIAS, 2006a). Este controle independente da transferência dos gases é feito através de um misturador. A transferência do  $CO_2$  é controlada por variações de fluxo do gás que ventila o oxigenador. Quanto maior o fluxo de gás, maior será a remoção de  $CO_2$  do sangue. Já para o  $O_2$ , a transferência é controlada pela porcentagem desse gás instilado no oxigenador. Quanto maior a fração de  $O_2$  no gás, maior será sua transferência para o sangue (DRUMOND *et al.*, 2005).

### **2.2.2 Princípio das Trocas Gasosas**

O princípio da difusibilidade consiste na capacidade das moléculas de gás se mover das áreas de menor concentração para as áreas de maior concentração, buscando o equilíbrio. Baseado neste princípio ocorre a transferência de gases para o sangue ou para o gás que ventila o oxigenador (DRUMOND *et al.*, 2005).

A teoria cinética dos gases demonstra que a difusão depende da velocidade do movimento das moléculas do gás e, de acordo com a lei de Graham, é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular do gás. Assim, quanto menor o peso molecular do gás, maior é a sua difusibilidade. A velocidade da difusão de um gás também aumenta proporcionalmente a sua solubilidade (DRUMOND *et al.*, 2005).

A força que impulsiona o gás através da membrana é denominada pressão parcial. Quanto maior a diferença entre a pressão parcial, maior a força que impulsiona o gás. A difusão dos gases no interior do oxigenador depende do tipo de material da membrana, de sua espessura e porosidade, mas também é influenciada pela espessura da lâmina de sangue em contato com a membrana e pelas características do fluxo de sangue. Nos oxigenadores, a velocidade de difusão pode ser aumentada reduzindo a espessura da membrana (DRUMOND *et al.*, 2005).

No sangue, o O<sub>2</sub> e o CO<sub>2</sub> não se comportam linearmente. Isto ocorre devido a não linearidade da dissociação da oxi-hemoglobina. Do mesmo modo, o CO<sub>2</sub> é combinado com diversas substâncias do plasma e da hemácia para formar bicarbonato. Portanto, através do processo de dissolução física, as concentrações entre CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> são maiores do que esperado, tornando a análise de transferência de gases nos oxigenadores mais complexa (DRUMOND *et al.*, 2005).

### **2.2.3 Classificação dos Oxigenadores de Membrana**

#### 2.2.3.1 Quanto ao Tipo de Membrana

##### *2.2.3.1.1 Membranas Microporosas*

Os oxigenadores que utilizam membranas do tipo microporosas, permitem que os gases atravessem os poros microscópicos presentes na mesma, não havendo a difusão dos gases no material da membrana (DRUMOND *et al.*, 2005).

Apesar dos oxigenadores de membrana terem sido idealizados para trabalhar sem a interface gás-sangue existente nos demais tipos de oxigenadores, as membranas microporosas, inicialmente, permitem nos momentos da perfusão uma interface transitória entre gás-sangue. Posteriormente o revestimento protéico das membranas ocorre, isolando as duas fases, líquido e gás, permitindo a difusão através dos microporos. A tensão superficial do sangue impede que haja extravasamento pelos minúsculos poros da membrana capilar, que funcionam como condutos através do material de polipropileno, conferindo capacidade suficiente de difusão de ambos os gases, O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (DRUMOND *et al.*, 2005).

Devido à evaporação e subsequente condensação de soro que extravasa pelos microporos, após algum tempo de uso, a capacidade funcional dos oxigenadores de membrana do tipo microporosa é reduzida (KOPP *et al.*, 2006). O aquecimento do gás e das membranas pode reverter esse fenômeno e prolongar a vida útil do equipamento, uma vez que ocorre a estabilização da estrutura do polímero. (DRUMOND *et al.*, 2005).

Complicações importantes como alterações hemodinâmicas e transfusões sanguíneas, são decorrentes destes extravasamentos e sucessivas trocas de aparelhos (KITANO *et al.*, 1997). Visando prevenir este problema foram desenvolvidos novos modelos de oxigenadores, que objetivaram combinar a textura de microporos com uma fina camada fechada na superfície e circuitos de ECMO previamente heparinizados (KOPP *et al.*, 2006).

#### *2.2.3.1.2 Membranas Verdadeiras*

As membranas do tipo verdadeiras são semipermeáveis e funcionam como uma barreira entre gás e líquido, uma vez que a difusão dos gases depende da transferência destes no material da membrana. Uma vez dissolvido na membrana, o gás passa a ser liberado na face oposta em decorrência do gradiente de pressão parcial existente entre os dois lados da membrana (DRUMOND *et al.*, 2005). Algumas desvantagens relacionadas a este tipo de oxigenador acabam restringindo sua utilização, como alto custo, dificuldade de produção, grandes

volumes de perfusato e extensas áreas de membrana. Em contrapartida, os oxigenadores de membrana verdadeira permitem a realização de procedimentos de longa duração, como assistência ventilatória ou circulatória em condições adequadas por dias e até semanas (DRUMOND *et al.*, 2005).

### 2.2.3.2 Quanto à Disposição das Membranas

#### 2.2.3.2.1 Oxigenadores Espiralados

O oxigenador espiralado ou em espiral foi desenvolvido a partir do modelo de Kolobov, anteriormente citado. É formado por uma membrana de silicone, enrolada em torno de um eixo central, semelhante a um novelo, com disposição ligeiramente espiralada (DRUMOND *et al.*, 2005). Daí a origem do nome fornecido ao equipamento. É o oxigenador mais indicado para procedimentos de longa duração (SOUZA; ELIAS, 2006a).

#### 2.2.3.2.2 Oxigenadores de Placas

O oxigenador de placa ou membrana plana é constituído por membranas do tipo microporosas de polipropileno expandidas, dobradas em Z e com disposição semelhante a uma sanfona. Nesse tipo de equipamento, o sangue e o gás fluem em lados opostos da membrana (DRUMOND *et al.*, 2005).

#### 2.2.3.2.3 Oxigenadores de Fibras Ocas

Também conhecido como oxigenador de membrana capilar, os oxigenadores de fibra oca são atualmente os equipamentos mais utilizados em procedimentos de oxigenação extracorpórea por membrana. Eles são construídos com membranas do tipo microporosa de polipropileno e de finos capilares dispostos em feixes paralelos ou em novelos (DRUMOND *et al.*, 2005).

De acordo com o tipo de circulação sanguínea, podem-se separar os oxigenadores capilares em dois subgrupos. O primeiro consiste em um modelo onde o fluxo sanguíneo circula dentro do feixe de fibras ocas e, o gás circula externamente em sentido oposto. Complicações como trombose de um grande número de fibras pode ser observado em consequência do gradiente de pressão gerado pela resistência das fibras à passagem do sangue. No outro subgrupo, o gás circula no interior do capilar que fica imerso no fluxo sanguíneo. Desta forma o gradiente entre sangue e gás é reduzido, diminuindo traumas produzidos pela passagem do sangue no interior dos capilares. Esse modelo é considerado mais atual e veio em substituição aos anteriores (DRUMOND *et al.*, 2005).

## 2.3 OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO)

### 2.3.1 Definição

As principais funções do pulmão consistem em manter uma oxigenação adequada e remover CO<sub>2</sub> do sangue, mantendo o pH sanguíneo em níveis fisiológicos adequados. Diante da impossibilidade em realizar uma eficiente hematose e/ou cirurgias cardíacas com o coração em funcionamento, inúmeros equipamentos foram desenvolvidos objetivando substituir a função cardiopulmonar enquanto o coração é operado (GANDOLFI; BRAILE, 2003).

Por definição, ECMO é uma técnica de suporte cardiopulmonar prolongado, que tem a finalidade de auxiliar o coração e/ou pulmão, de neonatos, crianças e mais recentemente adultos, quando os mesmos entram em falência e não respondem às terapias convencionais (WEBER *et al.*, 1990; LIN *et al.*, 2006; TAMESUE *et al.*, 2006; JACKSON *et al.*, 2007).

Este tipo de suporte apresenta caráter temporário, permitindo a recuperação cardiopulmonar de pacientes portadores de injúria aguda reversível (THAKAR *et al.*, 2001; PERALTA *et al.*, 2005; HANEKAMP *et al.*, 2006; KAHN *et al.*, 2007) sem gerar prejuízo às estratégias de ventilação agressiva controlada, como lesões pulmonares decorrentes de altas concentrações de oxigênio



inspirada e maior risco de barotrauma pela utilização de pressão elevada (CHAPMAN *et al.*, 1990; DE SOMER *et al.*, 1999; KOOP *et al.*, 2006; KAHN *et al.*, 2007; FRENCKNER; RADELL, 2008).

Comumente, o sistema utilizado para a circulação extracorpórea denomina-se máquina coração-pulmão artificial, aparelho coração-pulmão artificial, bomba coração-pulmão, ou simplesmente, bomba (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Em linhas gerais, a ECMO consiste em um circuito fechado onde o sangue rico em CO<sub>2</sub> é drenado, para ser oxigenado ao passar por um sistema de oxigenação artificial de membranas, retornando ao organismo em condições adequadas (COLAFRANCESCHI *et al.*, 2008). Desta forma os pulmões conseguem se recuperar e nenhum dano iatrogênico é gerado a este órgão (FRENCKNER; RADELL, 2008).

Os circuitos utilizados pela ECMO neonatal, infantil e adulto são muito semelhantes. A diferença entre eles está no tamanho dos diferentes componentes que integram o circuito, determinado pelo peso de cada paciente. Com isto, é possível obter um fluxo sanguíneo extracorpóreo adequado (FRENCKNER; RADELL, 2008).

A assistência pulmonar através da ECMO tem sido aplicada como uma alternativa de terapia invasiva, quando o uso da ventilação mecânica culmina com uma oxigenação inadequada. Nos últimos anos, aplicações dos métodos de suporte mecânico às funções cardiorrespiratórias vêm aumentando consideravelmente e alguns dados fornecidos pela “Extracorporeal Life Support Organization” revelaram que a ECMO, tem sido cada vez mais praticada por países desenvolvidos, principalmente ECMO neonatal, com resultados de sobrevida superior a 80%. Os principais obstáculos encontrados em relação à técnica são: os altos custos de implantação e manutenção dos programas, além da dedicação e disponibilidade de tempo de mão-de-obra treinada e qualificada para o procedimento (BARTLETT *et al.*, 1974).

Com o refinamento das técnicas, modernização tecnológica e aperfeiçoamento nos critérios de seleção dos pacientes submetidos à ECMO, melhores taxas de sobrevida estão sendo alcançadas. Alguns recursos, assim

como a sua disponibilidade, vêm contribuindo para melhorar os resultados e manuseio destes pacientes. Dentre eles pode-se citar: ventilação com jatos de alta frequência, ventilação oscilatória de alta frequência, uso de óxido nítrico e surfactante (HINTZ *et al.*, 2000; THAKAR *et al.*, 2001; PEEK *et al.*, 2006; FRENCKNER; RADELL, 2008).

Diante da perspectiva de longa duração da ECMO, não só a ventilação, mas a nutrição dos pacientes, o manuseio farmacológico renal e cardiovascular e o uso de antibiótico profilaticamente, devem ser cuidadosamente avaliados, uma vez que os pacientes encontram-se imunologicamente debilitados, associados às complicações inerentes ao procedimento (SOUZA; ELIAS, 2006a; ATIK *et al.*, 2008)

O tempo que o paciente permanece em ECMO deve ser decidido individualmente e é influenciado pelo estado geral do paciente associado ao restabelecimento das funções cardíacas e pulmonares (BAKHTIARY *et al.*, 2008). Com o avanço tecnológico das terapias de suporte, apenas pacientes com severas complicações estão sendo direcionados à terapia com ECMO, elevando o tempo médio destes tratamentos ao longo do tempo (COOK, 2004).

As etapas finais de recuperação do tecido pulmonar permitem o início do processo de interrupção da assistência extracorpórea, porém o desmame deste paciente deve ser lento e progressivo e pode durar horas ou dias (SOUZA; ELIAS, 2006a).

### **2.3.2 Desvios Cardiopulmonares**

A escolha do tipo de “bypass” a ser utilizado em pacientes selecionados para a ECMO é dependente de alguns fatores, dentre eles a indicação do uso da assistência, a urgência em se restabelecer o fluxo sanguíneo, o local onde o paciente se encontra dentro da instituição (laboratório de hemodinâmica, sala de emergência, unidade de terapia intensiva ou centro cirúrgico), além das características individuais de cada paciente (COLAFRANCESCHI *et al.*, 2008).

Segundo Souza; Elias (2006a) existem três tipos de “bypass” ou desvios cardiopulmonares que podem ser utilizados rotineiramente durante a ECMO: desvio veno-arterial, veno-venoso e arterio-venoso.

Usualmente a oxigenação extracorpórea é realizada através dos desvios veno-arterial ou veno-venoso com o uso de uma bomba centrífuga ou de rolete, permutador de calor e oxigenador de membrana. Entretanto, a execução da ECMO como auxílio circulatório produz inúmeras complicações inerentes à técnica, tornando o procedimento arriscado e de custo elevado (GANDOLFI; BRAILE, 2003).

#### 2.3.2.1 Desvio Venoso-Arterial (VA)

O desvio VA é o modelo de “bypass” mais utilizado e corresponde à sistemática convencionalmente utilizada para a cirurgia cardíaca (SOUZA; ELIAS, 2006a). O sangue venoso é drenado, oxigenado externamente ao organismo e reinfundido através de uma artéria (COOK, 2004).

Na ECMO neonatal, uma das cânulas é introduzida através da veia jugular interna para que o sangue seja drenado do átrio direito. Após a oxigenação e remoção de CO<sub>2</sub> do sangue, o mesmo é devolvido à aorta através de uma cânula inserida na artéria carótida comum. Já para crianças e pacientes adultos, a canulação se dá preferencialmente através dos vasos femorais, ou ainda por outras vias alternativas dependendo das necessidades específicas de cada paciente (BARTLETT *et al.*, 1974; SOUZA; ELIAS, 2006a).

As principais complicações decorrentes desta técnica segundo Chatuverdi *et al.* (2004), são hemorragia, paralisia diafragmática, sepse e danos neurológicos severos relacionados a processos embólicos, assim como complicações mecânicas relacionadas a falhas no oxigenador, ar no circuito venoso ou arterial e lesões teciduais no local da canulação.

### 2.3.2.2 Desvio Venovenoso (VV)

O desvio VV em ordem de preferência para a ECMO neonatal está em segundo lugar. Ele consiste na utilização de uma cânula introduzida na veia jugular interna para drenagem do sangue no átrio direito; ocorrendo externamente a hematose, e posteriormente o sangue é reinfundido no paciente através de outra veia canulada, geralmente a veia femoral (SOUZA; ELIAS, 2006a). Alguns autores relatam o caminho inverso com resultados positivos, ou ainda, citam a utilização da safena e íliaca comum para a drenagem venosa, aproveitando a gravidade, retornando com o sangue pela jugular ou safena (GAY *et al.*, 2005).

Para Linton *et al.* (1998), a ECMO VV apesar de menos utilizada que a ECMO VA, oferece inúmeras vantagens sobre esta quando utilizada adequadamente em crianças e adultos.

Segundo Peralta *et al.* (2005), é possível mesmo com o desvio VV obter adequada oxigenação utilizando ou não ventilação pulmonar.

Uma das principais complicações observadas neste tipo de “bypass”, são alterações da pressão venosa central ou das pressões de enchimento ventricular decorrente de um desequilíbrio dos fluxos sanguíneos, interferindo na condição hemodinâmica do paciente (LINTON *et al.*, 1998; SOUZA; ELIAS, 2006a).

### 2.3.2.3 Desvio Arterio-Venoso (AV)

O desvio AV é comumente utilizado para hemodiálise ou para ultrafiltração e, raramente utilizado nos procedimentos de assistência ventilatória. Tem como princípio, drenar o sangue arterial através de uma cânula inserida nas artérias carótidas ou femoral e devolvê-lo através da canulação da veia jugular interna, após hematose (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Segundo Liebold *et al.* (2002), a canulação femoral arterial e venosa pode ser adotada, desde que, um oxigenador de membrana de baixa resistência seja utilizado visando aproveitar a pressão arterial do paciente para impulsionar o sangue.

Em 1951, foram realizados os primeiros experimentos em cães utilizando o desvio AV. Os animais apresentavam insuficiência respiratória aguda induzida e receberam suporte respiratório através de pulmões autólogos. Os resultados foram promissores demonstrando a eficiência da técnica (POTTS *et al.*, 1951).

Em 1965, o desvio AV passou a ser utilizado em crianças com insuficiência respiratória, após resultados satisfatórios obtidos por Rashkind *et al.* (1965), em estudos utilizando cães com insuficiência respiratória induzida por asfixia.

No Brasil, estudos utilizando cães como modelo experimental, permitiram experimentos com ácido oléico para gerar insuficiência respiratória e, verificaram que a ECMO através do desvio AV era capaz de manter níveis gasométricos aceitáveis e compatível com a vida (GOMES *et al.*, 2005).

A primeira aplicação clínica utilizando o desvio AV foi realizada em 2000, em vinte pacientes humanos portadores de insuficiência respiratória aguda e com estabilidade hemodinâmica. Os resultados foram satisfatórios em 60% dos casos, demonstrando além da facilidade de aplicação, melhora significativa na oxigenação e remoção de CO<sub>2</sub> (LIEBOLD *et al.*, 2000).

Em 2002, Liebold *et al.* conduziram um novo experimento com setenta pacientes humanos portadores de falência pulmonar severa de causas diversas, utilizando a mesma técnica e, confirmando a eficiência da mesma.

A principal vantagem deste tipo de desvio cardiopulmonar é a utilização de um gradiente de pressão arteriovenoso, com objetivo de impulsionar o sangue através do circuito. Desta forma, torna-se desnecessário o uso de auxílio circulatório (bomba), reduzindo complicações importantes inerentes à técnica, como hemólise, resposta inflamatória e distúrbios de coagulação (GANDOLFI; BRAILE, 2003). Além disto, trata-se de uma técnica mais simples, de fácil instalação e relativamente segura, que dispensa a necessidade de cuidados intensivos ou pessoal especializado, assim como um custo mais acessível (ZIMMERMANN *et al.*, 2006).

Outro fator vantajoso é a mobilidade do sistema, permitindo o transporte de pacientes gravemente acometidos e impossibilitados fisicamente de serem

transportados pelos métodos convencionais, entre o hospital e os centros especializados (ZIMMERMANN *et al.*, 2006).

Apesar da eficiência desta técnica ser comprovada, a mesma torna-se contra-indicada em casos de hipoxemia severa, uma vez que o sangue que chega ao oxigenador é arterial, limitando a transferência de O<sub>2</sub> (KOPP *et al.*; 2006).

A principal complicação inerente à técnica é a instalação aguda de uma fístula arteriovenosa, que é geralmente mal tolerada, podendo gerar isquemia transitória dos membros inferiores (SOUZA; ELIAS, 2006a). Contudo, a perfusão retorna ao normal após a remoção das cânulas (ZIMMERMANN *et al.*, 2006).

### **2.3.3 Anticoagulação**

Durante os procedimentos com circulação extracorpórea é essencial que a coagulação sanguínea seja inibida, para impedir a formação de trombos (SOUZA; ELIAS, 2006a), mesmo que a técnica utilizada seja o desvio AV, sem a utilização de bomba (LIEBOLD *et al.*, 2002). Uma vez em contato com outra superfície biológica que não seja a parede dos vasos ou do endocárdio, o sangue tende a coagular, havendo uma quebra no equilíbrio físico-químico existente no interior destas estruturas. Na circulação extracorpórea, o sangue circula através de um circuito composto por cânulas e oxigenadores, que apesar de biocompatíveis, são superfícies estranhas ao organismo, capazes de disparar a cascata de coagulação (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Desde os primeiros estudos realizados por Potts *et al.* (1951) até os dias atuais, a droga de escolha utilizada para evitar a coagulação sanguínea durante o procedimento da circulação extracorpórea é a heparina.

A heparina foi descoberta em 1916, acidentalmente, por um estudante de medicina Joy McLean, que investigava extrato de tecido hepático e cardíaco, buscando substâncias com propriedades tromboplásticas. Durante os experimentos, foi encontrado no extrato de tecido hepático, uma substância capaz de retardar a coagulação plasmática, sendo então batizada como heparfosfatide e posteriormente como heparina (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Apesar de eficiente como droga anticoagulante, a heparina induz alguns efeitos adversos como hemorragia e trombocitopenia, freqüentemente acompanhada por trombose arterial e/ou venosa, resultando em elevadas taxas de morbidade e mortalidade (BAUER *et al.*, 2008).

Ainda segundo Bauer *et al.* (2008), uma promissora alternativa aos efeitos deletérios da heparina é o uso do Danaparoid sodium, uma droga inibidora direta da trombina, que tem sido muito estudada, porém ainda com poucos dados publicados. Ela tem sido utilizada com sucesso em situações que contra-indiquem o uso da heparina.

Koster *et al.* (2007) ao operar uma paciente com falência miocárdica presenciaram a ocorrência de uma trombocitopenia induzida pela heparina com o uso da circulação extracorpórea. Mediante este fato, os autores utilizaram com sucesso, outra droga inibidora direta da trombina, o Bivalirudin. O protocolo utilizado consistiu na administração em bolus de  $0,5\text{mg.kg}^{-1}$ , seguido da infusão contínua de  $0,5\text{mg.kg.h}^{-1}$ , mantendo o TCA em níveis apropriados de 200 a 220 segundos. Kopp *et al.* (2006) citam que em casos de trombocitopenia induzida pelo uso da heparina, a utilização de hirudin, argatroban e talvez prostraciclina, têm sido utilizada como alternativa para obtenção da anticoagulação sistêmica.

Apesar dos efeitos colaterais da heparina, esta droga se torna atrativa aos adeptos da circulação extracorpórea por possuir um eficiente antídoto, a protamina, que neutraliza rapidamente complicações na cascata de coagulação (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Não existe ainda, um protocolo consagrado em relação às doses adequadas de heparina a serem utilizadas com a circulação extracorpórea. Nos primeiros estudos sobre o tema, Potts *et al.*, (1951) utilizaram 10.000UI de heparina para cada paciente, neste caso o cão. Balasubramanian *et al.* (2007) em estudo retrospectivo (1990 a 2003), atenderam cinquenta e três pacientes humanos com defeitos cardíacos congênitos através do uso da ECMO e, escolheram a heparina como droga anticoagulante na dosagem de  $30\text{--}60\text{UI.kg.h}^{-1}$ . Segundo os autores, uma adequada anticoagulação foi alcançada.

Outros estudos utilizando o cão como modelo experimental, demonstraram sucesso na terapia anticoagulante utilizando apenas dose única de heparina, 400 UI/kg (GOMES *et al.*, 2005). Bruston *et al.* (1997) publicaram resultados animadores em ovelhas, utilizando 300UI/kg de heparina sódica, em infusão contínua. Outro estudo também em ovelhas foi conduzido com sucesso utilizando uma dose de 100UI/kg por via intravenosa (MOSCARDINI *et al.*, 2002).

A heparinização em seres humanos é realizada de forma rígida, através da monitoração do tempo de coagulação ativada (TCA). Este deve ficar aproximadamente em 200 segundos e a contagem de plaquetas acima de 100 mil (THAKAR *et al.*, 2002; PEEK *et al.*, 2006). Portanto, a administração de heparina nestes pacientes deve ser feita apenas em quantidades suficientes para alcançar um bom nível de anticoagulação. Para Souza e Elias (2006a), uma boa heparinização sistêmica é alcançada, quando o TCA atinge valor mínimo de 480 segundos. Já para Frenckner e Radell (2008) em estudo com 21.500 neonatos, bons resultados foram obtidos através da infusão contínua de heparina, com TCA entre 180 – 220 segundos. Para Brederlau *et al.*, (2004), resultados satisfatórios com heparinização sistêmica foram obtidos mantendo o TCA em uma faixa de 150 segundos.

Muellenbach *et al.*, (2008) sugerem que a anticoagulação possa ser realizada somente através da heparinização do circuito. Porém, para muitos autores, o uso associado da heparina tanto no perfusato quanto por via intravenosa, seja em bolus ou infusão contínua, é a melhor opção para obter anticoagulação sistêmica (CHAPMAN *et al.*, 1990; MOSCARDINI *et al.*, 2002; THAKAR *et al.*, 2002; TAMESUE *et al.*, 2006; IGLESIAS *et al.*, 2008).

No início dos anos 80 foi desenvolvida uma técnica onde as moléculas de heparina eram atraídas pelas superfícies sintéticas, o que permite a heparinização de todo o revestimento do circuito de troca gasosa extracorpórea (LEWANDOWSKI, 2000). Com o avanço das pesquisas, produtos para desvios cardiopulmonares revestidos com heparina se tornaram disponíveis no mercado (KITANO *et al.*, 1997), sendo adotados por centros especializados em ECMO, com mínima ou nenhuma heparinização sistêmica (LEWANDOWSKI, 2000).



Kahn *et al.*, (2007) em estudos com pacientes humanos adultos portadores de falência respiratória, adotaram um protocolo associado onde administraram infusão intravenosa de heparina (100UI/kg) antes de iniciar a terapia com ECMO e, utilizaram um circuito com cânulas já heparinizadas. O TCA foi mantido entre 180 – 200 segundos. Seus resultados apesar de animadores com sobrevida de 70%, permitiram a ocorrência de hemorragia e trombose da veia femural em dois pacientes.

### **2.3.4 Indicações**

A assistência pulmonar extracorpórea tem sido indicada como alternativa invasiva ao tratamento convencional, em pacientes portadores de afecção cardiopulmonar severa, porém reversível e, quando a oxigenação adequada através das terapias convencionais torna-se impossível (GOLEJ *et al.*, 2002; ELSHARKAWY *et al.*, 2007; COPPOLA *et al.*, 2008). Ou ainda, quando a mortalidade prevista para estes pacientes for superior a 80% (PERALTA *et al.*, 2005).

De acordo com Souza e Elias (2006a), a circulação extracorpórea convencional ou alguma de suas variantes, tem sido indicada com elevados graus de sucessos nos seguintes casos:

Neurocirurgias – para a ressecção de grandes aneurismas de artérias intracranianas, correção de malformações e extirpação de neoplasias cerebrais;

Extirpação de tumores renais com invasividade da veia cava inferior;

Remoção de tumores traqueais que envolvem a Carina, objetivando oxigenar o paciente durante a secção de segmentos da traquéia e grandes brônquios;

Afecções pulmonares reversíveis que geram severo comprometimento do parênquima pulmonar impedindo hematose eficiente, sendo necessária assistência ventilatória prolongada através do uso de oxigenadores de membrana;

Assistência circulatória como método exclusivo para falência ventricular, em pacientes não operados e candidatos a cirurgia imediata para transplante;

Suporte circulatório adjunto em salas de hemodinâmica para casos de angioplastia coronária, onde o procedimento cirúrgico é contra-indicado;

Reaquecimento lento de pacientes hipotérmicos acidentalmente expostos a baixas temperaturas, em países de clima frio da Europa e América do Norte;

Ressuscitação de pacientes vitimados por envenenamentos, choque cardiogênico refratário, miocardiopatias ou parada cardiorrespiratória de diversas etiologias.

A ECMO por ser um procedimento invasivo que envolve riscos iminentes, deve ser somente utilizada quando todas as alternativas terapêuticas forem esgotadas. Porém, a decisão de iniciá-la não deve ser tardia, uma vez que a deterioração das funções cardiopulmonares pode ser maior (THAKAR *et al.*, 2002).

Os critérios para utilização da ECMO variam dentro das inúmeras instituições adeptas à técnica. Segundo Thakar *et al.* (2002), a maioria dos centros especializados adota o seguinte critério de seleção, visando auxiliar o médico responsável quanto à análise de sucesso ou insucesso da terapia:

Hipóxia acima de quatro horas;

Acidose persistente ( $\text{pH} < 7,2$ ) apesar da aplicação de terapia alcalinizante, hiperventilação e infusão de bicarbonato de sódio, com crescente produção de ácido láctico;

Barotrauma;

Peso  $> 2\text{kg}$ , facilitando a aplicação da técnica;

Menos de sete dias de assistência ventilatória;

Doença pulmonar reversível em até 10 a 14 dias;

Fracasso em terapias conservadoras;

Ausência de coagulopatia ou hemorragias intracranianas;

Idade gestacional de 35 a 40 semanas.

A ECMO é comumente utilizada em pacientes neonatais e pediátricos com variados graus de sucesso e resultados promissores. Em adultos, esta modalidade terapêutica está começando a ser aplicada com maior frequência e com melhores resultados (GAY *et al.*, 2005). Para Thakar *et al.* (2002), uma maior sobrevida em neonatos com relação a pacientes pediátricos e adultos, deve-se à reversibilidade do processo patológico e à ausência de afecção pulmonar crônica ou de doença cardíaca.

Em todo o mundo, mais de 18.700 pacientes humanos neonatais portadores de afecções respiratórias têm sido beneficiados com o uso da ECMO e, taxas de sobrevida global de 77% (HANEKAMP *et al.*, 2006). Dentre as principais afecções tratadas pela ECMO neonatal estão; a hipertensão pulmonar persistente decorrente de shunt da direita para a esquerda; a síndrome da aspiração do mecônio; a doença da membrana hialina severa; a persistente hipertensão pulmonar idiopática e/ou refratária; a deficiência severa de surfactante; a hérnia diafragmática congênita e a sepse envolvendo particularmente o *Streptococcus beta hemolítico do grupo B* (THAKAR *et al.*, 2002; WALKER *et al.*, 2003; KATTAN *et al.*, 2005; VORST *et al.*, 2006; FRENCKNER; RADELL, 2008; HANEKAMP *et al.*, 2006).

Nielsen *et al.* (2002) relataram com sucesso o caso de um lactente portador de ventrículo único, submetido à ECMO, para a realização de uma anastomose cavopulmonar bidirecional, em decorrência do desenvolvimento de insuficiência respiratória severa por pneumonite produzida pelo vírus respiratório sincicial. Este paciente foi “ressuscitado” pela ECMO recuperando-se com mínima morbidade.

Estudo retrospectivo durante o período de 1996 a 2003, em 89 neonatos submetidos à ECMO, verificou que os melhores percentuais de sobrevida foram obtidos em casos de síndrome da aspiração do mecônio - 82% e, os piores em casos de hérnia diafragmática congênita - 46% (FLAMANT *et al.*, 2007).

A falência respiratória aguda em crianças, apesar das diversas estratégias de ventilação existentes, apresenta uma taxa de mortalidade acima de 40%. O emprego do suporte extracorpóreo nesta população não é tão bem estabelecido quanto em pacientes neonatos, porém sua aplicação tem crescido ao longo do

tempo, sendo considerada uma opção razoável para aqueles pacientes pediátricos com falência respiratória severa não responsiva às demais modalidades de terapia intensiva (SWANIKER *et al.*, 2000). Em pacientes pediátricos, as principais indicações à utilização da ECMO são: SARA: pneumonite decorrente de infecção pelo vírus respiratório sincicial: pneumonias virais, bacterianas e por aspiração: leucemias (inclusive pós-transplante de medula óssea); insuficiência cardíaca potencialmente reversível; hipotensão secundária a disritmias; cardiomiopatias e sepse (WALKER *et al.*, 2003; FRENCKNER; RADELL, 2008). Hemorragias pulmonares e infecções por *Pneumocystis carinii* também têm sido tratadas com sucesso através da ECMO (FRENCKNER; RADELL, 2008).

A ECMO também deve ser considerada em casos refratários a terapêutica farmacológica para a hipertensão pulmonar (HP) em crianças. Porém, o índice de sucesso desta modalidade terapêutica em pós-operatório de cirurgia cardíaca com HP é menor do que na HP primária do recém-nascido (HOROWITZ, 2002).

Taoka *et al.* (2007), relataram um caso de sucesso utilizando a ECMO em uma criança de seis anos de idade com miocardite fulminante. Os autores concluíram que esta modalidade terapêutica quando aplicada em momento apropriado é útil para assistência circulatória em casos nos quais a afecção resiste ao tratamento convencional, e se estabelecerá em um futuro próximo, como método de tratamento eficaz para quadros como estes.

Em adultos, apesar de uma menor aplicabilidade, as possíveis indicações da ECMO resumem-se a doenças respiratórias agudas, como a SARA, hipóxicas ou hipercárbicas, insuficiência cardíaca direita aguda e insuficiência cardíaca global aguda, cardiomiopatias e choque cardiogênico pós-operatório, sempre nos casos em que a reversibilidade do quadro for esperada. (LIN *et al.*, 2006). A ECMO também é utilizada em casos de transplantes de pulmões e/ou coração (JACKSON *et al.*, 2007; KAHN *et al.*, 2007).

Segundo Peralta *et al.* (2005), apesar de controverso, a terapia com ECMO para pacientes com SARA, tem se mostrado uma boa opção terapêutica, prevenindo situações de hipóxia e reduzindo estresse mecânico sobre os pulmões. Ensaio clínico randomizado com pacientes portadores de SARA

mostraram que, atualmente a ECMO, é o que há de mais apropriado no tratamento destes casos, não responsivos às estratégias terapêuticas convencionais (KOOP *et al.*, 2006; KAHN *et al.*, 2007). Estes autores citam ainda, a utilização da ECMO com sucesso em paciente adulto que sofreu semi-afogamento, apresentando SARA e pneumonia.

Peek *et al.* (2006) em estudo randomizado utilizando pacientes adultos com idade entre 18 e 65 anos e, portadores de falência respiratória potencialmente reversível, concluíram que a ECMO além de uma terapia eficiente é financeiramente viável quando aplicada corretamente dentro dos critérios de seleção.

Sihoe *et al.* (2008) relataram com sucesso a utilização da ECMO associada a uma agressiva lavagem pulmonar, em paciente adulto portador de uma afecção rara, Proteinose Pulmonar Alveolar, que consiste no depósito de material lipoproteináceo nos alvéolos comprometendo significativamente as trocas gasosas. Após ficar doze dias em hipercapnia e dependência ventilatória, a paciente conseguiu recuperar sua função pulmonar e a terapia com a ECMO foi descontinuada.

Estudos conduzidos por Dietl *et al.* (2008) utilizando a ECMO em pacientes adultos (38) com severa síndrome cardiorrespiratória por Hantavírus, mostraram que dois terços dos pacientes conseguiram se recuperar completamente. Apesar das estatísticas pouco animadoras, a mortalidade prevista para este tipo de afecção está em torno de 100%, tornando a ECMO uma alternativa atraente para este fim.

Pacientes portadores de choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio, cardiectomia ou depois de parada cardíaca, apresentam elevados índices de mortalidade. Muitas vezes mesmo que a etiologia primária seja abordada de forma terapêutica, este quadro permanece inalterado, sendo segundo Colafranceschi *et al.* (2008), a ressuscitação através da ECMO a melhor opção para reverter este cenário.

### **2.3.5 Contra-indicações**

A ECMO por ser uma técnica invasiva e complexa, apresenta algumas complicações e por este motivo critérios de seleção que contra-indicam tal procedimento precisaram ser estabelecidos (KOOB *et al.*, 2006).

Essencialmente, a ECMO deve ser utilizada em pacientes que necessitem de forma extrema desta terapia e, que estejam apropriadamente enquadrados em seus critérios de seleção. Existem situações em que apesar de existirem contra-indicações específicas, a equipe médica opta por colocar o paciente em ECMO, uma vez que há elevado risco de mortalidade (geralmente acima de 80%) e/ou quando as demais terapias disponíveis fracassaram (THAKAR *et al.*, 2001).

Segundo Koop *et al.* (2006), situações como danos cerebrais irreversíveis, injúria cerebral severa aguda, doença crônica terminal ou maligna, hemorragia severa e coagulação intravascular disseminada (CID), contra-indicam absolutamente a inserção de um paciente em ECMO. Já fatores como idade avançada, imunossupressão, injúria cerebral moderada aguda, falência ventricular esquerda e trombocitopenia induzida por heparina são considerados contra-indicações relativas nesta avaliação.

Outros fatores citados ainda como impeditivos da inserção de um paciente em ECMO são: peso inferior a 2kg, isto porque estes pacientes apresentam vasos muito pequenos a serem canulados, tornando difícil o estabelecimento de fluxos adequados devido às limitações impostas pelo tamanho da cânula e também pela resistência elevada ao fluxo sanguíneo; idade gestacional inferior a 34 semanas, por ser prematura e seus sistemas fisiológicos ainda não estarem bem desenvolvidos, principalmente a vasculatura cerebral e a matriz germinal; hemorragia intraventricular superior a grau I; lesões irreversíveis em cérebro, coração, fígado ou rins; doença pulmonar não reversível em até 10 – 14 dias; uso de ventilação mecânica por mais de sete a dez dias; sepse; coagulopatias severas ou ainda quando os pais se recusarem em aceitar o procedimento (THAKAR *et al.*, 2002; PEEK *et al.*, 2006; COPPOLA *et al.*, 2008).

Em estudo retrospectivo realizado entre 1973 a 1986 utilizando a ECMO em recém-nascidos portadores de falência respiratória reversível, Bartlett *et al.* (1986)

contra-indicaram a utilização da técnica em pacientes com peso inferior a 2kg, que apresentassem fontanela protuberante ou ainda quando fosse identificada hemorragias intracranianas.

Em situações de hérnia diafragmática congênita, Heiss *et al* (1989) excluíram de seu experimento pacientes que apresentavam idade inferior a 7 – 10 dias de vida; idade gestacional inferior a 35 semanas em virtude da elevada probabilidade de hemorragia intracranial e imaturidade neonatal; hemorragia intracranial preexistente identificada através da ultra-sonografia; anormalidades coexistentes incompatível com uma maior sobrevida; doença do coração cianótico identificada por ecocardiografia e finalmente pacientes com hipoplasia pulmonar bilateral incompatível com a vida.

Cook *et al.* (2004) citaram ainda, que a ECMO não é indicada para a aplicação em pacientes com malformações congênitas irreparáveis; doenças metabólicas letais e intratáveis; malformações cromossômicas e sepse bacteriana, além de hemorragias intracranianas de qualquer grau (COOK, 2004).

### **2.3.6 Complicações**

Por ser a ECMO um procedimento não fisiológico, sua utilização mais freqüente vem estimulando o estudo de inúmeras complicações associadas ao procedimento.

O trauma de elementos sanguíneos gerado pelas bombas de rolete; as substâncias incorporadas ao perfusato; as trocas gasosas modificadas pelos oxigenadores; as variações de temperatura e, sobretudo, a exposição do sangue a superfícies artificiais gerando efeitos sistêmicos adversos, criam a cada dia, esforços no sentido de aperfeiçoar a técnica.

Pacientes submetidos a procedimentos que envolvem o auxílio extracorpóreo têm como característica comum o fato de ter seus diferentes sistemas orgânicos acometidos, geralmente por disfunções cardiovasculares primárias. As funções pulmonares, neurológicas, renais, e hepáticas,

principalmente, dependem de um adequado suprimento sanguíneo e podem colapsar rapidamente diante de baixo débito cardíaco (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Por vezes, torna-se difícil atribuir uma determinada complicação a um procedimento específico, uma vez que há forte inter-relação entre os procedimentos adotados (SOUZA; ELIAS, 2006a).

As complicações mais freqüentemente relatadas com o uso da ECMO são os distúrbios hematológicos, baixo débito cardíaco, disfunção respiratória, disfunção renal, alterações neurológicas e infecções (GANDOLFI; BRAILE, 2003; MULHOLLAND, 2007). Portanto, parâmetros como hemoglobina, hematócrito, plaquetas, o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e níveis de fibrinogênio necessitam ser freqüentemente monitorados, pois os pacientes favorecidos pela ECMO correm sérios riscos de desenvolver trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (GAY *et al.*, 2005),.

Dentre as principais alterações hematológicas citam-se a hemólise, coagulopatias e o desenvolvimento de resposta inflamatória sistêmica, decorrentes de trauma sanguíneo que ocorre durante a assistência extracorpórea prolongada, sendo atualmente o principal fator limitante para a aplicação da técnica (LIEBOLD *et al.* 2000; GANDOLFI; BRAILE, 2003).

A hemólise continua sendo um dos mais sérios problemas durante a realização do *bypass* cardiopulmonar, ECMO e suporte cardiopulmonar percutâneo, porém com características ainda pouco definidas (MOSCARDINI *et al.*, 2002). Ding *et al.*(2007) em experimentos *in vitro*, verificaram que a utilização da ECMO com bomba de rolete pode induzir a ocorrência de hemólise, porém não de forma imediata. Inicialmente o que ocorre são sub-traumas em um grande número de eritrócitos que ficam com suas membranas deformadas, favorecendo que um quadro hemolítico se instale.

As coagulopatias são causadas principalmente, pelo aumento nas quantidades dos produtos de degradação da fibrina, a presença de coágulos sanguíneos no circuito, assim como uma redução nos níveis de fibrinogênio. Os produtos gerados pela degradação do fibrinogênio podem prejudicar a formação de fibrina, a função plaquetária e causar lesão endotelial. A combinação destes



efeitos pode levar à lesão capilar, com alterações da hemostasia, determinando maior perda sangüínea (BUTLER *et al.*, 1993). Alguns autores propõem a utilização do desvio AV para reduzir estes inconvenientes, uma vez que o sangue passa a ser impulsionado através do sistema pelo coração utilizando seu próprio gradiente de pressão (GANDOLFI; BRAILE, 2003).

Outro aspecto limitante inclui o desenvolvimento de uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), onde uma ativação leucocitária é induzida com a liberação de citocinas, que culmina por deteriorar ainda mais a situação já debilitante do paciente (MOSCARDINI *et al.*, 2002; YAMAMOTO *et al.*, 2006). A SIRS é definida como uma resposta do organismo a uma variedade de agressões graves, infecciosas ou não. Clinicamente a SIRS caracteriza-se pelo comprometimento das funções pulmonares, renais, cerebrais, cardíacas, presença de febre ou hipotermia acentuada, taquicardia, hipotensão arterial, leucocitose ( $> 12.000 \text{ mm}^3$  leucócitos) ou leucopenia ( $< 4.000 \text{ mm}^3$  leucócitos) com ou sem desvio à esquerda (bastões  $> 10\%$  - neutrófilos), coagulopatia, suscetibilidade a infecções, alterações na permeabilidade vascular levando ao acúmulo de líquido intersticial, vasoconstrição e hemólise (BRASIL *et al.*, 1999). Segundo Taylor (1996), a SIRS não é uma entidade clínica única, apresentando um grau de resposta moderada a severa, que será induzida em todos os pacientes submetidos à circulação extracorpórea, variando sua intensidade de paciente para paciente. O contato do sangue com superfícies não biológicas do circuito extracorpóreo provoca uma reação do sistema humoral e celular sangüíneo, desencadeando a ativação do sistema complemento, dos fatores de coagulação, de fibrinólise, da cascata de calicreínas e dos neutrófilos, ocasionando a liberação de mediadores inflamatórios, que induzem a liberação de enzimas proteolíticas e a produção de radicais livres de oxigênio (BUTLER *et al.*, 1993). Além disto, produzem alterações do fluxo sangüíneo, aumentando a permeabilidade vascular e a aderência dos leucócitos ao endotélio, causando lesão endotelial e conseqüente migração transendotelial dos leucócitos para os tecidos. Pequenas quantidades de citocinas quando são liberadas nos tecidos, promovem efeitos benéficos determinando uma ativação dos mecanismos de defesa do organismo

contra o agente agressor. Porém, a produção excessiva desses mediadores provoca efeitos maléficos ao organismo.

Segundo Brasil *et al.* (1999), o uso de corticóides (metilprednisolona) inibe significativamente a liberação de citocinas pró-inflamatórias atenuando os efeitos sistêmicos adversos decorrentes da resposta inflamatória observada após circulação extracorpórea. Yamamoto *et al.* (2006) relataram a ocorrência de leucopenia transitória associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias em um paciente com grave edema pulmonar cardiogênico submetido à ECMO, que necessitou de troca de oxigenador. A leucopenia pode ser causada por uma queda na produção, um aumento na destruição periférica ou excesso no “pool” marginal, sendo a marginação leucocitária um dos mecanismos responsáveis por este incremento. Uma leucopenia transitória com marginação pulmonar pode ser decorrente de um acentuado aumento de citocinas disparada por episódios de hipóxia e reperfusão. Ainda segundo Yamamoto *et al.* (2006), imediatamente após o início da ECMO, o contato do sangue com superfícies não endoteliais do circuito extracorpóreo dispara uma resposta do organismo com liberação de citocinas como TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-8. A leucocitopenia ocorre dentro de cinco a quinze minutos do início da ECMO e o NADIR na contagem dos leucócitos é atingido dentro de 2h após a troca do oxigenador. Neste caso sugeriu-se que não apenas a troca do oxigenador, mas também outros fatores contribuíram para a ocorrência da leucocitopenia. A hipóxia induz um aumento acentuado na concentração de TNF $\alpha$  e no seqüestro de neutrófilos. Neste caso, a leucocitopenia ocorreu principalmente pela marginação leucocitária pulmonar e não pela interação dos leucócitos com receptores de superfície e/ou endotélio.

Segundo Kurundkar *et al.* (2009), leitões submetidos à ECMO freqüentemente desenvolvem SIRS, decorrente de lesões na mucosa intestinal e conseqüente translocação bacteriana, com elevados níveis de endotoxinas circulantes. As endotoxinas são lipopolissacárides (LPS) derivado da parede de bactérias em degradação. Seus efeitos biológicos incluem a ativação do sistema complemento, da cascata da coagulação ou de ambos, sendo um caminho alternativo para a liberação de radicais livres em resposta à ativação dos

neutrófilos e ao aumento da adesividade das células endoteliais (BUTLER *et al.*, 1993). A presença de endotoxinas na circulação extracorpórea pode ser devida à infusão de substâncias pirogênicas durante a operação ou pela utilização de materiais não estéreis do circuito extracorpóreo ou instrumental cirúrgico (BRASIL *et al.*, 1999). A endotoxemia ocorre devido à translocação de bactérias Gram-negativas do intestino ocasionada por quebra da barreira da mucosa intestinal, que em condições normais impede a passagem de componentes tóxicos da luz intestinal para a corrente sangüínea (RIDDINGTON *et al.*, 1996). Em estudos com leitões, Kurundkar *et al.* (2009) verificaram que uma hora após o início da ECMO, os níveis de TNF $\alpha$  aumentaram consideravelmente permitindo a ativação de neutrófilos e a mensuração de alterações histopatológicas. Verificaram ainda, a ocorrência de apoptose generalizada dos enterócitos permitindo a quebra da função na barreira de proteção intestinal. A descontaminação seletiva do trato gastrointestinal, com a administração de antibióticos via oral previamente à circulação extracorpórea, foi preconizada, com o objetivo de reduzir a endotoxemia durante e após o procedimento, visando à diminuição da produção de citocinas, da ativação do sistema complemento e a subsequente diminuição da resposta inflamatória pós-circulação extracorpórea (MARTINEZ-PÉLLU *et al.*, 1997).

Koster *et al.* (2007) verificaram a ocorrência de trombocitopenia induzida pela heparina como complicação principal em um paciente com falência miocárdica. Para reverter o quadro, os autores substituíram com sucesso, a heparina por outra droga anticoagulante com um mecanismo diferenciado, Bilivalirudin, um inibidor direto da trombina.

Uma das alterações fisiológicas mais importantes e observadas em um grande número de pacientes submetidos à ECMO são os quadros hemorrágicos (CHATUVERDI *et al.*, 2004). Devido à heparinização sistêmica obrigatória, quadros hemorrágicos são comumente observados, sendo a hemorragia intracraniana a complicação mais comum (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2007). Outros focos de importância clínica incluem sangramento difuso, no ponto de canulação, tamponamento cardíaco, hemorragia intratorácica, hemorragia

gastrointestinal e sangramento retroperitoneal (THAKAR *et al.*, 2002). Esta complicação pode ser evitada através da manutenção rigorosa do TCA, que deve ficar em aproximadamente 200 segundos e com uma contagem de plaquetas acima de 100 mil (PEEK *et al.*, 2006). Outras complicações como convulsões, alterações neurológicas, lesão renal, arritmias e pneumotórax são citadas (THAKAR *et al.*, 2002; BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2007)).

Em estudos com crianças submetidas à cirurgia cardíaca através da ECMO, Chatuverdi *et al.* (2004) encontraram em 10% dos pacientes a ocorrência de paralisia diafragmática. Tal complicação pode ser explicada pelas inúmeras explorações torácicas realizadas para investigar episódios de sangramento. Neste mesmo estudo, os autores relatam casos de sepse durante o procedimento e, os microorganismos mais comuns foram *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermitis*, *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.* e *Haemophilus sp.* Por este motivo a antibioticoterapia profilática é preconizada.

Nielsen *et al.* (2002) relataram o caso de um lactente, portador de ventrículo único, que desenvolveu pneumonite produzida pelo vírus sincicial respiratório durante o período pós-operatório e, que foi ressuscitado pela ECMO. Sua recuperação foi complicada por um infarto do lobo parietal direito, que se manifestou pela perda parcial dos movimentos do membro superior esquerdo. Mesmo após três meses de alta médica, um pequeno déficit neurológico no membro foi verificado.

Colafranceschi *et al.* (2008) verificaram em análise retrospectiva com pacientes adultos portadores de choque cardiogênico agudo e refratário, que as principais complicações durante a ECMO foram hemorragias, isquemia do membro e disfunção renal. Após o procedimento, foram identificados quadros de trombocitopenia induzida pela heparina, infarto êntero-mesentérico, hemorragias e disfunção multiorgânica levando alguns pacientes a óbito. Em estudo recente com ECMO em pacientes adultos portadores de síndrome cardiopulmonar por Hantavírus, também se verificou complicações hemorrágicas e episódios isquêmicos, culminando inclusive com amputação de membro (BAKHTIARY *et al.*, 2008; DIETL *et al.*, 2008).

Segundo KHAN *et al.* (2007), dados publicados recentemente sugeriram que o uso da ECMO pode estar associado ao aumento do risco de sangramentos e trombose venosa femoral.

Para INGYINN *et al.* (2004), a hipertensão é uma complicação comum durante e após a ECMO VA, podendo ter muitos fatores como causas, tais como retenção a administração inadvertida de fluidos durante o procedimento e estresses hormonais de adrenalina, noradrenalina e cortisol.

A insuficiência renal aguda (IRA) tem sido observada durante o período pós-operatório imediato de cirurgias com circulação extracorpórea, constituindo um significativo fator de risco capaz de aumentar a mortalidade e a morbidade destes procedimentos. Eventos ocorridos durante a perfusão tais como hemólise, acidose metabólica, hipotensão arterial, hipoperfusão tissular, uso de agentes vasoconstritores, dentre outros, podem constituir fatores predisponentes ao desenvolvimento de insuficiência renal no período pós-operatório imediato (SOUZA; ELIAS, 2006b). Relatos sugerem que falha renal grave é comum em pacientes críticos colocados em ECMO, alguns inclusive com necessidade de realização de diálises (CHATURVEDI *et al.*, 2004). Este dano está associado com o aumento nas taxas de mortalidade que ocorre em 60% dos casos (LIN *et al.*, 2006).

Hanekamp *et al.* (2006) avaliaram 98 pacientes neonatos que foram submetidos à ECMO VA após cinco anos da aplicação da técnica. Os autores verificaram que 17% dos pacientes apresentavam algum tipo de déficit neurológico, sendo esta uma complicação pós-operatória a ser considerada. Wagner *et al.* (2007) em estudo semelhante com crianças, verificaram que seqüelas cerebrais são freqüentemente encontradas em pacientes submetidos à terapia com ECMO.

Complicações inerentes à técnica também têm sido relatadas, como falhas mecânicas no oxigenador, bomba, permutador de calor, problemas nas cânulas e nos tubos (GANDOLFI; BRAILE, 2003; CHATUVERDI *et al.*, 2004; MULHOLLAND, 2007). Coppola *et al.* (2008) citaram estes fatores como conseqüência do transporte com a ECMO, em estudo recente, apesar dos

mesmos terem sido perfeitamente revertidos sem interrupção significativa no suporte extracorpóreo para os pacientes, nem ocorrência de óbito. Outros aspectos limitantes são a formação de coágulos sanguíneos na bomba, no oxigenador e nas cânulas; o deslocamento ou a ruptura de componentes (KOOP *et al.*, 2006), além de hemorragias, trombose, coagulopatia difusa e sepse (PERALTA *et al.*, 2005).

Para Cook (2004), a morte também deve ser considerada uma provável complicação devido ou apesar da ECMO.

## 2.4 PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS A SEREM MENSURADOS

### 2.4.1 Hematologia

O sangue é um meio através do qual o organismo transporta as substâncias e elementos necessários à vida. Seu exame é uma maneira fácil e prática de se obter informações sobre a saúde do paciente (GARCIA-NAVARRO, 2005).

O Hemograma oferece uma visão geral sobre o estado do paciente e de seu sistema hematopoiético em um determinado momento (REBAR *et al.*, 2003). Desta forma, ele é recomendado na avaliação laboratorial de qualquer animal. O hemograma subdivide-se em eritrograma, leucograma e plaquetograma.

O eritrograma fornece informações a respeito da série vermelha do sangue, isto é dos eritrócitos. Nas amostras são avaliadas as quantidades de hemáceas, hemoglobina, porcentagem de eritrócitos, tamanho médio e quantidade média de hemoglobina no interior dos eritrócitos (TURNWALD, 1999).

O leucograma consiste na contagem total de leucócitos (leucometria global) e na leucometria específica, que é analisada através do esfregaço sanguíneo. Neste último item, as células de defesa são quantificadas e analisadas individualmente, inclusive quanto à sua morfologia (basófilos, eosinófilos, bastões, neutrófilos, monócitos e linfócitos) (HOSKINS, 1997).

No plaquetograma são realizados a contagem total das plaquetas, volume plaquetário médio, porcentagem e amplitude de distribuição das plaquetas na amostra sanguínea (FAILACE, 1995).

Anormalidades relativas a hemácias, leucócitos e plaquetas devem ser avaliadas antes de qualquer procedimento anestésico e/ou cirúrgico. Assim sendo, pacientes anêmicos são mais predispostos a desenvolver hipoxia, aumentando a probabilidade de complicações anestésicas. A principal causa de policitemia é a desidratação, que por sua vez pode causar hipotensão e pode levar a complicações anestésicas, especialmente quando associada à perda de sangue ou aos efeitos vasodilatadores de alguns agentes anestésicos. A leucocitose pode estar associada a inflamação, estresse ou excitação. A trombocitopenia é o distúrbio sangüíneo mais freqüente na Medicina Veterinária. A contagem de plaquetas deve ser realizada como exame pré-operatório, devido ao risco de óbito associado à trombocitopenia (REBAR *et al*, 2003; GARCIA-NAVARRO, 2005).

Existem também, situações que requerem a realização de hemogramas seriados durante procedimentos de emergência, como é o caso da utilização da ECMO e CEC mediante a ocorrência de falência respiratória aguda ou cirurgias cardiovasculares. A hemólise é um dos problemas mais sérios encontrados na ECMO, que também pode induzir o organismo a desenvolver uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com a ativação de leucócitos e a liberação de citocinas. Por ser um trauma adicional, esta reação pode piorar ainda mais a situação do paciente que já se encontra muito debilitado (GANDOLFI; BRAILE, 2003). Outra complicação importante é a trombocitopenia com conseqüentes quadros hemorrágicos, uma vez que obrigatoriamente antes de iniciar o procedimento, estes pacientes são heparinizados para evitar riscos de formação de coágulos sanguíneos no interior da bomba e também a coagulação do sangue (REBAR *et al.*, 2003; KOPP *et al.*, 2006).

**Tabela 1:** Parâmetros hematológicos de normalidade na espécie canina.

| <b>PARÂMETROS</b>             | <b>VALORES DE NORMALIDADE</b>   |
|-------------------------------|---------------------------------|
| <b>ERITROGRAMA</b>            |                                 |
| Hemácias                      | 5,5 – 8,5 x 10 <sup>6</sup> /μl |
| Volume Globular               | 37 – 55%                        |
| Hemoglobinometria             | 12 – 18 g/dl                    |
| VCM                           | 60 – 77 fl                      |
| CHCM                          | 32 – 36%                        |
| <b>LEUCOGRAMA</b>             |                                 |
| Leucometria Global            | 6000 - 17000/μl                 |
| <b>LEUCOMETRIA ESPECÍFICA</b> |                                 |
| Basófilo                      | Raros                           |
| Eosinófilo                    | 100 - 1250/μl                   |
| Neutrófilos:                  |                                 |
| Mielócito                     | 0                               |
| Metamielócito                 | 0                               |
| Bastão                        | 0 - 300/μl                      |
| Segmentado                    | 3000 - 11500/μl                 |
| Linfócito                     | 1000 - 4800/μl                  |
| Monócito                      | 150 - 1350/μl                   |
| <b>PLAQUETOGRAMA</b>          |                                 |
| Plaquetas                     | 175 – 500 x 10 <sup>3</sup> /μl |

μl = microlitros; fl = fentolitros; dl = decilitros

\*Referências: MEYER; COLES; RICH, 1995.



## 2.4.2 Bioquímica Sérica

### 2.4.2.1 Alanina Aminotransferase (ALT)

A ALT é uma enzima citossólica de caráter hepato-específica, que é utilizada como prova de função hepática em cães (AMARAL *et al.*, 1996). Seus valores mais elevados são encontrados no fígado, pâncreas, eritrócitos, coração, rins e músculos esqueléticos (KANEKO *et al.*, 1997).

Segundo Ferreira Neto *et al.* (1991) e Amaral *et al.* (1996), níveis séricos elevados da ALT indicam a existência de necrose ou aumento da permeabilidade dos hepatócitos por hipóxia e toxinas. Kaneko *et al.* (1997) afirmaram que o fígado tem importante atividade específica da enzima e um aumento na sua concentração sérica denota destruição ou necrose hepática, atuando como um sensível marcador. A elevação sérica de ALT está relacionada com o número de células envolvidas, ou seja, com a extensão, e não com a gravidade da lesão.

A gestação, a nutrição inadequada e falhas renais podem levar a uma redução na concentração sérica desta enzima, em virtude da deficiência de vitaminas (GELLA, 1994). Segundo Kramer e Hoffmann (1997), cães tratados com cefalosporinas também podem apresentar esta diminuição.

Segundo Rodrigues *et al.* (2005), a ALT tem um pico de liberação sanguínea em torno de três ou quatro dias após a ocorrência da lesão, porém retorna aos valores basais cerca de duas semanas depois. A persistência de valores elevados durante longos períodos pode sugerir um quadro crônico como hepatite ou neoplasia. Aumentos discretos podem ser decorrentes de congestão hepática ou ainda esteatose, já elevações moderadas a severas são observadas em situações de necrose celular, cirrose, hepatite tóxica ou infecciosa e neoplasia. Outras causas relacionadas com a elevação da ALT são: pancreatite, necrose renal, necrose da musculatura esquelética e infarto no miocárdio.

#### 2.4.2.2 Aspartato Aminotransferase (AST)

As mais elevadas concentrações de AST encontram-se principalmente nas células musculares esqueléticas, hepatócitos, coração e rins. Meyer *et al.* (1995) baseados em estudos humanos, demonstraram que aproximadamente 80% desta enzima que encontra-se no interior dos hepatócitos, está associada às mitocôndrias e o restante encontra-se solúvel no citosol.

A AST é uma enzima que possui seus níveis séricos elevados principalmente em casos de necrose dos músculos cardíacos e esqueléticos, e em situações de necrose hepática (FERREIRA NETO *et al.*, 1991).

Segundo Kaneko *et al.* (1997), apenas a mensuração sérica da ALT é insuficiente para se diagnosticar lesão hepática, sendo necessária a mensuração concomitante da AST. Porém, Pontes (2005) afirma que a AST não funciona como um indicador específico de lesão hepática.

#### 2.4.2.3 Fosfatase Alcalina (FA)

A FA é uma enzima ligada à membrana celular que pode ser produzida em diversos tecidos do organismo, como ossos, intestinos e sistema hepatobiliar, na forma de isoenzima, sendo que no fígado está localizada primariamente na membrana canalicular da bile, mucosa gastrintestinal e menor concentração nos rins, placenta e baço (MEDWAY *et al.*, 1973; COLES, 1986., AMARAL *et al.*, 1996; KANEKO *et al.*, 1997), sendo utilizada como indicador de injúria hepática e biliar (AMARAL *et al.*, 1996; KANEKO *et al.*, 1997).

As isoenzimas de importância diagnóstica são de origem óssea e do sistema hepatobiliar, uma vez que as mesmas apresentam meia-vida maior do que as demais. Portanto, aumentos na atividade sérica desta enzima, geralmente são de origem hepatobiliar, exceto em pacientes em crescimento ou com patologias ósseas (MEYER *et al.*, 1995). Nos ossos, a FA está presente na membrana dos osteoblastos e é liberada por um mecanismo ainda desconhecido durante a formação dos ossos (KANEKO *et al.*, 1997). Segundo Willard *et al.*

(1993), animais castrados apresentam uma maior atividade da FA que os animais não castrados.

A fosfatase alcalina é uma enzima de indução e para que sua atividade sérica esteja aumentada, é necessário que haja um aumento em sua produção tecidual (AMARAL *et al.*, 1996).

Em animais em desenvolvimento, a atividade desta isoenzima pode elevar muito e chegar a níveis de duas a três vezes mais do que o normal. Portanto, a FA não pode ser utilizada como exame complementar no diagnóstico de disfunções hepáticas em animais que estejam em fase de desenvolvimento (CENTER *et al.*, 1993).

Segundo Coles (1986), na maioria dos animais a FA é eliminada pelo fígado, sendo assim, qualquer situação que promova obstrução no fluxo biliar (intra ou extra-hepático), causa marcada elevação de sua concentração sérica. Seu aumento pode também justificar-se pelo uso de algumas drogas, como os corticosteróides, que podem aumentá-la em até dez vezes seu valor de normalidade, barbitúricos, cefalosporinas, fenobarbital, fenotiazínicos, fenilbutazona, tetraciclina, tiabendazol e halotano (WILLARD *et al.*, 1993).

#### 2.4.2.4 Uréia Sérica

A Uréia é um composto orgânico nitrogenado formado no fígado e eliminado pelos rins, a fim de excretar o excesso de amônia do organismo (MEDWAY *et al.*, 1973). Ela constitui 45% do nitrogênio não protéico presente na circulação sanguínea e serve como um marcador predictivo da insuficiência renal sintomática e no estabelecimento de um diagnóstico diferencial (MOTTA, 2000).

A uréia é um soluto permeável, sendo transportada a partir do fígado e se difunde de forma passiva a todos os compartimentos líquidos do organismo. Na luz intestinal, ela é hidrolisada em amônia por bactérias produtoras de urease, ganhando a circulação, sendo reabsorvidas e posteriormente reconvertidas em uréia pelo fígado (OLIVEIRA, 2007).

Sua excreção se dá principalmente pelos rins, porém nem toda uréia filtrada é eliminada na urina. Isto porque a reabsorção passiva da uréia ocorre nos túbulos renais, logo sua concentração depende da velocidade de filtração glomerular e das alterações na velocidade do fluxo urinário (OLIVEIRA, 2007).

Rotineiramente para mensurar os níveis séricos de uréia utiliza-se o soro, tendo esta, pouca ou nenhuma toxicidade até que suas concentrações excedam os limites de normalidade em caso de insuficiência renal (KANEKO *et al.*, 1997).

Níveis abaixo da normalidade podem estar associados com quadros de hepatopatia grave. Uma vez lesado, o fígado torna-se incapaz de transformar a amônia em uréia, ficando essa em níveis elevados na circulação sanguínea (MOTTA, 2000).

A concentração sérica da uréia fornece importante índice de avaliação renal, quando associada à mensuração sérica de creatinina (COLES, 1986; KANEKO *et al.*, 1997).

#### 2.4.2.5 Creatinina Sérica

A creatinina é uma substância formada no tecido muscular e distribuída de maneira uniforme nos líquidos orgânicos (COLES, 1986). Segundo Motta (2000), a creatinina também pode ser sintetizada nos rins, fígado e pâncreas, sendo transportada para as células musculares e cérebro, onde é fosforilada em creatinina-fosfato.

A creatinina é produzida, em taxa constante, como produto residual do metabolismo muscular. Ela é filtrada pelo glomérulo, sem absorção ou secreção tubular subsequente, logo seus níveis séricos podem ser utilizados para avaliar a taxa de filtração glomerular (AIELLO, 2001).

Para que a creatinina seja utilizada como marcador de disfunção renal, é necessário que haja um entendimento em relação à sua excreção, uma vez que a mesma pode ser eliminada por via urinária, sudorese e vômito. Sua filtração ocorre através dos glomérulos permitindo concentrações urinárias e plasmáticas iguais. O processo de secreção se dá por transporte ativo, logo a secreção tubular

não sofre influência da velocidade do fluxo urinário (KANEKO *et al.*, 1997). De forma semelhante à uréia, uma redução na taxa de filtração glomerular culmina com elevações séricas de creatinina (MEYER *et al.*, 1995).

Para Coles (1986), a determinação da concentração sérica de creatinina é um teste de função renal mais seguro que a Uréia, pois nas doenças renais a creatinina se eleva mais lentamente que a uréia, e se reduz também mais lentamente com o auxílio da hemodiálise.

#### 2.4.2.6 Glicose Sérica

A glicose é um monossacarídeo proveniente do produto final dos carboidratos (RANDALL *et al.*, 2000), cuja fórmula molecular é  $C_6H_{12}O_6$ . Possui um sabor adocicado, e pode ser encontrada na natureza em sua forma livre ou combinada.

A glicose é o principal substrato para a geração de energia na maioria dos tecidos, e é a única fonte energética utilizada pelas células cerebrais. Sua degradação durante o processo de respiração celular dá origem à energia química que é armazenada em moléculas de adenosina trifosfato (ATP), gás carbônico e água. Para que ocorra o completo aproveitamento desta fonte energética é necessário que haja uma interação entre os mediadores químicos, neste caso hormônios, permitindo que a glicose seja absorvida e transformada em fonte de energia. Após uma refeição rica em carboidratos, os níveis de glicose sérica se elevam resultando em uma maior secreção de insulina e redução nos níveis séricos de glucagon. Tendo em vista o caráter hipoglicemiante da insulina e hiperglicemiante do glucagon, este controle é realizado para manter uma perfeita homeostase glicêmica (RANDALL *et al.*, 2000).

#### 2.4.2.6.1 Hiperglicemia

Hiperglicemia é um termo aplicado quando os níveis séricos de glicose excedem os valores de normalidade, embora os sinais clínicos de hiperglicemia não se desenvolvam até que, o limiar tubular renal para reabsorção de glicose seja ultrapassado. Em cães isto acontece quando a concentração sanguínea de glicose supera 180mg/dl, ocorrendo glicosúria. Quando isto ocorre, complicações importantes surgem com o curso evolutivo da doença, como alterações macrovasculares, microvasculares e neurológicas (NELSON; COUTO, 1992).

Em algumas situações mecanismos fisiológicos podem desencadear quadros de hiperglicemia, como por exemplo, o efeito Somogy. Neste caso reduções nos níveis séricos glicêmicos menores que 65mg/dl, estimulam a glicogenólise hepática e secreção de hormônios diabetogênicos elevando a gliconeogênese e, a redução da utilização sanguínea periférica da glicose. Conseqüentemente, há um aumento da síntese de glicose pelo fígado e maiores concentrações glicêmicas (ANDRADE, 2002).

#### 2.4.2.6.2 Hipoglicemia

Por definição, hipoglicêmica é uma denominação utilizada quando níveis séricos de glicose encontram-se abaixo de 60mg/dl em cães, resultante geralmente, do uso excessivo de glicose por células normais (hiperinsulinismo) ou neoplásicas, anormalidades na gliconeogênese e glicogenólise hepática, deficiência dos hormônios diabetogênicos (hipocortisolismo), inadequada absorção da glicose oriunda da dieta e outros substratos necessários à gliconeogênese ou ainda, a combinação desses mecanismos. Já a hipoglicemia iatrogênica, pode ser resultante da administração excessiva de insulina, um hormônio hipoglicemiante (NELSON; COUTO, 1992).

Os sinais clínicos de hipoglicemia surgem conforme a velocidade de declínio da glicose plasmática, e incluem fraqueza, letargia, deambulação da cabeça, ataxia, convulsões e coma (ANDRADE, 2002).

Segundo Wallach (1999), para estabelecer o diagnóstico de hipoglicemia é necessário verificar uma glicemia reduzida no momento dos sintomas hipoglicêmicos e um alívio dos mesmos quando fornece glicose ao paciente.

**Tabela 2:** Parâmetros bioquímicos de normalidade na espécie canina.

| <b>PARÂMETROS</b> | <b>VALOR DE NORMALIDADE</b> |
|-------------------|-----------------------------|
| <b>ALT</b>        | 10 – 88 UI/L                |
| <b>AST</b>        | 10 – 88 UI/L                |
| <b>FA</b>         | 20 – 150UI/L                |
| <b>URÉIA</b>      | 21,4 – 59,9 mg/dl           |
| <b>CREATININA</b> | 0,5 – 1,5 mg/dl             |
| <b>GLICOSE</b>    | 70 – 110 mg/dl              |

UI/L = unidades internacionais por litro; mg/dl = miligramas por decilitro

\*Referência: MEYER; COLES; RICH, 1995

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS

O presente trabalho de pesquisa experimental foi submetido à avaliação e aprovado sob registro CEUA/UENF 038/2008 pelo Comitê de Ética e Uso de Animais da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

#### 3.2 LOCAL

O trabalho foi desenvolvido nos setores de Clínica Médica, Cirurgia e de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (HV-UENF), no município de Campos dos Goytacazes/RJ.

#### 3.3 AMOSTRAGEM

O modelo experimental adotado foi o cão (*Canis familiaris*), por atender fisiologicamente ao propósito do estudo.

Foram utilizados dez animais, adultos, machos e fêmeas, de raças diversas, pesando  $16,98 \pm 8,84$  Kg (média  $\pm$  desvio padrão), cedidos pelo Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) do município de Campos dos Goytacazes, RJ. O envio dos cães foi condicionado àqueles destinados à eutanásia por razões de agressividade.

Os animais foram divididos em dois grupos: o primeiro composto por quatro animais (G1) e o segundo por seis animais (G2). O G1 foi submetido à técnica de ECMO com o uso da terapia intensiva (TI) (ventilação mecânica e droga



vasopressora) e o G2 foi submetido à técnica sem qualquer auxílio adicional (Tabela 1).

**Tabela 3:** Relação dos animais (cães) submetidos à ECMO AV com e sem o auxílio da TI. HV/UENF, 2008.

| GRUPO | ANIMAL | SEXO  | RAÇA          | PESO (Kg) | TI  |
|-------|--------|-------|---------------|-----------|-----|
| G1    | 1      | Macho | Pit Bull      | 16,5      | Sim |
| G1    | 2      | Fêmea | Pit Bull      | 29,5      | Sim |
| G1    | 3      | Macho | Pit Bull      | 20,0      | Sim |
| G1    | 4      | Macho | Poodle        | 6,2       | Sim |
| G2    | 5      | Macho | Poodle        | 7,0       | Não |
| G2    | 6      | Macho | Pit Bull      | 27,5      | Não |
| G2    | 7      | Fêmea | S.R.D.        | 8,5       | Não |
| G2    | 8      | Fêmea | Pastor Alemão | 23,0      | Não |
| G2    | 9      | Macho | S.R.D.        | 21,8      | Não |
| G2    | 10     | Macho | Poodle        | 13,0      | Não |

Os animais foram avaliados no Hospital Veterinário da UENF, sendo submetidos a exame clínico e laboratorial, a fim de se detectar alterações orgânicas importantes que pudessem interferir nos resultados do experimento.

Os animais foram everminados profilaticamente através da administração oral de Fembendazol<sup>1</sup>, na dose de 50 mg.kg<sup>-1</sup>, VO, a cada 24h, durante três dias, permanecendo alojados em canis apropriados, durante um período de sete dias, recebendo alimentação adequada, água *ad libitum*, e banhos de sol, cumprindo as condições básicas de bem-estar animal.

<sup>1</sup> Panacur - Akzo Nobel Ltda. – Divisão Intervet.

### 3.4 PROTOCOLO ANESTÉSICO

O protocolo anestésico consistiu na associação de acepromazina<sup>2</sup> (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>) e sulfato de morfina<sup>3</sup> (0,1 mg.kg.h<sup>-1</sup>), pela via subcutânea, como medicação pré-anestésica. A indução anestésica foi alcançada através da administração intravenosa de cloridrato de cetamina<sup>4</sup> (5 mg.kg<sup>-1</sup>) e diazepam<sup>5</sup> (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), sendo a manutenção anestésica feita com a infusão contínua de cloridrato de lidocaína<sup>5</sup> (100 µg.kg.min<sup>-1</sup>), fentanil<sup>6</sup> (10 µg.kg.h<sup>-1</sup>) e cloridrato de cetamina (5 µg.kg.min<sup>-1</sup>) em bomba de infusão volumétrica<sup>7</sup>.

Todos os animais também receberam, por via intravenosa, cloreto de succinilcolina<sup>8</sup> (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>), um bloqueador neuromuscular capaz de promover a paralisação dos músculos respiratórios e, conseqüentemente, a apnéia imediatamente antes do início do desvio cardiopulmonar.

### 3.5 REALIZAÇÃO DA ECMO

Após serem anestesiados, os cães foram colocados na mesa operatória em decúbito dorsal para o início da realização da técnica de inclusão dos pacientes em ECMO. Para mantê-los adequadamente neste posicionamento, seus apêndices torácicos e pélvicos foram contidos com correias atreladas à mesa cirúrgica.

A técnica de desvio utilizada foi o arteriovenoso, com a remoção do sangue venoso pela artéria femoral e a reinfusão do sangue oxigenado pela veia femoral. Este sangue percorreu o seguinte trajeto: artéria femoral, tubo conector, oxigenador de membranas e, após a remoção do CO<sub>2</sub> e o recebimento de O<sub>2</sub>, o sangue foi transportado de volta para o organismo através de outro tubo conector,

---

<sup>2</sup> Acepran® 1%, Univet S.A., São Paulo - SP.

<sup>3</sup> Dimorf SP®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP.

<sup>4</sup> Dopalen®, SESPO – Divisão Vetbrands Saúde Animal, São Paulo - SP.

<sup>5</sup> Diazepam® 0,5% - União Química, Embu-Guaçu – SP.

<sup>6</sup> Lidovet® 2%, Bravet, Rio de Janeiro - RJ.

<sup>7</sup> Fentanest®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP.

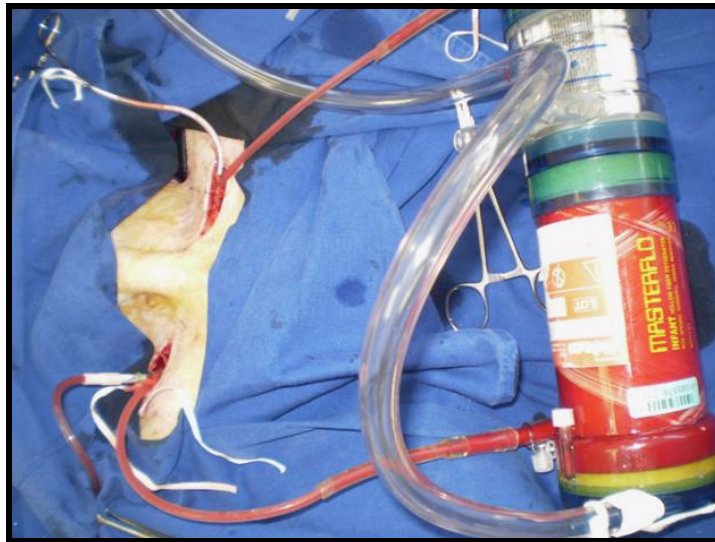
<sup>8</sup> Optima MS®, Fresenius Kabi, Barueri - SP.

<sup>9</sup> Quelicin®, Abbott Labs. do Brasil Ltda., São Paulo - SP, frasco-ampola contendo 100 mg em 5 ml.

chegando à veia femoral. O experimento teve a duração de cento e oitenta minutos ou três horas para cada animal, utilizando o oxigenador de membranas “MASTERFLO infant” (Dideco®, Itália). (Figura 3).

Para fins de evitar as complicações pressóricas, foi utilizado um volume de repleção do circuito e oxigenadores, chamado “prime” ou “priming”, na forma de solução fisiológica 0,9%.

Os animais foram divididos em dois grupos. No primeiro deles, houve ajuda da terapia intensiva. Foi utilizada infusão contínua de um fármaco inotrópico, dopamina<sup>10</sup>, através de sua diluição em 500 ml de solução de NaCl a 0,9% e administrado na dose de  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}$ . para manter o fluxo sanguíneo e a perfusão tecidual em níveis adequados, minimizando as chances de surgimento de instabilidade hemodinâmica e, suporte ventilatório mínimo (figura 4) com 12 movimentos respiratórios por minuto, PEEP de  $3\text{cmH}_2\text{O}$  e  $\text{FiO}_2$  de 21% a um fluxo inspirado de oxigênio de três litros por minuto, concomitantemente à terapia de suporte promovida pela ECMO, objetivando evitar atelectasias e, as funções dos pulmões foram substituídas apenas parcialmente pelo órgão artificial. No segundo grupo, estes recursos não foram utilizados. Em ambos os grupos, os animais receberam cloreto de succinilcolina ( $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) para promover a paralisação dos pulmões e causar apnéia. Portanto, no segundo grupo, a ECMO foi a única responsável pela oxigenação do animal.



**Figura 3:** Oxigenador de Membrana utilizado para ECMO AV em cão. Canulação da artéria femoral (ponto superior) e veia femoral (ponto inferior). (Arquivo pessoal, HV – UENF, 2008)



**Figura 4:** Ventilador Mecânico utilizado como suporte ventilatório nos cães submetidos à ECMO AV, pertencentes ao G1. (Arquivo pessoal, HV – UENF, 2008)

A anticoagulação sanguínea foi estabelecida através da administração de heparina sódica<sup>9</sup> no *prime* do oxigenador – composto de 2000 UI diluídas em 110 ml de soro Ringer com lactato – e por via intravenosa, de 350 UI.kg<sup>-1</sup> a cada hora, logo após a canulação da artéria e da veia femorais. No momento de início do desvio cardiovascular arteriovenoso para a promoção da oxigenação extracorpórea por membrana, todos os animais encontravam-se heparinizados e em apnéia.

### 3.6 PARÂMETROS LABORATORIAIS AVALIADOS

Foram comparados entre os dois grupos, os seguintes parâmetros laboratoriais:

#### **3.6.1 – Hematologia**

Hematimetria (Hmt)

Hemoglobinometria (Hgb)

Hematócrito (Ht)

Leucometria Global (LG)

Leucometria Específica (basófilos, eosinófilos, neutrófilos, monócitos e linfócitos) (LGe)

Plaquetometria (Plt)

#### **3.6.2 – Bioquímica Sérica**

Uréia (Ur)

Creatinina (Crt)

Alanina Aminotransferase (ALT)

Aspartato Aminotransferase (AST)

Fosfatase Alcalina (FA)

Glicose (Glc)

---

<sup>9</sup> Heparin®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP.

### 3.7 COLETA DE MATERIAL PARA ANÁLISE HEMATOLÓGICA

As amostras de sangue venoso foram coletadas pela veia cefálica (ou jugular em caso de impedimento da primeira), através de agulha hipodérmica (25 x 7mm), seringas descartáveis (10ml), e distribuídas em frascos com EDTA em intervalos de 30 minutos, durante três horas, totalizando seis amostras por animal durante a ECMO. Foi coletada ainda, uma amostra de sangue antes de iniciar a ECMO, que serviu como controle individual para o próprio animal.

Os hemogramas foram realizados utilizando-se um contador hematológico de células MS4 (Melet Schloesing Laboratories, France). A determinação da leucometria específica foi realizada através de esfregaço sangüíneo confeccionado com o sangue total e corado pelo panótico, no laboratório de Patologia Clínica da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF).

### 3.8 COLETA DE MATERIAL PARA ANÁLISE BIOQUÍMICA

As amostras de sangue venoso foram coletadas pela veia cefálica (ou jugular em caso de impedimento da primeira), através de agulha hipodérmica (25 x 7mm), seringas descartáveis (10ml), e distribuídas em frascos siliconizados sem anticoagulante, em intervalos de 30 minutos, durante três horas, totalizando seis amostras por animal durante a ECMO. Foi também coletada uma amostra de sangue do animal antes da ECMO, para controle individual de cada animal.

As amostras sanguíneas foram centrifugadas (1500g por 5 minutos) em tempo não superior a 1 hora após a coleta, e a alíquota do sobrenadante de no mínimo de 500µL foi separada. Tais amostras foram acondicionadas em microtubos tipo “Eppendorf” e mantidas sob refrigeração em “freezer”, à temperatura de -20°C, para posterior realização de análises bioquímicas dos itens ALT, AST, FA, Ur e Crt em equipamento espectrofotométrico semi-automatizado,

da marca Microlab 200 - Merck, Vertrieb Diagnóstica, Darmstadt, Alemanha, utilizando-se kits comerciais da marca Labtest®.

As amostras de sangue destinadas à mensuração da glicose sérica foram distribuídas em frascos siliconizados com fluoreto de sódio a 10%, utilizando o mesmo material e procedimento de coleta para as demais amostras bioquímicas analisadas, em intervalos de 30 minutos, durante três horas, totalizando seis amostras por animal durante a ECMO. Foi também coletada uma amostra de sangue do animal antes da ECMO, para controle individual de cada animal. O sangue foi centrifugado por cinco minutos, a 1500g, com a finalidade de obter-se plasma e, foi analisado em até uma hora após a coleta. Em seguida, foi realizado o protocolo pelo fabricante do aparelho semi-automático “Microlab 200®” da marca Merk®, utilizando-se kits comerciais da marca Labtest®, no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

### 3.9 COLETA DE MATERIAL PARA URINÁLISE

As amostras de urina foram coletadas via cateter vesical, através de uma sonda uretral descartável (número 6 ou 8 de acordo com o porte do animal), e distribuídas em frasco apropriado estéril em intervalos de 90 minutos, durante três horas, totalizando duas amostras (T4 e T7) por animal durante a ECMO. Foi coletada ainda, uma amostra de urina antes de iniciar a ECMO, que serviu como controle individual para o próprio animal.

Para as amostras urinárias foram mensurados: densidade específica e análise química (pH, hemoglobina, glicose e proteína). As análises urinárias foram também realizadas no laboratório de Patologia Clínica da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), utilizando-se o kit Urequest (Labtest Diagnóstica Lagoa Santa Brasil) para verificação da densidade específica e análises químicas.

### 3.10 TEMPO DE COLETA DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS

O tempo de coleta das amostras sanguíneas foi predeterminado da seguinte forma:

- Tempo 0 (T0) – antes de iniciar a ECMO (Pré-ECMO ou controle)
- Tempo 1 (T1) – cinco minutos após o início da ECMO
- Tempo 2 (T2) – trinta minutos após o início da ECMO
- Tempo 3 (T3) – sessenta minutos após o início da ECMO
- Tempo 4 (T4) – noventa minutos após o início da ECMO
- Tempo 5 (T5) – cento e vinte minutos após o início da ECMO
- Tempo 6 (T6) – cento e cinquenta minutos após o início da ECMO
- Tempo 7 (T7) – cento e oitenta minutos após o início da ECMO

### 3.11 EUTANÁSIA

Os animais foram submetidos à eutanásia através da infusão intravenosa de pentobarbital sódico<sup>10</sup> (na dose de 120mg para os primeiros 4,5kg e 60mg para os demais), respeitando-se os princípios éticos do uso de animais para experimentação.

### 3.12 DELINEAMENTO ESTATÍSTICO E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Os resultados foram anotados em fichas individuais (sete para cada animal), sendo utilizados os testes estatísticos *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney, além da Análise de Variância (ANOVA) e, no caso deste último demonstrar variação significativa, aplicou-se o teste de Tukey. Em todos os testes considerou-se  $P < 0,05$ . Utilizou-se ainda estatística descritiva.

Para as análises, foi utilizado o programa GraphPad Prism versão 4.03 for Windows (GraphPad Software).

---

<sup>10</sup> Thiopentax®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., São Paulo – SP.



Os dados coletados durante o experimento foram analisados em conjunto de forma a buscar um entendimento a respeito da viabilidade do uso da ECMO com e sem o auxílio da terapia intensiva, do ponto de vista laboratorial, sem auxílio circulatório em cães.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 TEMPO DE SOBREVIDA DOS ANIMAIS SUBMETIDOS À ECMO AV COM E SEM O AUXÍLIO DA TERAPIA INTENSIVA (TI)

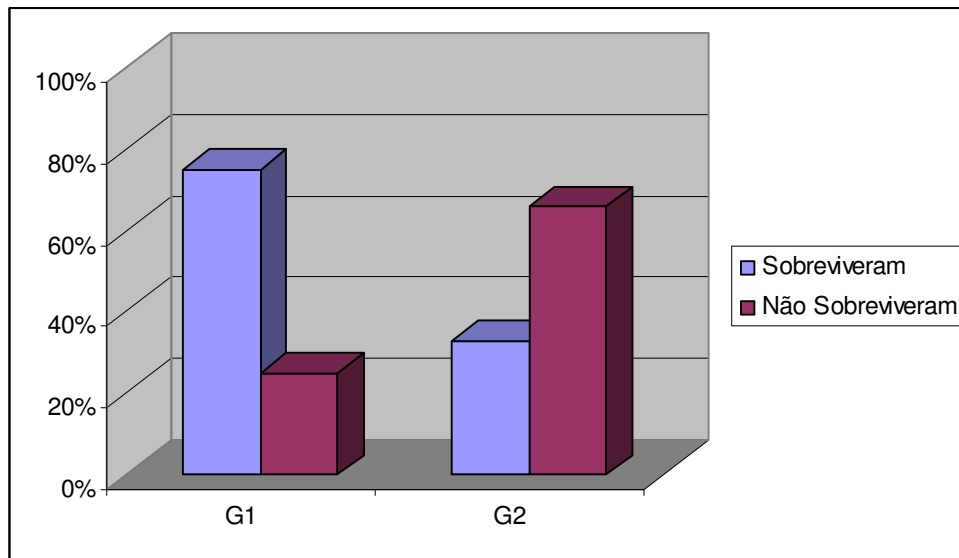
A porcentagem de óbitos total dos animais submetidos à técnica foi de 50%. O uso da TI como suporte auxiliar para os cães submetidos à ECMO não foi estatisticamente significativo ( $F = 0,3963$ , onde  $P > 0,05$ ) (Tabela 2). No grupo que foi utilizado a TI (G1), 75% dos animais sobreviveram, enquanto que no grupo sem auxílio da TI (G2), 33% dos animais sobreviveram.

**Tabela 4:** Teste  $t$  ( $P \leq 0,05$ ) das médias dos tempos de sobrevivência dos animais pertencentes ao G1 e G2 submetidos à ECMO AV durante três horas de experimento. HV-UENF, 2008.

| GRUPOS | TEMPO DE SOBREVIDA (min.) |
|--------|---------------------------|
| G1     | 157,5 ± 22,5*             |
| G2     | 130,0 ± 20,0*             |

Os valores referentes ao tempo de sobrevivência foram expressos em média ± desvio padrão (\*)

A figura 5 apresenta o tempo de sobrevivência dos cães submetidos à ECMO AV, com e sem auxílio da TI, durante um período de três horas. Analisando o gráfico foi observado que o G1 apresentou os melhores resultados, possivelmente devido à utilização da TI, que se mostrou eficiente para aumentar a sobrevivência dos animais. Esses resultados estão de acordo com os observados por Flamant et al. (2007), que em estudos com pacientes humanos neonatos beneficiados com o uso da ECMO, relataram taxas de sobrevivência entre 46 e 82% nos centros especializados.



**Figura 5:** Percentual de sobrevivência dos cães pertencentes aos grupos 1 e 2, submetidos à ECMO AV. HV-UENF, 2008.

## 4.2 ANÁLISE DOS EFEITOS DA ECMO SOBRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

### 4.2.1 Eritrograma: hematimetria, hemoglobimetria e hematócrito

Os dados analisados através da ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) revelaram resultados estatisticamente não significativos nos dois grupos em todos os tempos estudados para as análises de hematimetria, hemoglobimetria e hematócrito (Tabela 3). Porém, cabe ser destacada a seguinte situação:

Nos gráficos que representam as análises de eritrograma (Figuras 6 e 7), pode ser observado especificamente em T1 um comportamento que difere dos demais tempos ao longo das três horas de ECMO para as três variáveis estudadas. Em uma análise inicial, acredita-se que por ser imediatamente após o início da ECMO (T1 = cinco minutos), possa ter ocorrido uma hemodiluição transitória quando o sangue entrou em contato com a solução presente no “priming”. Moscardini et al. (2002), em estudos anteriores com ovelhas, relataram fato semelhante, onde verificaram a interferência da solução do “priming” nos

níveis séricos de hemoglobina e hematócrito. Souza e Elias (2006a) relataram ainda, que a solução do “priming” pode induzir desde hemodiluição até quadros de hemólise, acidose metabólica severa, redução de plaquetas e dos leucócitos, alterações de coagulação, congestão pulmonar, insuficiência renal e disfunção cerebral (quando utilizado sangue autólogo).

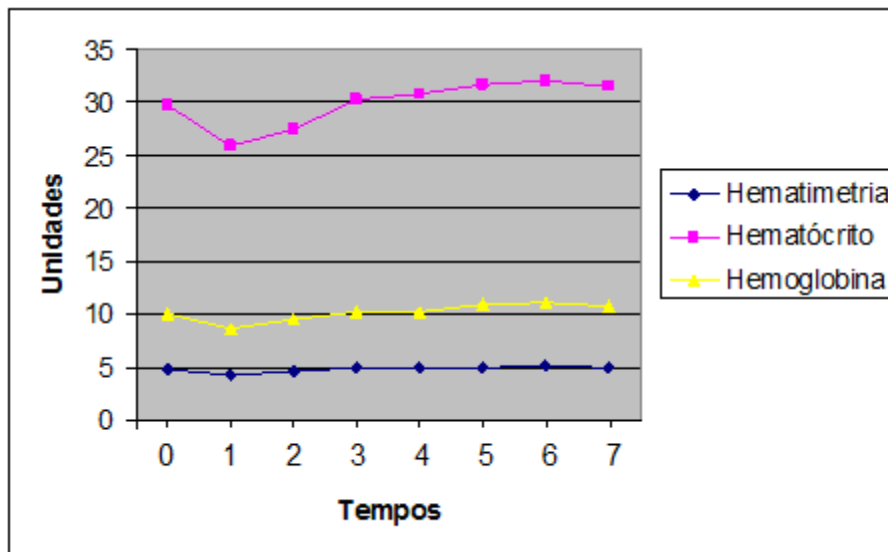
1 **Tabela 5:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento hematológico dos cães pertencentes ao G1 (n=4),  
 2 e G2 (n=6) submetidos à ECMO AV, durante um período de três horas. HV-UENF, 2008.

| VARIÁVEIS                                  | T0    |       | T1    |       | T2    |       | T3    |       | T4    |       | T5    |       | T6    |       | T7    |       |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    |
| Hematimetria ( $\times 10^6 \mu\text{l}$ ) | 4,77  | 4,72  | 4,26  | 4,21  | 4,49  | 4,50  | 4,92  | 4,61  | 4,95  | 4,19  | 4,96  | 4,00  | 5,04  | 4,07  | 4,97  | 4,68  |
| Hemoglobina (g/dl)                         | 10,07 | 9,33  | 8,62  | 8,55  | 9,52  | 9,05  | 10,25 | 9,60  | 10,17 | 8,54  | 10,93 | 8,18  | 11,03 | 8,30  | 10,73 | 9,65  |
| Hematócrito (%)                            | 29,67 | 28,55 | 25,90 | 26,62 | 27,52 | 28,13 | 30,20 | 29,33 | 30,82 | 26,68 | 31,60 | 25,50 | 31,93 | 25,93 | 31,50 | 29,90 |

6  $\mu\text{l}$  = microlitros; g/dl = grama por decilitros; % valores percentuais

7 **Observação:** não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.

8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

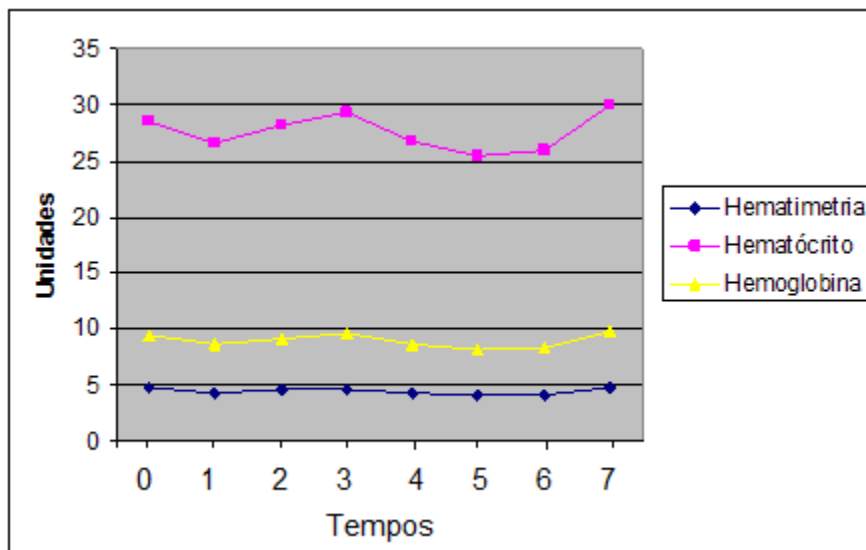


1

2 **Figura 6:** Gráfico representativo do comportamento das variáveis hematológicas:  
 3 hematimetria ( $10^6/\mu\text{l}$ ), hemoglobimetria (g/dl) e hematócrito (%) dos animais  
 4 pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF,  
 5 2008.

6

7



8

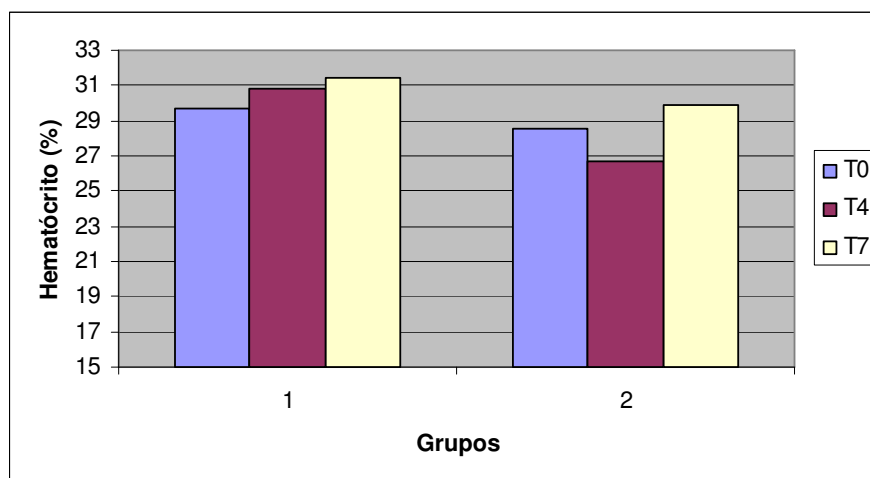
9 **Figura 7:** Gráfico representativo do comportamento das variáveis hematológicas:  
 10 hematimetria ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), hemoglobimetria (g/dl) e hematócrito (%) dos animais  
 11 pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO. HV – UENF,  
 12 2008.

13

14

1 A figura 6 revela um crescimento na linha de tendência traçada para os  
2 parâmetros analisados do G1, ao longo das três horas de experimento, que pode  
3 ser justificada por uma possível perda de fluido para o interstício, decorrente de  
4 alterações hemodinâmicas desencadeadas pela ECMO (YAMAMOTO et al.,  
5 2006). O gráfico que representa o G2 (figura 7) revela uma oscilação na linha de  
6 tendência, que culmina com decréscimo da linha traçada. Possivelmente em  
7 decorrência de uma maior administração de fluidos endovenoso na tentativa de  
8 manter a pressão arterial em níveis médios aceitáveis, uma vez que neste grupo  
9 não foi utilizado qualquer recurso de TI.

10 Os resultados médios obtidos para o eritograma mantiveram-se estáveis  
11 durante as três horas de ECMO. Especificamente para a variável hematócrito no  
12 G1, o valor pré-ECMO foi de 29,66%, mantendo-se em 30,82% nos que atingiram  
13 uma hora e meia de experimento (T4) e ficando próximo deste valor nos que  
14 atingiram três horas (T4), 31,5%. No G2, o hematócrito médio pré-ECMO era de  
15 28,55% e manteve-se estável durante todo o experimento (26,68 e 29,9%) com  
16 uma hora e meia e três horas de ECMO, respectivamente. A análise comparativa  
17 entre os dois grupos não revelou diferença estatística significativa (Figura 8).



20  
21 **Figura 8:** Valores médios do hematócrito em porcentagem de G1 e G2 nos  
22 momentos T0, T4 e T7. Teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-  
23 Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV-UENF, 2008.

24

1 Segundo Rebar *et al.* (2003), o hemograma oferece uma visão geral sobre  
2 o estado do paciente e de seu sistema hematopoiético em um determinado  
3 momento, sendo desta forma recomendado para a avaliação laboratorial de  
4 qualquer animal. Por este motivo, optou-se por coletas seriadas de amostras  
5 sanguíneas dos cães submetidos à ECMO.

6 Gay *et al.* (2005) afirmaram em estudos anteriores, que parâmetros como  
7 hemoglobina, hematócrito e plaquetas precisam ser freqüentemente monitorados  
8 em pacientes submetidos à ECMO, em decorrência de sérios riscos de  
9 desenvolverem quadros hemolíticos, trombocitopênicos e CID.

10 Com o objetivo de obter uma análise complementar, foram coletadas  
11 amostras de urina dos cães pertencentes aos grupos 1 e 2 submetidos à ECMO  
12 em três momentos distintos: T0, T4 e T7. Apenas o animal 2 pertencente ao G1,  
13 demonstrou indícios de um possível quadro hemolítico, apresentando  
14 hemoglobinúria (++/4 e +++/4) em T4 e T7, respectivamente. A hemoglobina é  
15 uma proteína que se localiza no interior dos eritrócitos, e que é lançada na  
16 circulação sanguínea em pequenas quantidades de forma fisiológica  
17 (envelhecimento dos eritrócitos) ou mediante quadros hemolíticos. Uma vez  
18 presente na circulação sanguínea, esta sofre filtração renal sendo detectadas  
19 quantidades anormais na urina (TURNWALD, 1999). O quadro hemolítico sugerido  
20 classifica-se possivelmente em grau leve, não sendo observada alteração nos  
21 níveis séricos de hemácias e hemoglobinas.

22 De modo geral, os resultados obtidos para o eritrograma tanto em G1  
23 quanto em G2 não indicaram a ocorrência de um quadro hemolítico, o que  
24 contrasta com os resultados dos autores referenciados (GAY *et al.* 2005;  
25 MULHOLLAND, 2007). Talvez esse fato atribua-se a dois fatores: o curto tempo  
26 de realização da ECMO e a não utilização de assistência circulatória (bomba de  
27 rolete). Gandolfi e Braile (2003) relataram a ocorrência de hemólise, coagulopatia  
28 e SIRS em experimentos anteriores decorrente de assistência extracorpórea  
29 prolongada, limitando a aplicação da técnica. Em outro estudo, Ding *et al.* (2007)  
30 verificaram a presença de hemólise induzida por uma bomba do tipo rolete, porém  
31 não de forma imediata.



1 **Tabela 6.** Parâmetros urinários (análise química) dos animais submetidos à ECMO durante um período de três horas.  
 2 HV-UENF, 2008.

3

| Parâmetro | Densidade |       |       | pH  |     |     | Hgb |      |       | Glicose |       |       | Proteína |      |      |
|-----------|-----------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|------|-------|---------|-------|-------|----------|------|------|
|           | Animal    | T0    | T3    | T7  | T0  | T3  | T7  | T0   | T3    | T7      | T0    | T3    | T7       | T0   | T3   |
| 01        | >1030     | >1030 | *     | 6,5 | 6,5 | *   | -   | -    | *     | -       | -     | *     | -        | -    | *    |
| 02        | >1030     | >1030 | >1030 | 5,0 | 5,5 | 5,5 | -   | ++/4 | +++/4 | -       | +++/4 | +++/4 | -        | ++/4 | ++/4 |
| 03        | >1030     | >1030 | >1030 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | -   | -    | -     | -       | -     | -     | -        | -    | -    |
| 04        | >1025     | >1025 | >1025 | 5,0 | 5,5 | 5,5 | -   | -    | -     | -       | -     | -     | -        | -    | -    |
| 05        | >1030     | >1030 | *     | 6,5 | 6,5 | *   | -   | -    | *     | -       | -     | *     | -        | -    | *    |
| 06        | >1025     | >1025 | >1025 | 5,5 | 5,5 | 5,5 | -   | -    | -     | -       | -     | -     | -        | -    | -    |
| 07        | >1025     | >1025 | *     | 5,0 | 5,0 | *   | -   | -    | *     | -       | -     | *     | -        | -    | *    |
| 08        | >1030     | >1030 | *     | 5,0 | 5,5 | *   | -   | -    | *     | -       | -     | *     | -        | -    | *    |
| 09        | >1030     | >1030 | *     | 6,5 | 5,5 | *   | -   | -    | *     | -       | -     | *     | -        | -    | *    |
| 10        | >1030     | >1030 | >1030 | 5,0 | 5,0 | 5,5 | -   | -    | -     | -       | -     | -     | -        | -    | -    |

4

5 pH = potencial hidrogeniônico; hgb = hemoglobina; T0 = tempo zero (controle); T3 = uma hora e meia de ECMO; T7 = três horas de ECMO; - = nenhuma substância mensurada;

6 + = pequena quantidade de substância mensurada; ; ++ = moderada quantidade de substância mensurada; +++ e ++++ = grande quantidade de substância mensurada; \* = paciente  
 7 veio à óbito

## 4.2.2 – Leucograma

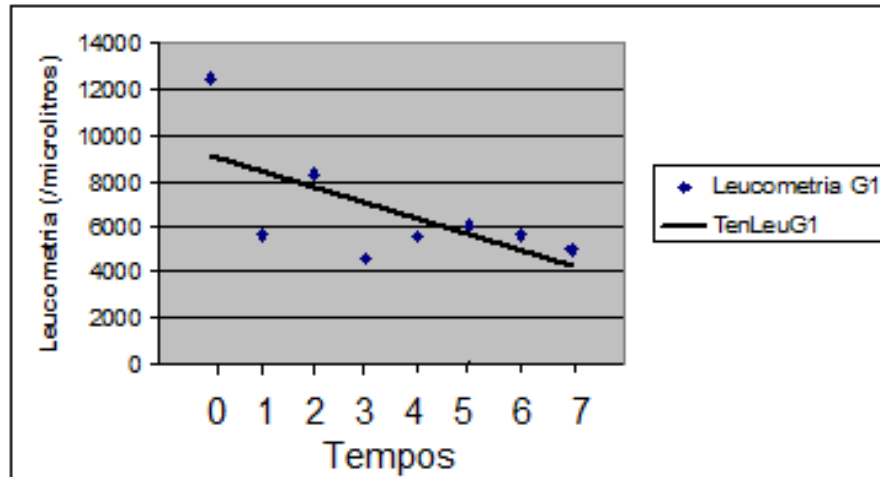
Analisando os valores médios obtidos para leucometria global do G1, pode-se perceber que não ocorreu diferença estatística significativa ao longo das três horas de ECMO (ANOVA  $P \leq 0,05$ ) (Tabela 4). Entretanto, na figura 9 observa-se através de uma análise na linha de tendência um decréscimo dos valores médios de leucócitos ao longo do tempo. Uma possível migração leucocitária tecidual pode justificar este fato como consequência de uma resposta inflamatória disparada pelo contato do sangue com superfícies não biológicas (YAMAMOTO *et al.*, 2006). Moscardini *et al.* (2002) em estudos anteriores com ovelhas, relataram leucocitopenia significativa com seis e doze horas de ECMO, o que leva a pensar na possibilidade de um curto tempo de realização da técnica associado à utilização da terapia intensiva, ter interferido nos resultados. Apesar de constatar a citopenia, Moscardini *et al.* (2002) afirmaram não existir interferência na função fagocítica dos leucócitos.

**Tabela 7:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ) dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ), submetidos à ECMO AV, durante um período de três horas. HV-UENF, 2008.

| VARIÁVEIS ( $/\mu\text{l}$ ) | T0/G1  | T1/G1 | T2/G1 | T3/G1 | T4/G1 | T5/G1 | T6/G1 | T7/G1 |
|------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Leucometria Global           | 12.433 | 5.625 | 8.325 | 4.625 | 5.525 | 6.066 | 5.600 | 5.000 |

$\mu\text{l}$  = microlitros;

Observação: não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.



1

2 **Figura 9:** Gráfico representativo do comportamento da leucometria global ( $\mu\text{l}$ ),  
 3 dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV.  
 4 HV – UENF, 2008.

5

6

7 O G2 por sua vez, apresentou resultados estatisticamente significativos  
 8 através da ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) quando comparadas as médias de leucometria  
 9 global ao longo dos tempos (tabela 5).

10

11 A leucopenia pode ser causada por uma queda na produção, um aumento  
 12 na destruição periférica ou um excesso no pool marginal, sendo a marginação  
 13 leucocitária um dos mecanismos responsáveis por este incremento. Segundo  
 14 Butler *et al.* (2003), o sangue em contato com superfícies não endoteliais do  
 15 circuito extracorpóreo dispara uma resposta humoral e celular com liberação de  
 16 mediadores inflamatórios, que dentre as inúmeras alterações hemodinâmicas  
 17 promovem o aumento da permeabilidade vascular com perda de fluido para o  
 18 interstício e aderência dos leucócitos ao endotélio, com conseqüente migração  
 19 leucocitária para os tecidos. Segundo Yamamoto *et al.* (2006), esta resposta  
 20 inicia-se dentro de cinco a quinze minutos após o início da ECMO e é nitidamente  
 21 observada nos resultados apresentados nas tabelas 5 e 6, concordando com a  
 22 afirmação feita pelos autores. Talvez esta seja a hipótese mais provável para os  
 23 resultados encontrados no comportamento da leucometria global tanto para G1  
 24 quanto para G2, embora o G1 não tenha revelado resultados estatisticamente  
 significativos.

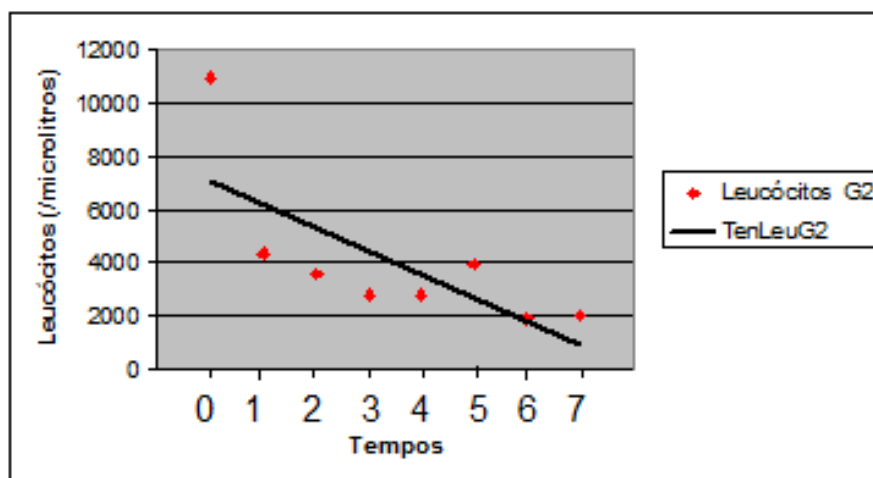
1 **Tabela 8:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) e teste Tukey ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao  
 2 comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ) dos cães pertencentes ao G2 ( $n=6$ ),  
 3 submetidos à ECMO AV, durante um período de três horas. HV-UENF, 2008.

4  
5

| VARIÁVEIS                             | T0/G2               | T1/G2              | T2/G2              | T3/G2              | T4/G2              | T5/G2              | T6/G2              | T7/G2              |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Leucometria Global ( $/\mu\text{l}$ ) | 10.966 <sup>a</sup> | 4.316 <sup>b</sup> | 3.583 <sup>b</sup> | 2.766 <sup>b</sup> | 2.760 <sup>b</sup> | 3.900 <sup>b</sup> | 1.833 <sup>b</sup> | 2.000 <sup>b</sup> |

6  $\mu\text{l}$  = microlitros; médias seguidas de diferentes letras mostram diferenças ( $P \leq 0,05$ ) na mensuração da leucometria  
 7 global.

8  
9



11

12 **Figura 10:** Gráfico representativo do comportamento da leucometria global ( $/\mu\text{l}$ ),  
 13 dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO. HV  
 14 – UENF, 2008.

15

16 Outra hipótese proposta com base nas observações feitas por Yamamoto *et*  
 17 *al.* (2006) é que não só o contato do sangue com o circuito extracorpóreo, mas  
 18 também a ocorrência de hipóxia, pode acentuar a liberação de citocinas pró-  
 19 inflamatórias como o  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 e IL-8, incrementando a migração leucocitária.  
 20 Este fato talvez explique os resultados encontrados para o comportamento da  
 21 leucometria global no G2 em relação ao G1, uma vez que no G2 não foi utilizado

1 qualquer auxílio de terapia intensiva, sendo a hipóxia provavelmente mais  
2 acentuada neste grupo. A leucocitopenia nesses casos ocorre principalmente pela  
3 marginação leucocitária pulmonar e não pela interação dos leucócitos com  
4 receptores de superfície e/ou endotélio. Essa hipótese não pode ser comprovada  
5 em virtude da não realização do exame histopatológico do tecido pulmonar.

6 Kurundkar *et al.* (2009) em estudos com leitões submetidos à ECMO,  
7 verificaram que, com uma hora de procedimento os níveis plasmáticos de TNF $\alpha$   
8 aumentam consideravelmente, permitindo não só uma migração leucocitária como  
9 a ocorrência de apoptose generalizada dos enterócitos, permitindo uma quebra na  
10 barreira de proteção intestinal, translocação bacteriana e a liberação de  
11 endotoxinas na circulação. As endotoxinas são lipopolissacarídeos derivados da  
12 parede de bactérias gram-negativas em degradação, que promovem diversos  
13 efeitos biológicos no organismo, dentre eles, a estimulação de citocinas pró-  
14 inflamatórias afetando a estabilidade hemodinâmica (BUTLER *et al.*, 1993). Sendo  
15 assim, uma endotoxemia pode potencializar uma redução no número de  
16 leucócitos, e ainda favorecer a ocorrência de SIRS em pacientes submetidos à  
17 ECMO (KURUNDKAR *et al.*, 2009).

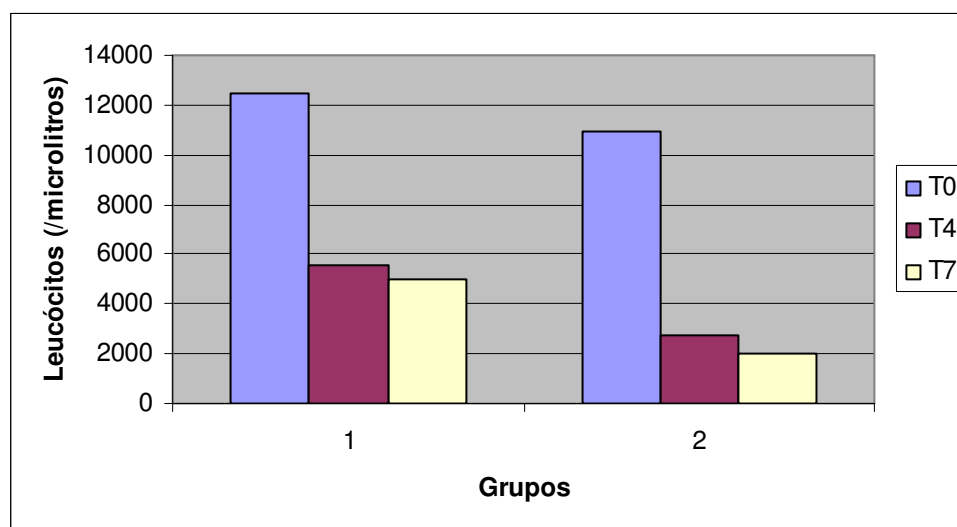
18 Martinez-Péllu *et al.* (1997) após verificaram uma freqüente ocorrência de  
19 endotoxemia relacionada à técnica, recomendam a descontaminação seletiva do  
20 trato gastrointestinal através da administração oral de antibióticos previamente à  
21 circulação extracorpórea. Esse fato associado a uma leucocitopenia já prevista  
22 respalda a recomendação feita pelos autores.

23 A inibição da resposta inflamatória através de medicações específicas em  
24 pacientes submetidos à circulação extracorpórea pode trazer benefícios  
25 importantes, atenuando os efeitos sistêmicos observados nesses casos.  
26 Objetivando reduzir tais alterações, Brasil *et al.* (1999) recomendam o uso de  
27 corticóides (metilprednisolona) como droga eficiente para este fim.

28 Os resultados médios obtidos para leucometria global com e sem a  
29 utilização de TI (G1 e G2) não revelaram diferença significativa pelo teste de  
30 Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). O G1 apresentou 12.433,33 leucócitos/ $\mu$ l no pré-ECMO  
31 (T0), 5.525 leucócitos/ $\mu$ l com uma hora e meia (T4) e 5.000 leucócitos/ $\mu$ l com

1 três horas de experimento. O G2 apresentou 10.966,67 leucócitos/  $\mu\text{l}$  no pré-  
2 ECMO (T0), 2.760 leucócitos/  $\mu\text{l}$  com uma hora e meia (T4) e 2.000 leucócitos/  $\mu\text{l}$   
3 com três horas. Apesar destes resultados, a figura 11 demonstra um  
4 comportamento descendente na leucometria global durante as três horas de  
5 experimento em ambos os grupos, sendo mais evidente em G2. É provável que  
6 esta situação esteja relacionada com o fato de que no G2 não houve o auxílio da  
7 TI, e com isto a ocorrência de hipóxia tenha sido mais acentuada. A hipóxia  
8 associada a outros fatores desencadeantes (anteriormente discutidos) colaboram  
9 para o incremento na queda da leucometria global, apesar dos resultados  
10 afirmarem que a TI não interferiu significativamente na análise desta variável.

11  
12



13  
14  
15  
16  
17

**Figura 11:** Valores médios para leucometria global ( $\mu\text{l}$ ) de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e T7. Teste  $t$  para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV-UENF, 2008.

18 Ao se organizar os dados tendo como base T1 (5 min. ECMO), é possível  
19 traçar através do índice de correlação ( $P \leq 0,05$ ), algumas considerações a  
20 respeito do comportamento da variável leucometria (global e específica) entre os  
21 grupos 1 e 2 (tabela 6). A escolha desta análise está vinculada ao fato de ser este  
22 momento, o mais representativo para demonstrar a leucopenia aqui ocorrida.

1 É particularmente interessante observar que os maiores decréscimos  
 2 ocorreram com neutrófilos e eosinófilos, seguidos por monócitos e linfócitos. Para  
 3 os basófilos não ocorreu índice de correlação significativo. Estes resultados estão  
 4 de acordo com as observações feitas por Butler *et al.* (1993) e Yamamoto *et al.*  
 5 (2006), verificando que a reação disparada pelo organismo em resposta à ECMO  
 6 inclui além de outros eventos, a ativação e o seqüestro de neutrófilos, sendo estas  
 7 células as primeiras a participarem da migração leucocitária.

8  
 9  
 10 **Tabela 9:** Índice de correlação entre leucometria global ( $\mu\text{l}$ ) e leucometria  
 11 específica ( $\mu\text{l}$ ) em G1 e G2 com cinco minutos de ECMO AV (T1). HV-UENF,  
 12 2008.

| PARÂMETROS ( $\mu\text{l}$ ) | MÉDIAS T1 |          | r      | (P $\leq$ 0,05) |
|------------------------------|-----------|----------|--------|-----------------|
|                              | G1        | G2       |        |                 |
| Leucometria Global           | 5.625,00  | 4.316,66 | —      | —               |
| Neutrófilos                  | 4.512,00  | 3.233,50 | 0,9945 | ***             |
| Basófilos                    | 76,75     | 58,66    | 0,6023 | —               |
| Eosinófilos                  | 86,00     | 75,66    | 0,9906 | ***             |
| Linfócitos                   | 941,00    | 693,66   | 0,9116 | *               |
| Monócitos                    | 196,00    | 91,00    | 0,9445 | **              |

14  $\mu\text{l}$  = por microlitros; r = grau de correlação; \* = menor grau de correlação; \*\* médio grau de correlação;  
 15 \*\*\* elevado grau de correlação

16  
 17  
 18 De um modo geral, a ECMO parece interferir de forma importante para os  
 19 parâmetros de leucograma, desencadeando imediatamente após o início do  
 20 procedimento uma situação de leucopenia que perdura ao longo das três horas de  
 21 ensaio. Apesar do curto tempo de realização da técnica, este fato torna-se  
 22 preocupante, uma vez que os pacientes submetidos ao auxílio extracorpóreo têm  
 23 como característica comum o acometimento de seus diferentes sistemas

1 orgânicos, tornando-se alvo de complicações iminentes. Segundo Souza e Elias  
2 (2006a), torna-se difícil atribuir uma determinada complicação a um procedimento  
3 específico, uma vez que há forte inter-relação entre os procedimentos adotados.

#### 4 5 **4.2.3 Plaquetograma**

6  
7 Com base nos valores médios obtidos para plaquetometria em G1 e G2,  
8 percebe-se que não houve diferença estatística significativa (ANOVA  $P \leq 0,05$ )  
9 durante as três horas de ECMO (tabela 7). No entanto, as figuras 12 e 13 mostram  
10 um comportamento inverso entre elas na linha de tendência traçada, sendo  
11 crescente para G1 e decrescente para G2. Apesar dessa tendência em G1,  
12 observa-se em T1 (5 min. ECMO) uma queda de aproximadamente 60% no  
13 número de plaquetas seguido por uma recuperação crescente. Em G2 também em  
14 T1, verifica-se uma queda de aproximadamente 20%, seguida por um  
15 comportamento oscilatório que culminou (T7) com uma perda de 37% quando  
16 comparado à T0. Resultados semelhantes foram obtidos por Robinson *et al.*  
17 (1993) ao trabalharem com pacientes humanos neonatos, alcançando com 15  
18 minutos de ECMO uma redução de 26% no número de plaquetas e de mais 16%  
19 após uma hora, fazendo um total de 42% nos primeiros sessenta minutos de  
20 procedimento. Moscardini *et al.* (2002) também verificaram uma redução na  
21 plaquetometria, porém com seis e doze horas de ECMO.

22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29



1 **Tabela 10:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da  
 2 plaquetometria dos cães pertencentes ao G1 ( $n=4$ ) e G2 ( $n=6$ ), submetidos à  
 3 ECMO AV, durante um período de três horas. HV-UENF, 2008.

4

| VARIÁVEIS ( $\mu\text{l}$ ) | T0/G1   | T1/G1   | T2/G1   | T3/G1   | T4/G1   | T5/G1   | T6/G1   | T7/G1   |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Plaquetas                   | 363.000 | 225.250 | 284.250 | 282.500 | 295.750 | 330.333 | 373.000 | 305.666 |
| VARIÁVEIS ( $\mu\text{l}$ ) | T0/G2   | T1/G2   | T2/G2   | T3/G2   | T4/G2   | T5/G2   | T6/G2   | T7/G2   |
| Plaquetas                   | 354.500 | 285.000 | 274.666 | 272.833 | 281.200 | 291.500 | 288.333 | 220.500 |

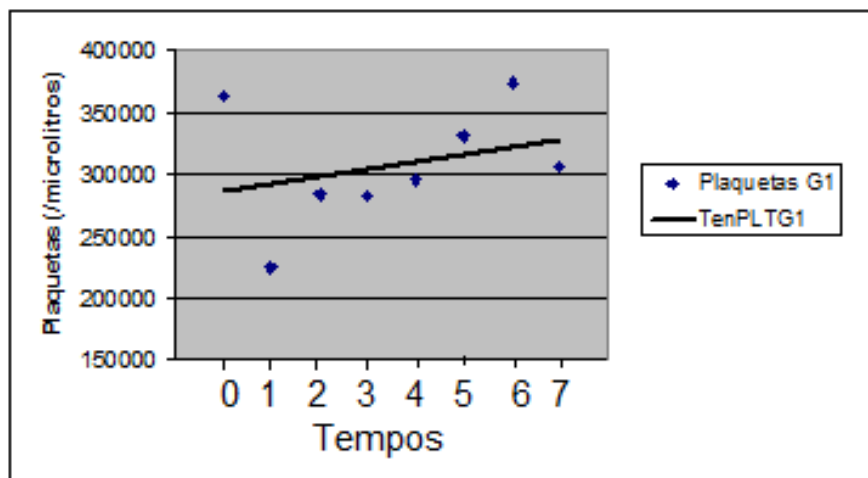
5  $\mu\text{l}$  = microlitros.

6 **Observações:** não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.

7

8

9

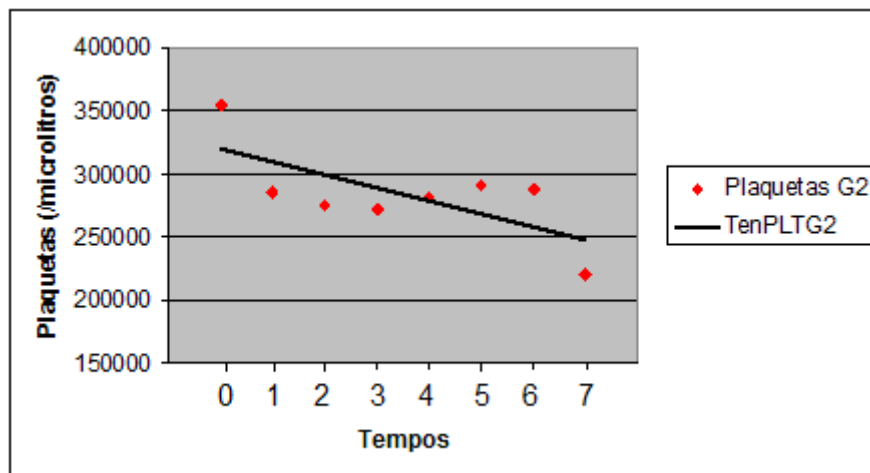


10

11 **Figura 12:** Gráfico representativo do comportamento da plaquetometria ( $\mu\text{l}$ ), dos  
 12 animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV  
 13 – UENF, 2008.

14

15



1  
2 **Figura 13:** Gráfico representativo do comportamento da plaquetometria ( $\mu\text{l}$ ), dos  
3 animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO. HV –  
4 UENF, 2008.

5  
6  
7 Em ambos os grupos o protocolo de anticoagulação mostrou-se eficiente  
8 estando o parâmetro de plaquetometria dentro dos níveis de normalidade durante  
9 todo o procedimento. Em estudos anteriores Chatuverdi *et al.* (2004) e Koster *et*  
10 *al.* (2007) observaram em um grande número de pacientes humanos submetidos  
11 à ECMO, quadros hemorrágicos relacionados ao uso de heparina sódica. Embora  
12 este fato tenha ocorrido em um de nossos pacientes testados, tratou-se de um  
13 caso isolado, não sendo esta alteração observada nos demais cães ao longo das  
14 três horas de experimento.

15 Segundo Koop *et al.* (2006), inúmeras complicações inerentes ao auxílio  
16 extracorpóreo têm sido relatadas, como a formação de coágulos sanguíneos na  
17 bomba, no oxigenador de membranas e nas cânulas, sendo aspectos limitantes  
18 para a técnica. Durante as três horas de ECMO, apenas um animal (cão 5  
19 pertencente ao G2), apresentou alterações hemorrágicas, sendo verificada a  
20 formação de coágulo sanguíneo no interior do oxigenador de membranas e nas  
21 cânulas, não havendo tempo hábil para a reversão do problema, culminando com  
22 o óbito do animal. Para tanto, foi adotado o mesmo protocolo de anticoagulação  
23 sanguínea em todos os animais (2000 UI de heparina sódica no “*priming*” do  
24 oxigenador diluídas em 110 ml de soro Ringer com lactato e a administração

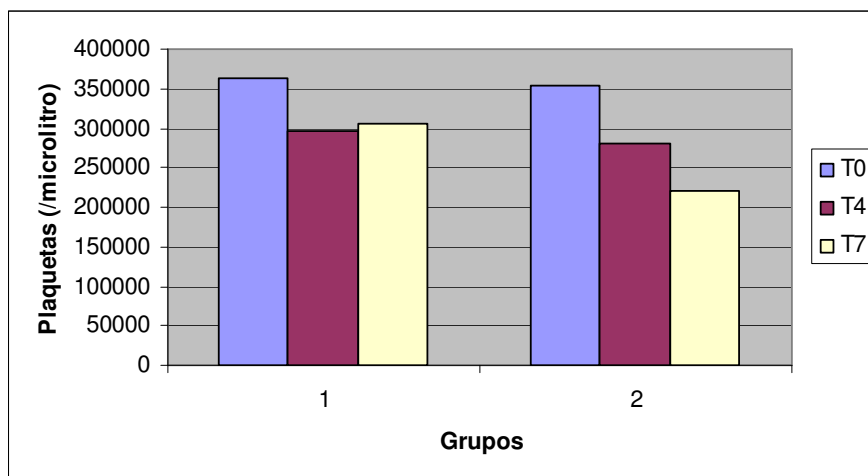
1 intravenosa de 350 UI.kg-1 a cada hora, logo após a canulação da artéria e da  
2 veia femorais). Em outro estudo, Gomes *et al.* (2003) trabalharam com doses  
3 menores de heparina sódica (400 UI.Kg-1 ) durante o mesmo período de ECMO, e  
4 obtiveram bons resultados.

5 Outro aspecto relevante é a via de administração do anticoagulante  
6 utilizado. Neste estudo, o sangue desviado para o circuito da ECMO foi arterial e a  
7 heparina sódica foi administrada através da veia cefálica. Em estudo semelhante,  
8 Zimmermann *et al.* (2006), optaram pela aplicação do anticoagulante pela linha  
9 arterial, imediatamente antes do desvio cardiopulmonar realizado, tendo bons  
10 resultados. Isto leva a questionar se de alguma forma a via de administração da  
11 heparina sódica pode interferir no resultado final da terapia anticoagulante.

12 Os resultados médios obtidos para plaquetometria com e sem a utilização  
13 de TI (G1 e G2) não revelaram diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney  
14 ( $P \leq 0,05$ ). O G1 apresentou 363.000 plaquetas/ $\mu$ l no pré-ECMO (T0), 295.750  
15 plaquetas/ $\mu$ l com uma hora e meia (T4) e 305.666,7 plaquetas/ $\mu$ l com três horas  
16 de experimento. O G2 apresentou 354.500 plaquetas/ $\mu$ l no pré-ECMO (T0),  
17 281.200 plaquetas/ $\mu$ l com uma hora e meia (T4) e 220.333,3 plaquetas/ $\mu$ l com três  
18 horas. Entretanto, pode-se perceber que a figura 14 revela um comportamento  
19 descendente na plaquetometria do G2 durante as três horas de experimento. É  
20 possível que de alguma forma a TI tenha interferido nesses resultados, uma vez  
21 que a hipóxia se apresenta de forma mais intensa neste grupo, desencadeando  
22 uma resposta inflamatória de maiores proporções e conseqüentemente alterações  
23 hemodinâmicas mais significativas, como as vasculites, justificando uma queda  
24 mais evidente no número de plaquetas no G2, apesar dos resultados entre os dois  
25 grupo não terem sido significativos.

26

27



1

2 **Figura 14:** Valores médios para plaquetometria ( $/\mu\text{l}$ ) de G1 e G2 nos momentos  
 3 T0, T4 e T7. Teste  $t$  para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P$   
 4  $\leq 0,05$ ). HV-UENF, 2008.

5

6

### 7 4.3 ANÁLISE DOS EFEITOS DA ECMO SOBRE OS PARÂMETROS 8 BIOQUÍMICOS

9

#### 10 4.3.1 Marcadores Hepáticos : ALT, AST e FA

11

12 Analisando os dados entre ambos os grupos para os marcadores ALT, AST  
 13 e FA através da ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) em todos os tempos propostos, verifica-se que  
 14 não houve diferença significativa entre os resultados obtidos (tabela 8). Entretanto,  
 15 observando a figura 15 percebe-se um crescimento na linha de tendência  
 16 elaborada para os parâmetros de AST em G1 ao longo das três horas de ECMO.  
 17 Segundo Meyer *et al.* (1995), as maiores concentrações desta enzima encontram-  
 18 se principalmente nas células musculares, hepatócitos, coração e rins, e por este  
 19 motivo elevadas concentrações séricas de AST podem refletir situações de  
 20 necrose muscular e/ou necrose hepática (FERREIRA NETO, 1991). Neste estudo  
 21 especificamente, suspeita-se da possibilidade de lesão muscular, uma vez que os  
 22 resultados referentes às concentrações séricas de ALT e FA não demonstraram  
 23 alterações relevantes ao longo do ensaio, sendo a ALT um marcador sensível  
 24 para análise da função hepática (KANEKO *et al.*, 1997).

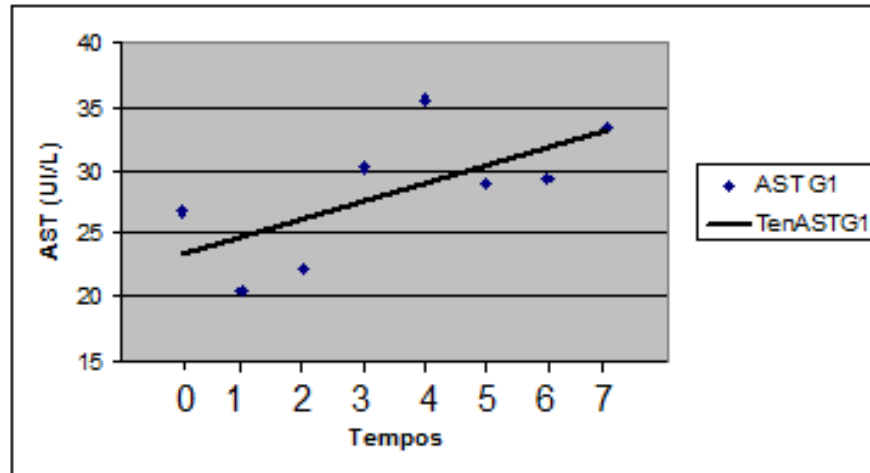
1 **Tabela 11:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento bioquímico dos marcadores hepáticos (ALT,  
 2 AST, FA) dos cães pertencentes ao G1 (n=4) e G2 (n=6), submetidos à ECMO AV, durante um período de três horas.  
 3 HV-UENF, 2008.

4  
5

| VARIÁVEIS (UI/L) | T0    |       | T1    |       | T2    |       | T3    |       | T4    |       | T5    |       | T6    |       | T7    |       |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                  | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    |
| ALT              | 30,00 | 38,33 | 25,75 | 31,66 | 25,25 | 33,17 | 25,75 | 31,0  | 23,0  | 29,0  | 25,66 | 13,66 | 26,0  | 13,66 | 24,66 | 18,0  |
| AST              | 26,75 | 23,83 | 20,50 | 21,17 | 22,25 | 21,83 | 30,25 | 22,50 | 35,50 | 21,60 | 29,0  | 18,0  | 29,33 | 25,33 | 33,33 | 21,50 |
| FA               | 13,00 | 27,83 | 16,0  | 22,17 | 15,0  | 17,50 | 12,25 | 17,17 | 9,25  | 18,0  | 17,0  | 15,0  | 22,66 | 15,66 | 20,66 | 12,0  |

6 UI/L = Unidades Internacionais por litro;  
 7 Observações: não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.

8  
9  
10  
11  
12



1

2 **Figura 15:** Gráfico representativo do comportamento da AST sérica (UI/L), dos  
 3 animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV  
 4 – UENF, 2008.

5

6

7 Ferreira (2008) verificou em estudo semelhante a ocorrência de lesão  
 8 muscular através da análise dos valores referentes às enzimas LDH e CK, em um  
 9 grupo de cães submetidos à ECMO durante o mesmo período de tempo. Com  
 10 base também nas observações feitas por Souza e Elias (2006a), acredita-se que o  
 11 desvio do suprimento sanguíneo durante a circulação extracorpórea para órgãos  
 12 mais nobres, como cérebro e coração, possa justificar estes resultados, sendo a  
 13 nutrição destinada à musculatura esquelética insuficiente para manter suas  
 14 necessidades, produzindo um quadro de hipóxia tecidual e favorecendo a  
 15 ocorrência de lesões musculares.

16 Os resultados encontrados em ambos os grupos para a enzima ALT talvez  
 17 possam ser justificados com base nas afirmações feitas por Rodrigues *et al.*  
 18 (2005), onde afirmam que o pico de liberação deste marcador ocorre em torno de  
 19 três a quatro dias após o surgimento da lesão hepática, retornando aos valores  
 20 basais cerca de duas semanas depois. É possível que mesmo tendo ocorrido  
 21 algum tipo de lesão hepatocelular, os resultados tenham sido obscurecidos pelo  
 22 curto tempo de realização da ECMO, sendo necessário períodos superiores a  
 23 setenta e duas horas para afirmar qualquer consideração a esse respeito.

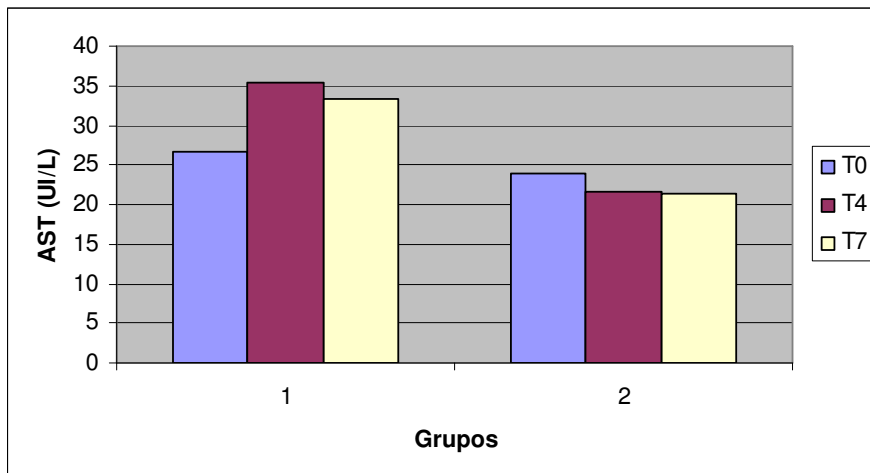
Os resultados médios obtidos para ALT, AST e FA quando comparados entre os grupos 1 e 2, não revelaram diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ) (tabela 9). Embora o uso da terapia intensiva não tenha influenciado os resultados referentes aos marcadores hepáticos, observa-se na figura 16 um comportamento de elevação nos valores de AST para G1. Isto leva a questionar se o uso de drogas vasopressoras (dopamina) não acentuou o desvio do fluxo sanguíneo para órgãos mais nobres, conforme discutido anteriormente, desencadeando uma maior hipóxia tecidual e predispondo a ocorrência de lesões musculares.

**Tabela 12:** Teste  $t$  para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ) dos valores médios para ALT (UI/L), AST (UI/L) e FA (UI/L) sérica de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e T7.. HV-UENF, 2008.

| PARÂMETROS (UI/L) | MÉDIAS T0 |       | MÉDIAS T4 |       | MÉDIAS T7 |       |
|-------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|                   | G1        | G2    | G1        | G2    | G1        | G2    |
| ALT               | 30,0      | 38,83 | 23,0      | 29,0  | 24,66     | 18,0  |
| AST               | 26,75     | 23,83 | 35,50     | 21,60 | 33,33     | 21,33 |
| FA                | 13,0      | 27,83 | 9,25      | 18,0  | 20,66     | 12,0  |

mg/dl= miligramas por decilitro

Observações: não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.



1  
2 **Figura 16:** Valores médios para AST (UI/L), de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e  
3 T7. Teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ).  
4 HV-UENF, 2008.

#### 8 **4.3.2 Marcadores Renais: Uréia e Creatinina**

9  
10 Os dados analisados através da ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) revelaram resultados  
11 estatisticamente não significativos nos dois grupos em todos os tempos estudados  
12 para uréia e creatinina sérica (tabela 10).

13 As figuras 17 e 19 apresentam o comportamento da uréia e creatinina  
14 sérica para os animais pertencentes ao G1 submetidos à ECMO. Através da  
15 análise da linha de tendência elaborada, observa-se que estes marcadores  
16 apresentaram uma tendência de queda ao longo das três horas de ensaio, porém  
17 mantendo-se dentro dos níveis considerados fisiológicos (20 – 45mg/dl) até o final  
18 do experimento.

19 Em G2, apesar dos valores de uréia e creatinina sérica permanecerem  
20 dentro da faixa de normalidade, observou-se um comportamento inverso ao  
21 ocorrido em G1. A figura 18 (uréia G2) apresenta uma tendência de crescimento  
22 na linha de tendência traçada ao longo das três horas de ECMO. Já a figura 20  
23 (creatinina G1) mostra um comportamento constante ao longo do ensaio.



1 **Tabela 13:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da uréia e creatinina sérica dos cães  
 2 pertencentes ao G1 (n=4) E G2 (n=6), submetidos à ECMO AV, durante um período de três horas. HV-UENF, 2008.

3

4

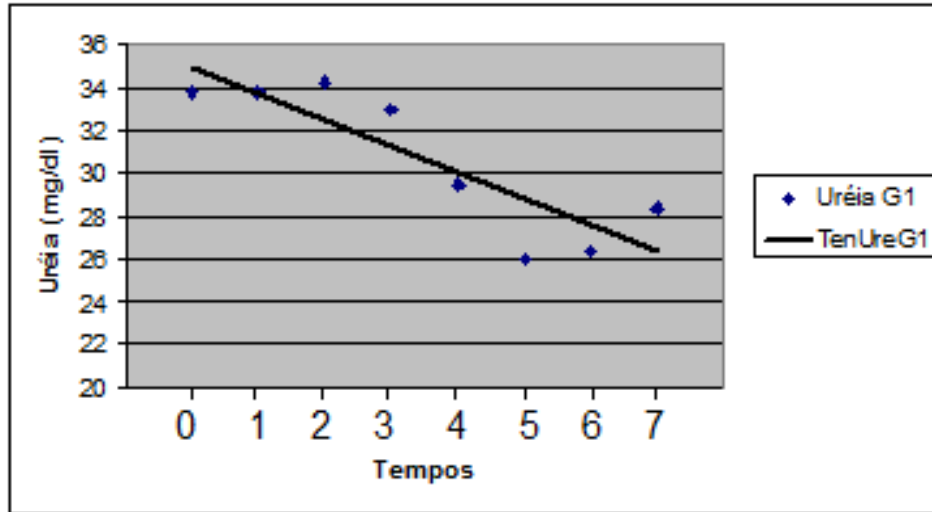
| VARIÁVEIS (mg/dl) | T0    |       | T1    |       | T2    |       | T3   |       | T4    |       | T5   |       | T6    |       | T7    |      |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|------|
|                   | G1    | G2    | G1    | G2    | G1    | G2    | G1   | G2    | G1    | G2    | G1   | G2    | G1    | G2    | G1    | G2   |
| Uréia             | 33,75 | 30,17 | 33,75 | 21,50 | 34,25 | 28,17 | 33,0 | 26,50 | 29,50 | 28,20 | 26,0 | 33,67 | 26,33 | 29,33 | 28,33 | 38,0 |
| Creatinina        | 1,20  | 0,91  | 1,26  | 0,82  | 1,42  | 0,76  | 1,29 | 0,84  | 1,13  | 0,70  | 1,19 | 0,65  | 0,94  | 0,82  | 0,82  | 0,93 |

5

mg/dl = miligramas por decilitro

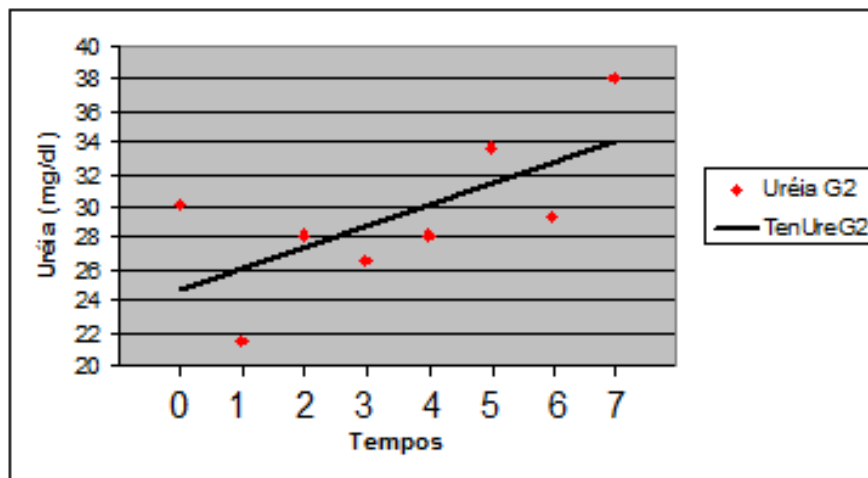
6

**Observações:** não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.



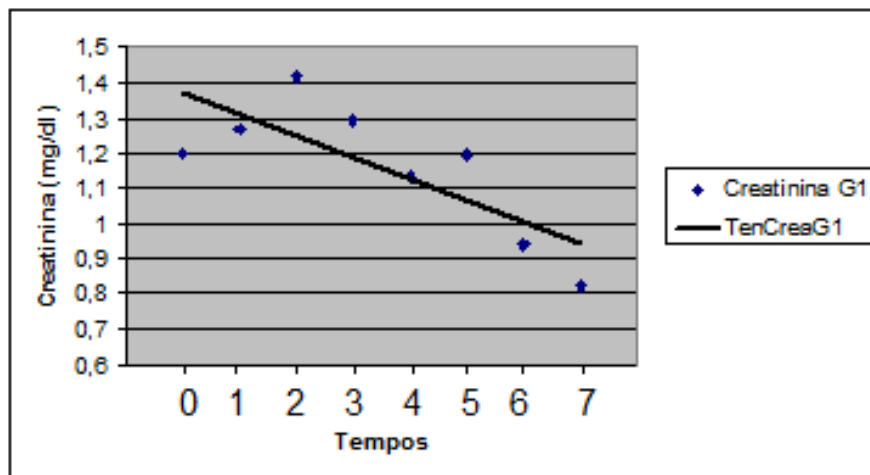
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

**Figura 17:** Gráfico representativo do comportamento da uréia sérica (mg/dl), dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO. HV – UENF, 2008.



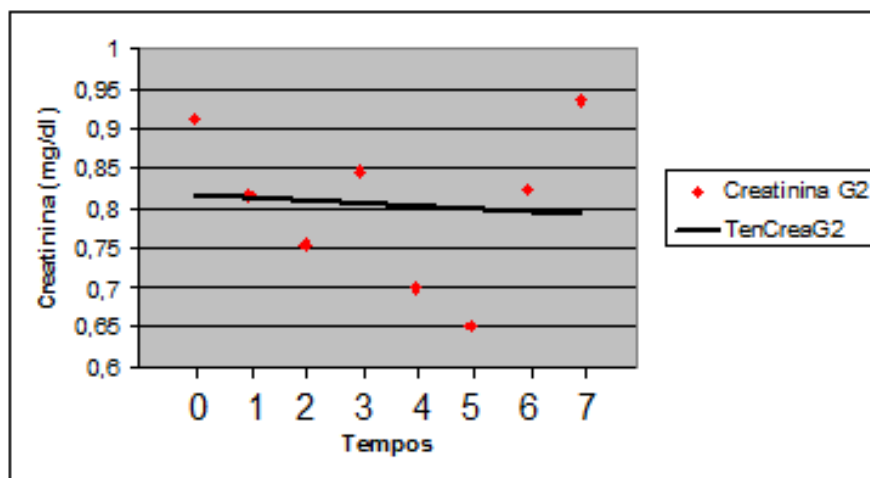
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

**Figura 18:** Gráfico representativo do comportamento da uréia sérica (mg/dl), dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO. HV – UENF, 2008.



1  
2  
3  
4  
5  
6

**Figura 19:** Gráfico representativo do comportamento da creatinina sérica (mg/dl), dos animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.



7  
8  
9  
10  
11

**Figura 20:** Gráfico representativo do comportamento da creatinina sérica (mg/dl), dos animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO AV. HV – UENF, 2008.

12 Os resultados médios obtidos para uréia e creatinina sérica com e sem a  
13 utilização de TI (G1 e G2) não revelaram diferença significativa pelo teste de  
14 Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ) (tabela 11). No entanto, pode-se perceber que nos  
15 gráficos de uréia e creatinina séricas (respectivamente figuras 21 e 22) revelam  
16 um comportamento descendente no G1, e no G2, especificamente em T7,  
17 observa-se valores séricos de uréia e creatinina maiores do que os encontrados

1 no grupo controle (T0). Pacientes submetidos a procedimentos que envolvem o  
 2 auxílio extracorpóreo têm como característica comum o fato de ter seus diferentes  
 3 sistemas orgânicos acometidos, geralmente por disfunções cardiovasculares  
 4 primárias. As funções pulmonares, neurológicas, renais e hepáticas,  
 5 principalmente, dependem de um adequado suprimento sanguíneo e podem  
 6 colapsar rapidamente diante de baixo débito cardíaco (SOUZA; ELIAS, 2006a).  
 7 Desta forma, torna-se imprescindível que pacientes submetidos à ECMO AV  
 8 apresentem condições cardíacas adequadas e permitam uma nutrição eficiente  
 9 principalmente para os órgãos vitais. Apesar da hipotensão e episódios de baixo  
 10 débito cardíaco ser considerados complicações comuns decorrentes do auxílio  
 11 extracorpóreo e determinantes para a instalação de um quadro de IRA, os  
 12 resultados obtidos neste estudo para uréia e creatinina não refletem esta  
 13 realidade. Isto leva a acreditar que o suprimento sanguíneo durante as três horas  
 14 de ECMO tenha sido adequado apesar do comportamento crescente verificado no  
 15 G2, especificamente em T7. É possível que de alguma forma a TI tenha interferido  
 16 nesses resultados, uma vez que drogas vasopressoras não foram utilizadas como  
 17 recurso para controlar a hipotensão e o baixo débito cardíaco, complicações  
 18 provavelmente mais intensas neste grupo. É provável que em procedimentos  
 19 mais prolongados uma situação de uremia possa instalar-se. Para tanto, é  
 20 necessário estudos futuros com períodos de ECMO mais prolongados.

21

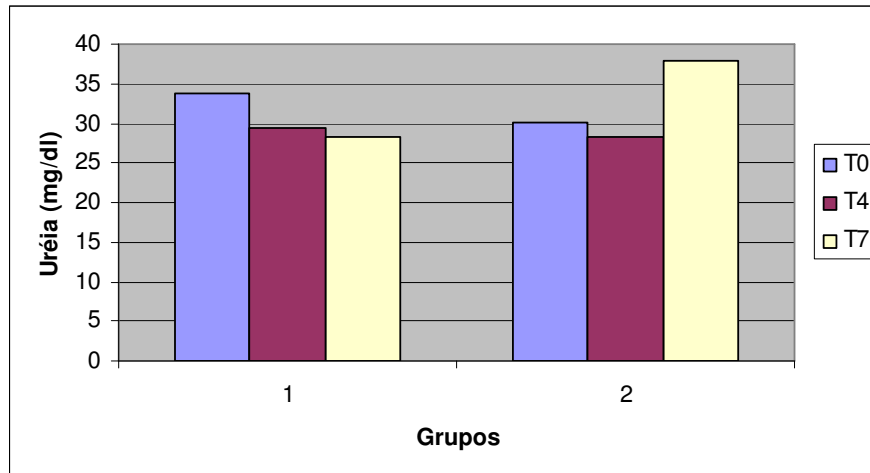
22 **Tabela 14:** Teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq$   
 23 0,05) para os valores médios de uréia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) sérica, de G1 e  
 24 G2 nos momentos T0, T4 e T7. HV-UENF, 2008.

25

| PARÂMETROS         | MÉDIAS T0 |       | MÉDIAS T4 |       | MÉDIAS T7 |      |
|--------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|------|
|                    | G1        | G2    | G1        | G2    | G1        | G2   |
| Uréia (mg/dl)      | 33,75     | 30,17 | 29,50     | 28,20 | 28,33     | 38,0 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,20      | 0,92  | 1,13      | 0,70  | 0,82      | 0,93 |

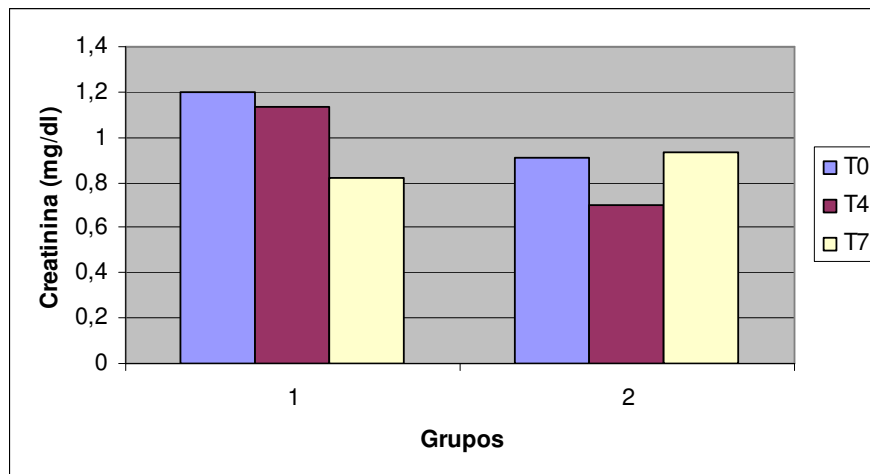
26  
27

mg/dl= miligramas por decilitro. Não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.



1  
2  
3  
4  
5  
6

**Figura 21:** Valores médios para uréia sérica (mg/dl), de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e T7. Teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV-UENF, 2008.



7  
8  
9  
10  
11

**Figura 22:** Valores médios para creatinina sérica (mg/dl), de G1 e G2 nos momentos T0, T4 e T7. Teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P \leq 0,05$ ). HV-UENF, 2008.

12  
13  
14  
15  
16  
17

Souza e Elias (2006a) em estudos anteriores relataram a ocorrência de IRA no pós-operatório imediato de pacientes submetidos à circulação extracorpórea, sendo este um fator de risco capaz de aumentar a morbidade e mortalidade deste procedimento. Afirmam ainda que eventos como hemólise, acidose metabólica, hipotensão arterial, hipoperfusão tissular, uso de agentes vasoconstritores, dentre

1 outros, podem constituir fatores predisponentes ao desenvolvimento de  
2 insuficiência renal no período pós-operatório imediato. Neste estudo não foi  
3 possível verificar as observações feitas pelos autores, uma vez que os animais  
4 foram eutanasiados imediatamente após o término das três horas de ECMO.

### 6 **4.3.3 Glicose Sérica**

7  
8 Os valores médios de glicose sérica encontrados para os dois grupos não  
9 revelaram diferença estatística significativa durante as três horas de ECMO  
10 (ANOVA  $P \leq 0,05$ ) (tabela 12). No gráfico da glicose sérica de G1 (figura 23),  
11 observa-se que em T1 e T2 (5 e 30 min. ECMO) os seus níveis séricos  
12 apresentam um padrão de elevação em relação aos demais tempos, voltando a  
13 declinar nos momentos seguintes e mantendo-se dentro dos níveis considerados  
14 fisiológicos (60,0 – 110,0 mg/dl) até o final do experimento.

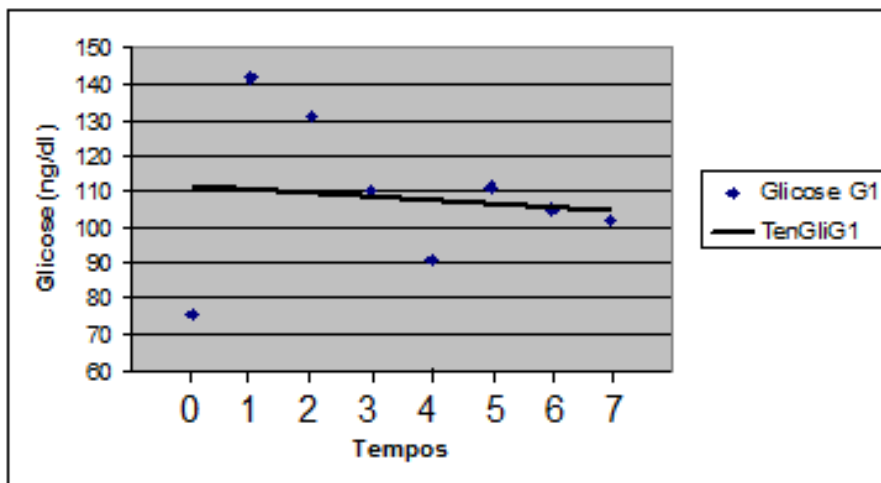
1 **Tabela 15:** ANOVA ( $P \leq 0,05$ ) das médias referentes ao comportamento da glicose sérica dos cães pertencentes ao G1  
 2 (n=4) e G2 (n=6), submetidos à ECMO AV, durante um período de três horas. HV-UENF, 2008.

3

4

| VARIÁVEIS (mg/dl) | T0    |       | T1     |       | T2     |       | T3     |        | T4    |       | T5    |        | T6     |        | T7     |        |
|-------------------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                   | G1    | G2    | G1     | G2    | G1     | G2    | G1     | G2     | G1    | G2    | G1    | G2     | G1     | G2     | G1     | G2     |
| Glicose           | 75,40 | 78,67 | 141,90 | 87,17 | 130,87 | 93,17 | 110,35 | 108,33 | 91,02 | 115,0 | 111,0 | 111,30 | 105,23 | 121,27 | 101,67 | 128,50 |

5 mg/dl = miligramas por decilitros; Não foi verificada diferença significativa para as variáveis acima mencionadas.



1  
2 **Figura 23:** Gráfico representativo do comportamento da glicose sérica (ng/dl), dos  
3 animais pertencentes ao G1, durante um período de três horas de ECMO AV. HV  
4 – UENF, 2008.

5  
6  
7 Segundo Elias e Souza (2006a), esta hiperglicemia transitória justifica-se  
8 por uma alteração no metabolismo glicêmico decorrente da circulação  
9 extracorpórea, vinculada a fatores como temperatura corporal e perfusato  
10 administrado. Neste caso especificamente, pode-se apresentar duas hipóteses  
11 prováveis: redução na produção e liberação de insulina em consequência de uma  
12 hipotermia, uma vez que não foi utilizado nenhum permutador de calor para  
13 controlar essa variável e, um elevado teor sanguíneo de catecolaminas  
14 (adrenalina, noradrenalina e dopamina) circulantes como resposta simpática a  
15 episódios de hipotensão, complicação comum observada em pacientes  
16 submetidos à ECMO. A adrenalina estimula a glicogenólise hepática culminando  
17 com uma hiperglicemia transitória (GUYTON; HALL, 2006).

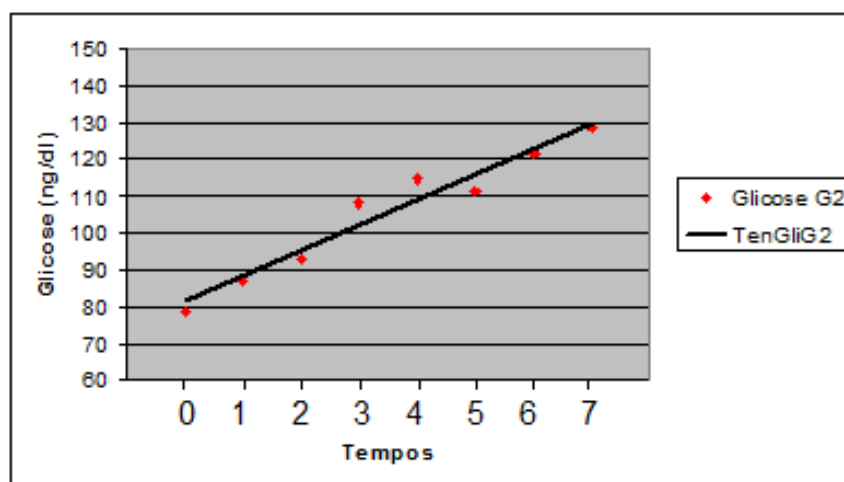
18 Chapman et al. (1990) em estudos com cães verificaram que a infusão  
19 contínua de dopamina (dose de  $5 \mu\text{g.kg.min}^{-1}$ ) nessas situações, é capaz de  
20 controlar alterações hemodinâmicas indesejáveis como hipotensão, baixo débito e  
21 alterações na resistência vascular periférica mais eficientemente do que a  
22 expansão da volemia. Neste estudo a dose utilizada foi a mesma preconizada  
23 pelos autores.



1 No gráfico abaixo (figura 24), nota-se um crescimento na linha de tendência  
 2 traçada para os parâmetros analisados em G2 ao longo do experimento, que pode  
 3 ser justificada pela hipótese anteriormente descrita, para G1 em T1 e T2. Nesse  
 4 grupo, não foi utilizado nenhum recurso de TI, o que provavelmente desencadeou  
 5 maior instabilidade hemodinâmica e por este motivo um crescimento contínuo foi  
 6 verificado. É provável que em procedimentos mais prolongados (acima de 6 horas  
 7 de ECMO), uma hiperglicemia mais acentuada seja observada.

8 Neste trabalho não foi possível realizar uma quantificação de forma direta  
 9 da atividade simpática para uma real correlação com a variável glicêmica.

10



11

12 **Figura 24:** Gráfico representativo do comportamento da glicose sérica (ng/dl), dos  
 13 animais pertencentes ao G2, durante um período de três horas de ECMO AV. HV  
 14 – UENF, 2008.

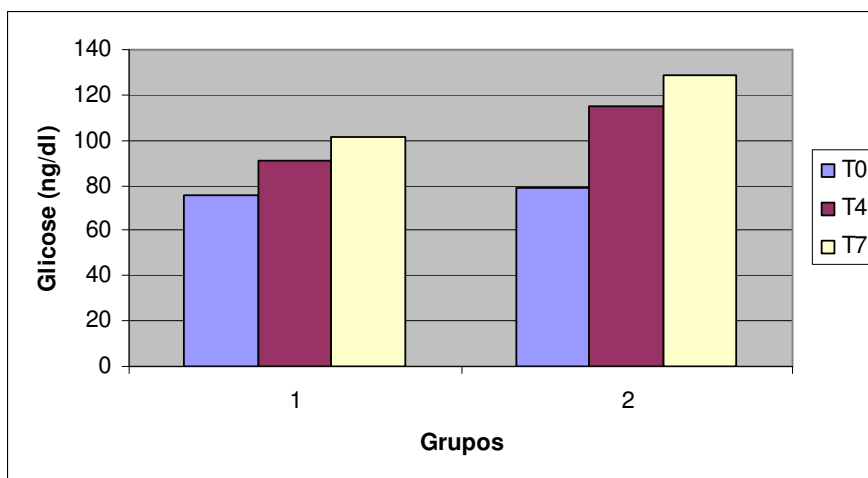
15

16 Os resultados médios obtidos para glicose sérica com e sem a utilização de  
 17 TI (G1 e G2) não revelaram diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney ( $P$   
 18  $\leq 0,05$ ). O G1 apresentou 75,4 mg/dl de glicose no pré-ECMO (T0), 91,025 mg/dl  
 19 de glicose com uma hora e meia (T4) e 101,6667 mg/dl de glicose com três horas  
 20 de experimento. O G2 apresentou 78,6667 mg/dl de glicose no pré-ECMO (T0),  
 21 115,0 mg/dl de glicose com uma hora e meia (T4) e 128,3333 mg/dl de glicose  
 22 com três horas. Apesar destes resultados, o gráfico abaixo (figura 25), demonstra  
 23 um comportamento crescente da glicose sérica durante as três horas de  
 24 experimento em ambos os grupos, sendo mais evidente em G2. É provável que

1 esta situação justifique-se pelo fato de que no G2 não houve o auxílio da TI, e com  
2 isto a ocorrência de hipotensão tenha sido mais acentuada. Esta alteração  
3 associada a outros fatores desencadeantes (discutidos anteriormente) colaboram  
4 para o aumento da glicemia, embora os resultados afirmem que a TI não interferiu  
5 significativamente na análise desta variável.

6

7



8

9 **Figura 25:** Valores médios para glicose sérica (ng/dl), de G1 e G2 nos momentos  
10 T0, T4 e T7. Teste *t* para dados não pareados com correção de Mann-Whitney ( $P$   
11  $\leq 0,05$ ). HV-UENF, 2008.

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

## 5. CONCLUSÕES

1  
2  
3  
4           1 - A oxigenação por membrana extracorpórea comportou-se como uma  
5 técnica viável de suporte respiratório por um período de três horas, sob o ponto de  
6 vista laboratorial;

7           2 - O uso da terapia intensiva utilizada concomitantemente à ECMO AV não  
8 influenciou de forma significativa os parâmetros mensurados, porém contribuiu  
9 para aumentar o tempo de sobrevida dos animais.

10           3 - A ECMO AV induziu uma leucopenia a partir dos primeiros cinco minutos  
11 de procedimento, em decorrência de uma resposta fisiológica ao estresse induzido  
12 pelo procedimento em questão;

13           4 - A leucopenia observada se deu principalmente pelo decréscimo no  
14 número de neutrófilos e eosinófilos, seguidos por monócitos e linfócitos, não  
15 havendo correlação significativa para os basófilos;

16           5 – A funcionalidade renal e hepática foi mantida durante as três horas de  
17 experimento;

18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIELLO, S. E. **Manual Merck de Veterinária**. 8<sup>a</sup> ed. São Paulo. Ed. Rocca Ltda, 2001, 1861p.

AMARAL, A. S.; GASPAR, L. F. J.; HENNEMANN, C. R. A. Valores de Referência de Constituintes Bioquímicos Séricos para Cães da Região De Santa Maria, RS. **Revista da FZVA Uruguaiana**, v. 2/3, n. 1, p. 86-97, 1995/1996.

ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2<sup>a</sup> ed. Ed. Rocca. São Paulo, 2002, 697 p.

ATIK, F. A et al. Emprego do Suporte Cardiopulmonar com Bomba Centrífuga e Oxigenador de Membrana em Cirurgia Cardiovascular Pediátrica. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 90, n. 4. p. 237-242, 2008.

BAKHTIARY, F. et al. A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: Clinical experiences in 45 adults patients. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 135, n. 2, p. 382-388, 2008.

BALASUBRAMANIAN, S. K.. et al. Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 2, n. 4, p. 1-9, 2007.

BARTLETT, R. H. et al. Prolonged Partial Venoarterial Bypass: Physiologic, Biochemical, and Hematologic Responses. **Annals of Surgery**, v. 180, n. 6, p. 850–856, 1974.

- 1 BARTLETT, R. H. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in  
2 Neonatal Respiratory Failure: 100 Cases. **Ann. Surgery.** v. 204, n. 3. p. 236-244.  
3 1986.  
4
- 5 BAUER, C. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation with Danaparoid Sodium  
6 After Massive Pulmonary Embolism. **Cardiovascular Anesthesiology**, v. 106, n.  
7 4, p. 1101-1103, 2008.  
8
- 9 BIAZZOTO, C. B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHIMIDT, A. P. Hipotermia no Período  
10 Peri-operatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, n. 1, p. 89-106,  
11 2006.  
12
- 13 BRASIL, L. A. et al. Uso de Corticóide como Inibidor da Resposta Inflamatória  
14 Sistêmica Induzida pela Circulação Extracorpórea. **Revista Brasileira de Cirurgia**  
15 **Cardiovascular**, v. 14, n. 3. São Paulo, 1999.  
16
- 17 BREDERLAU, J. et al. Pumpless extracorporeal lung assist in severe blunt chest  
18 trauma. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.** v. 18, n. 6. p. 777-  
19 779. 2004.  
20
- 21 BRIOSCHI, M. L.; YENG, L.T.; TEIXEIRA, M. J. **Diagnóstico Avançado em Dor**  
22 **por Imagem Infravermelha e Outras Aplicações.** Ver. Prat. Hosp, n. 50, p. 93-  
23 98, 2007.  
24
- 25 BRUNSTON, R. L. et al. Prolonged hemodynamic stability during arteriovenous  
26 carbon dioxide removal for severe respiratory failure. **The Journal of Thoracic**  
27 **and Cardiovascular Surgery.** v. 114, n. 6. p. 1107-1114. 1997.  
28
- 29 BUTLER, J.; ROCKER, G. M.; WESTABY, S. Inflammatory response to  
30 cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 55, p. 552-559,  
31 1993.  
32

- 1 CENTER, S. A.; HORNBUCKLE, W. E.; HOSKINS, J. D. **O Fígado e o Pâncreas.**  
2 *In: HOSKINS, J. D. (ed) **Pediatria Veterinária: Cães e Gatos até Seis Meses de***  
3 *Idade.* São Paulo: Ed. Manole, 1993, p. 223-227.  
4
- 5 CHAPMAN, J.; ADAMS, M.; GEHA, A. S. Hemodynamic response to pumpless  
6 extracorporeal membrane oxygenation. **The Journal of Thoracic and**  
7 **Cardiovascular Surgery.** v. 99, n. 4. p. 741-750. 1990.  
8
- 9 CHATURVEDI, R. R. et al. Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric  
10 open heart surgery. **Heart, interventional cardiology and surgery,** v. 90, p.  
11 545–551, 2004.  
12
- 13 COLAFRANCESCHI, A. S. et al. Assistência Circulatória com Oxigenação por  
14 Membrana Extracorpórea (ECMO) no Adulto: um Conceito Falido ou Esquecido?  
15 **Arq. Bras. Cardiol.** v. 91, n. 1. p. 36-41, 2008.  
16
- 17 COLES, E.H. **Veterinary Clinical Patology.** Philadelphia: W.B. Saunders  
18 Company, 1986. 267 p.  
19
- 20 COOK, L. N. Update on extracorporeal membrane oxygenation. **Paediatric**  
21 **Respiratory Reviews.** 5, Suppl. A. p. S329-S337, 2004.  
22
- 23 COPPOLA, C. P. et al. A 22-year experience in global transport extracorporeal  
24 membrane oxygenation. **Journal of Pediatric Surgery,** v. 43, p. 46-52, 2008.  
25
- 26 CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária.** 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro.  
27 Ed. Guanabara Koogan, 1999, 526 p.  
28
- 29 DE SOMER, F. et al. Feasibility of a pumpless extracorporeal respiratory assist  
30 device. **The Journal of Heart and Lung Transplantation.** v. 18, n. 10. p. 1014-  
31 1017. 1999.

- 1 DIELT, C. A. et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves  
2 survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. **The**  
3 **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 10, n. 3, p. 1-6, 2008.  
4
- 5 DING, M. J.; XU, S. W.; ZHANG, J.; et al. Trauma to erythrocytes induced by long  
6 term in vitro pumping using a roller pump. **Cell Biology International**, v. 31, p.  
7 763–767, 2007.  
8
- 9 D'OLIVEIRA, L. G.; FELIPOZZI, H. J.; SANTOS, R. G. Surgery under direct vision  
10 for the correction of pulmonary stenosis with intact ventricular septum. **Surgery**, v.  
11 41, n. 2, p. 227-35, 1957.  
12
- 13 DRUMMOND, M. et al. Desenvolvimento Tecnológico dos Oxigenadores de  
14 Membrana. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. v. 20, n. 4. p. 432-  
15 437. 2005.  
16
- 17 ELSHARKAWY, H. A. et al. Arteriovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation.  
18 In: American Society of Anaesthesiologists, San Francisco, em 17 de outubro de  
19 2007.  
20
- 21 FAILACE, R. **Hemograma Manual de Interpretação**, 3ª ed., Porto Alegre, Ed.  
22 Artmed, 1995. 198 p.  
23
- 24 FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo,  
25 Ed. Roca, 2004, 824 p.  
26
- 27 FERREIRA, F. S. **Dissertação de Mestrado**: Oxigenação Extracorpórea por  
28 Membrana (ECMO) em Cães: Estudo da Pressão Arterial Média, Temperatura  
29 Corporal, Análise Bioquímica e Eletrocardiográfica. Campos dos Goytacazes:  
30 EdUENF, 2008. 74p.  
31

- 1 FERREIRA NETO, J. M.; VIANA, E. S. MAGALHÃES, L. M. **Patologia Clínica**  
2 **Veterinária**. Belo Horizonte: Rabelo, 1991. 279 p.  
3
- 4 FLAMANT, C. et al. Newborn infants supported by extracorporeal membrane  
5 oxygenation : survival and clinical outcome. **Archives de pédiatrie**, v. 14, p. 354-  
6 361, 2007.  
7
- 8 FRASER, C. M. Manual **Merck de Veterinária: um manual de diagnóstico,**  
9 **tratamento, prevenção e controle de doenças para o veterinário**. 7<sup>a</sup> ed. São  
10 Paulo. Ed. Roca, 1996, 2119 p.  
11
- 12 FRENCKNER, B.; RADELL, P. Respiratory Failure and Extracorporeal Membrane  
13 Oxygenation. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 17, p. 34-41, 2008.  
14
- 15 GANDOLFI, J. F.; BRAILE, D. M. Perspective of clinical application of pumpless  
16 extracorporeal lung assist (ECMO) in newborn. **Revista Brasileira de Cirurgia**  
17 **Cardiovascular**. v. 18. n. 4. p. 359-363, 2003.  
18
- 19 GARCIA-NAVARRO, C. E. K. **Manual de Hematologia Veterinária**. São Paulo:  
20 Editora Varela, 2005. 206 p.  
21
- 22 GAY, S. E. et al. Critical Care Challenges in the Adult ECMO Patient. **Dimensions**  
23 **of Critical Care Nursing**, v. 24, n. 4, p. 157-162, 2005.  
24
- 25 GELLA, J. **Enzimologia Clínica**. In: SASTRE, F. G. (ed.) *Bioquímica Clínica*.  
26 Barcelona: Barcanova, 113-124 p. 1994.  
27
- 28 GOLEJ, J. et al. The immediate haemodynamic response to the initiation of  
29 extracorporeal membrane oxygenation in a piglet model of infant hypoxic  
30 respiratory failure. **Perfusion**, v. 17, p. 421- 426, 2002.  
31



- 1 GOMES, W. J.; SABA, J. C.; BUFFOLO, E. 50 anos de circulação extracorpórea  
2 no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil.  
3 **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, São José do Rio Preto, v. 20, n.  
4 4, 2005.
- 5
- 6 GOTTSCHALL, C. A. M. A maior descoberta do milênio. **Arquivos Brasileiros de**  
7 **Cardiologia**, Porto Alegre, RS, v. 73, n. 3, p. 309-319, 1999.
- 8
- 9 GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9<sup>a</sup> ed. Rio de  
10 Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 1997, 1014 p.
- 11
- 12 HANEKAMP, M. N. et al. Follow-up of newborns treated with extracorporeal  
13 membrane oxygenation: a nationwide evaluation at 5 years of age. **Critical Care**.  
14 v. 10, n. 5. p. 1-11, 2006. Disponível em: <<http://ccforum.com/content/10/5/R127>>.  
15 Acesso em: 14 fev. 2008, 15:00:00.
- 16
- 17 HASKINS, S. C. **Termorregulação, Hipotermia, Hipertermia**. In: ETTINGER, S.  
18 J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4<sup>a</sup> ed. Ed. Manole.  
19 São Paulo, v. 1, p. 33-39, 1997.
- 20
- 21 HEISS, K. et al. Reversal of Mortality for Congenital Diaphragmatic Hernia with  
22 ECMO. **Ann Surg.**, v. 209, n. 2, p. 225 – 230, 1989.
- 23
- 24 HINTZ, S. R. et al. Decrease Use of Neonatal Extracorporeal Membrane  
25 Oxygenation (ECMO): How New Treatment Modalities Have Affected ECMO  
26 Utilization. **Pediatrics**, v. 106, n.6, p. 1338 – 1344, 2000.
- 27
- 28 HOROWITZ, E. S. K. Pós-operatório de cirurgia cardíaca: síndrome de baixo  
29 débito e crise de hipertensão pulmonar. **Revista Médica do Instituto de**  
30 **Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 2, n. 2, p. 115-120, 2002.
- 31

- 1 HOSKINS, J. D. **Pediatria Veterinária: Cães e Gatos do Nascimento aos Seis**  
2 **Meses de Idade**, 2ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Interlivros, 1997. 601 p.
- 3
- 4 IGLESIAS, M. et al. Extrapulmonary ventilation for unresponsive severe acute  
5 respiratory distress syndrome after pulmonary resection. **Ann Thorac Surg.**, v. 85,  
6 n. 1. p. 237-244, 2008.
- 7
- 8 INGYINN, M. et al. Comparison of the effect of venovenous versus venoarterial  
9 extracorporeal membrane oxygenation on renal blood flow in newborn lambs.  
10 **Perfusion**, v. 19, p. 163-170, 2004.
- 11
- 12 JACKSON, A. et al. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to  
13 Primary Lung Transplant: 3 Consecutive Successful Cases and a Review of the  
14 Literature. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 27, n. 3, p. 349-  
15 352, 2007.
- 16
- 17 KAHN, J. et al. Establishing extracorporeal membrane oxygenation in a university  
18 clinic: case series. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 21, n.  
19 3, p. 384-387, 2007.
- 20
- 21 KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of**  
22 **Domestic Animals**. Califórnia: Academic Press, 1997. 932 p.
- 23
- 24 KATTAN, J. et al. Oxigenación con membrana extracorpórea en pacientes  
25 pediátricos. Comunicación de los 3 primeros casos tratados. **Revista Médica do**  
26 **Chile**, v. 133, p. 1065-1070, 2005.
- 27
- 28 KHAN, N. U. et al. Case report - Extracorporeal membrane oxygenator as a bridge  
29 to successful surgical repair of bronchopleural fistula following bilateral sequential  
30 lung transplantation: a case report and review of literature. **Journal of**  
31 **Cardiothoracic Surgery**, v. 2, n. 28, p. 1-6, 2007.

- 1 KITANO, Y. et al. Evaluation of an extracorporeal membrane oxygenation system  
2 using a nonporous membrane oxygenator and a new method for heparin coating.  
3 **Journal of Pediatric Surgery**. v. 32, n. 5. p. 691-697. 1997.  
4
- 5 KOPP, R.; DEMBINSKI, R.; KUHLEN, R. Role of extracorporeal lung assist in the  
6 treatment of acute respiratory failure. **Minerva Anestesiologica**. v. 72, n. 6. p.  
7 587-595. 2006.  
8
- 9 KOSTER, A. et al. Successful Use of Bivalirudin as Anticoagulant for ECMO in a  
10 Patient with Acute HIT. **Ann Thorac. Surg.**, v.83, p. 1865-1867, 2007.  
11
- 12 KRAMER, J. W.; HOFFMANN, W. E. **Clinical Enzymology**. In: KANEKO, J. J.;  
13 HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (eds) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*.  
14 5<sup>a</sup> ed. San Diego: Academic Press, 12: 303-325 p. 1997.  
15
- 16 KURUNDKAR, A. et al. ECMO-related Systemic Inflammatory Response is  
17 Associated with Enterocyte Injury and Increased Circulating Bacterial Products.  
18 **Journal of Investigative Medicine**, v. 57, n. 1, p. 258-270, 2009.  
19
- 20 LEWANDOWSKI, K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute  
21 respiratory failure. **Critical Care**. v. 4, n. 3. p.156-168. 2000.  
22
- 23 LIEBOLD, A. et al. Pumpless extracorporeal lung assist – experience with the first  
24 20 cases. **European Journal Cardiothoracic Surgery**. v. 17. n. 5. p. 608-613,  
25 2000.  
26
- 27 LIEBOLD, A. et al. Pumpless extracorporeal lung assist using an arterio-venous  
28 shunt: applications and limitations. **Minerva Anestesiologica**. v. 68, n. 5. p. 387-  
29 391, 2002.  
30

- 1 LIN, C. et al. Classification Is Predictive Of Short-Term Prognosis In Critically Ill  
2 Patients With Acute Renal Failure Supported By Extracorporeal Membrane  
3 Oxygenation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, p. 2867-2873, 2006.  
4
- 5 LINTON, R. et al. A new technique for measuring cardiac output and shunt fraction  
6 during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. **Perfusion**, v. 13, p.  
7 43-47, 1998.  
8
- 9 MARTINEZ-PÉLLU, A. E. et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during  
10 cardiopulmonary bypass : role of type of flow and protective effect of selective  
11 digestive descontamination. **Intensive Care Med.**, v. 23, p. 1051-1057, 1997.  
12
- 13 MEDWAY, W.; PRIER, J.E.; WILKINSON, J. S. **Patologia Clínica Veterinária**.  
14 México: Union Tipográfica Editorial Hispano-Americano, 1973. 532 p.  
15
- 16 MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de Laboratório Veterinária –**  
17 **Interpretação e Diagnóstico**. São Paulo: Editora Roca, 1995. 308 p.  
18
- 19 MEYER, M. D.; JESSEN, E. M. **Extracorporeal life Support**. Texas: Lands  
20 Biosciense, 2001.142 p.  
21
- 22 MOSCARDINI, A. C. et al. Oxigenação extracorpórea por membrana e alterações  
23 hematológicas em estudo experimental. **Revista Brasileira de Hematologia e**  
24 **Hemoterapia**, v. 24, n. 2, p. 97-104, 2002.  
25
- 26 MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica: Princípio e Interpretação**. Porto Alegre: Ed.  
27 Médica Missou, 2000, p. 234-246.  
28
- 29 MUELLENBACH, R. M. et al. Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral  
30 part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with

- 1 ARDS refractory to standard care. **European Journal of Anaesthesiology**. v. 25,  
2 n. 11. p.897-904. 2008.
- 3
- 4 MULHOLLAND, J. W. Cardiopulmonary Bypass. **Surgery (Oxford)**, v. 25, n. 5, p.  
5 217-219, 2007.
- 6
- 7 NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2<sup>a</sup> ed.  
8 Ed. Guanabara Koogan S.A., São Paulo, 1992, 1084 p.
- 9
- 10 NIELSEN, J.C. et al. ECMO para Pneumonite após Palição do Tipo Glenn.  
11 **Perfusion**, v. 17, p. 457-458, 2002.
- 12
- 13 OLIVEIRA, S. T.; Alterações de Compostos Nitrogenados Não-Proteicos em Cães  
14 e Gatos: [http://www6.ufrgs.br/bioquímica/posgrad/TMAD/alterações\\_nnp.pdf](http://www6.ufrgs.br/bioquímica/posgrad/TMAD/alterações_nnp.pdf).  
15 Acesso em: 27 ago. 2007, 22:30.
- 16
- 17 PEEK, G. J. et al. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal  
18 membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. **BMC Health Services**  
19 **Research**, v. 6, n.163, p. 1-13, 2006.
- 20
- 21 PERALTA, R. et al. Oxigenação com Membranas Extracorpóreas e Remoção de  
22 CO<sub>2</sub> em um adulto após afogamento. **Revista Latinoamericana de Tecnologia**  
23 **Extracorpórea**. v.12. n. 3. p. 200-230, 2005.
- 24
- 25 PIRES, D. P. L.; AFONSO, J. C.; CHAVES, F. A. B. **A termometria nos séculos**  
26 **XIX e XX. Rev. Brás. Ens. Fis.**, v. 28, n. 1, p. 101-114, 2006.
- 27
- 28 PONTES, L. A. E. **Bioquímica sérica do porco monteiro (*sus scrofa*) no**  
29 **Pantanal do Rio Negro, MS**. Campos dos Goytacazes: Universidade Estadual do  
30 Norte Fluminense Darcy Ribeiro, 2005. 25 p.

- 1 POTTS, W. J. et al. An experimental study of respiration maintained by  
2 homologous lungs. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 38, n. 2. p. 281-285, 1951.  
3
- 4 RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. **Fisiologia Animal: Mecanismos e**  
5 **Adaptações**, 4<sup>a</sup> ed. Ed. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 2000, 729 p.  
6
- 7 RASHKIND, W. J. et al. Evaluation of a disposable, plastic, low volume, pumpless  
8 oxygenator as a lung substitute. **The Journal of Pediatrics**. v. 66, n. 1. p. 94 –  
9 102. 1965.  
10
- 11 REBAR, A. H. et al. **Guia de Hematologia para cães e gatos**. São Paulo: Editora  
12 Roca, 2003. 291 p.  
13
- 14 RIDDINGTON, D. W. et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and  
15 systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. **Jama**, v.  
16 275, p. 1107-1112, 1996.  
17
- 18 RODRIGUES, R. **Enzimas de uso na clínica veterinária;**  
19 [http://www6.ufrgs.br/bioquímica/posgrad/BTA/enzimas\\_vet.pdf](http://www6.ufrgs.br/bioquímica/posgrad/BTA/enzimas_vet.pdf), página mantida  
20 pela UFRGS. Acesso em: 25 mai. 2005, 14:00.  
21
- 22 SIHOE, A. D. L. et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis in Extremis : The Case for  
23 Aggressive Whole Lung Lavage with Extracorporeal Membrane Oxygenation  
24 Support. **Heart, Lung and Circulation**, v. 17, p. 62-79, 2008.  
25
- 26 SIMÕES, A. L. B.; MARTINO, M. M. F. Variabilidade Circadiana da Temperatura  
27 Oral, Timpânica e Axilar em Adultos Hospitalizados. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v.  
28 41, n.3, p. 485-491, 2007.  
29
- 30 SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. **Fundamentos da Circulação Extracorpórea**. Rio  
31 de Janeiro: Centro Editorial Alfa, 2006a. 809 p.

- 1 SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Perfusão Pediátrica. **Perfusion Line, Boletim**  
2 **Informativo - Centro De Estudos Alfa Rio**, v. 4, n. 8, p. 5-6, 2006b.
- 3
- 4 SWANIKER, F. et al. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients  
5 with respiratory failure. **Journal of Pediatric Surgery**. v. 35, n. 2. p. 197-202.  
6 2000.
- 7
- 8 SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de  
9 Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 1996, 856 p.
- 10
- 11 TAMESUE, K. et al. An Experimental Study On Pumpless Extracorporeal  
12 Membrane Oxigenation (Ecmo) Support in a Canine Model. **Acta Medica**  
13 **Okayama**, v. 60, n. 3, p. 167-172, 2006.
- 14
- 15 TAOKA, M. et al. Child with fulminant myocarditis survived by ECMO support –  
16 report of a child case. **Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 13, n. 1. p. 60-64,  
17 2007.
- 18
- 19 TAYLOR, K. M. The sistemic inflammatory response syndrome after cardiac  
20 operations. **Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 61, p. 1607-1608, 1996 (editorial).
- 21
- 22 THAKAR, D. R.; SINHA, A. C.; WENKER, O. C. Concepts Of Neonatal ECMO.  
23 **The Internet Journal of Anesthesiology**, v. 5, n. 3, 2001. Disponível  
24 em:[http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol5n3/ecmo.x](http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol5n3/ecmo.xml)  
25 ml. Acesso em: 18 jan. 2008, 22:00.
- 26
- 27 THAKAR, D. R.; SINHA, A. C.; WENKER, O. C. Conceitos sobre ECMO Neonatal.  
28 **Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorporea**, v. 9, n. 1, 2002.  
29 Disponível em: <http://perflin.com/revista/volume9/v9n1/v9n1-01.html>. Acesso em:  
30 18 jan. 2008, 22:25.

- 1 TURNWALD, W. T. **Small Animal Diagnosis by Laboratory Methods**. 3<sup>a</sup> ed.,  
2 Philadelphia, Ed. W.B. Saunders Company, 1999. 395 p.  
3
- 4 VORST, M. M. J. et al. Evaluation of furosemide regimens in neonates treated with  
5 extracorporeal membrane oxygenation. **Critical Care**, v. 10, n. 6, p. 1-8, 2006.  
6
- 7 WAGNER, K. et al. Clinical and Psychosocial Follow-Up Study of Children Treated  
8 with Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Ann Thorac. Surg.**, v. 84, p. 1349-  
9 1356, 2007.  
10
- 11 WALKER, G.; LIDDELL, M.; DAVIS, C. Extracorporeal Life Support – State of the  
12 Art. **Paediatric Respiratory Reviews**, v.4, p. 147-152, 2003.  
13
- 14 WALLACH, J. **Interpretação de Exames de Laboratório**. 6<sup>a</sup> ed., Ed. Medsi, Rio  
15 de Janeiro, 1999, 1098 p.  
16
- 17 WEBER, T. R. et al. Prognostic determinants in extracorporeal membrane  
18 oxygenation for respiratory failure in newborns. **The Annals of Thoracic Surgery**,  
19 v. 50, p. 720-723, 1990.  
20
- 21 WILLARD, M.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. Diagnostico Clinico Patológico  
22 Practico en los Animals Pequeños. Buenos Aires: Ed. Intermédica, 1993  
23
- 24 WITHERSPOON, K. A. ECMO for resuscitation of na infant immediately post-op  
25 VSD closure and RVOT repair: A case report of possible malignant hyperthermia.  
26 **Surgery**, v. 25, n. 5, p. 217-219, 2007.  
27
- 28 YAMAMOTO, T. et al. Transient Leukocytopenia Associated with a Steep Surge of  
29 Pro-inflammatory Citokines in a Patient with Severe Cardiogenic Pulmonary  
30 Edema. **Internalmedicine**, p. 1153-1155, 2006.



1 ZIMMERMANN M. et al. From Baghdad to Germany: use of a new pumpless  
2 extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. **ASAIO J.**, v.  
3 53, n. 3. p. 4 – 6. 2006.

4

5

6