

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO**

FELIPP DA SILVEIRA FERREIRA

**OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO) EM
CÃES: ESTUDO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, TEMPERATURA
CORPORAL, ANÁLISE BIOQUÍMICA E ELETROCARDIOGRÁFICA**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ
FEVEREIRO 2009**

FELIPP DA SILVEIRA FERREIRA

**OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO) EM CÃES:
ESTUDO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, TEMPERATURA CORPORAL,
ANÁLISE BIOQUÍMICA E ELETROCARDIOGRÁFICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Baptista de Carvalho

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ
FEVEREIRO 2008**

FELIPP DA SILVEIRA FERREIRA

**OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA POR MEMBRANA (ECMO) EM CÃES:
ESTUDO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, TEMPERATURA CORPORAL,
ANÁLISE BIOQUÍMICA E ELETROCARDIOGRÁFICA**

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

Aprovada em 10 de fevereiro de 2009.

Dra. Bianca Ederli Brandt (DSc. Produção Animal) – Veterinária Saúde Animal

Prof. André Lacerda de Abreu Oliveira (DSc. Ciências) – UENF

Prof. Antônio Peixoto Albernaz (DSc. Produção Animal) – UENF

Prof. Cláudio Baptista de Carvalho (DSc. Clínica Médica) – UENF
(Orientador)

Dedico este trabalho àqueles que acreditam que a ousadia e o erro são caminhos para as grandes realizações.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Baptista de Carvalho pela orientação nesta dissertação e em todos os projetos paralelos desenvolvidos durante o Mestrado. Ao amigo Cláudio Baptista de Carvalho agradeço pelos conselhos e exemplos de caráter e sensibilidade;

Ao Prof. Dr. André Lacerda, pela co-orientação, confiança no trabalho desenvolvido e constante abertura às novas pesquisas;

Ao amigo Dr. Carlos Mucha, pelas oportunidades, ensinamentos e credibilidade no meu trabalho em Cardiologia Veterinária;

Aos amigos de Mestrado que tornam a rotina clínica um prazeroso exercício;

Ao Laboratório Pedra Verde, pela disponibilização do espaço físico e do equipamento espectrofotométrico;

Ao amigo Josias Alves, biólogo e técnico do laboratório de Patologia Clínica do HVET/UENF, que colaborou de forma significativa no processamento e interpretação das variáveis bioquímicas.

“Acreditar na medicina seria a suprema loucura se não acreditar nela não fosse uma maior ainda, pois desse acumular de erros, com o tempo, resultaram algumas verdades.”

(Marcel Proust)

RESUMO

A oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) é uma técnica de suporte cardiopulmonar prolongado, que objetiva auxiliar os pulmões e/ou o coração quando estes apresentam processos de falência não responsiva aos tratamentos convencionais não-invasivos. Esta técnica, por não tratar-se de um procedimento fisiológico, representa um grande desafio para a medicina, que vem buscando seu aperfeiçoamento a fim de tornar a ECMO um procedimento mais seguro. Desta forma, procedeu-se esta pesquisa objetivando-se avaliar o comportamento das variáveis bioquímicas (CK, CKMB, LDH e Glicose), eletrocardiográficas (frequência cardíaca, Intervalo PR, intervalo QT e onda T), pressão arterial média (PAM) e temperatura corporal de uma série de cães submetidos à ECMO por um período de três horas. Para tal, foram empregados dez cães sem raça definida, de diferentes idades, peso e sexo. Sob manutenção anestésica, ventilação controlada, PEEP de 10mmHG e FiO₂ de 21%, os animais foram submetidos à ECMO por canulação femoral (artéria e veia), em um desvio caracterizado como artério-venoso (AV). Uma vez estabelecida a oxigenação por membrana extracorpórea, as variáveis foram mensuradas e avaliadas a cada trinta minutos, durante um período ininterrupto de três horas. Os dados coletados foram tabulados e analisados estatisticamente com os testes de ANOVA, Tukey e Correlação de Pearson, todos com $\alpha=5\%$. Os resultados apontaram um aumento sérico da CK, CKMB e LDH, caracterizando uma lesão muscular ao longo do procedimento. Também se pôde observar uma queda transitória da pressão arterial média, seguida por uma resposta fisiológica da frequência cardíaca, aumentando momentaneamente o número de batimentos por minuto (bpm), além de uma hipotermia. Os resultados apresentados indicam que a ECMO induziu uma resposta fisiológica orgânica semelhante àquela causada por um choque hipovolêmico, sobretudo com uma ativação simpática demarcada. O estresse fisiológico foi, ainda, o responsável pelo aumento sérico, transitório, da glicose. Conclui-se que a ECMO é uma técnica viável de suporte ventilatório prolongado, mas que necessita de algumas adaptações para uso clínico em cães.

Palavras-chave: ECMO, cães, bioquímica sérica, eletrocardiograma, temperatura corporal, pressão arterial média, fisiologia.

ABSTRACT

The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a prolonged cardiopulmonary support technique, which aims to help the lungs and the heart when are under not responsive conventional non-invasive treatments. This technique is not a physiological procedure, in this way represents a major challenge for medicine, which is seeking to improve to make an ECMO a safer procedure. Thus, this research was carried out to determine the behavior of biochemical variables (CK, CKMB, LDH and glucose), ECG (heart rate, PR interval, QT interval and T wave), mean arterial pressure (MAP) and temperature body in a series of dogs undergoing ECMO for a period of three hours. To this end, employees were ten mongrel dogs, of different ages, weight and sex. Under maintenance anesthesia, controlled ventilation, PEEP at 10mmHg and FiO₂ at 21%, the animals were subjected to femoral cannulation for ECMO (artery and vein), by the arterial-venous (AV) deviation. Once the extracorporeal membrane oxygenation for the variables were measured and evaluated every thirty minutes for an uninterrupted period of three hours. The data collected were tabulated and statistically analyzed with ANOVA, Tukey and Pearson correlation tests, all with $\alpha=5\%$. The results pointed to an increase of serum CK, CKMB and LDH, featuring a muscle injury during the procedure. Could also be observed a transient drop in mean arterial pressure, followed by a physiological response of the heart, momentarily increasing the number of beats per minute (bpm), a hypothermia. The results presented indicate that ECMO induced a physiological response similar to that caused by hypovolemic shock, especially with a sympathetic activation demarcated. The physiological stress was also responsible for the increased serum, transition from glucose. We conclude that ECMO is a viable technique for prolonged ventilatory support, but it needs some adjustments for clinical use in dogs.

Key-words: ECMO, dogs, serum biochemistry, electrocardiography, body temperature, mean arterial pressure, physiology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Introdução a ECMO.....	11
1.2. Justificativa.....	12
1.3. Objetivos.....	12
1.3.1. Objetivos Gerais.....	12
1.3.2. Objetivos Específicos.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1. Histórico.....	14
2.2. Definição e aplicações.....	21
2.3. Dados estatísticos sobre a ECMO.....	22
2.4. Técnicas de ECMO (Tipos de “Bypass” utilizados).....	23
2.5. Principais complicações desencadeadas pela ECMO.....	25
2.6. Revisão das variáveis monitoradas.....	27
2.7. Hipótese.....	30
3. MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1. Local.....	31
3.2. Animais.....	31
3.3. Protocolo Anestésico.....	32
3.4. Ensaio de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO).....	32
3.5. Coleta de sangue para avaliação bioquímica.....	33
3.6. Realização dos traçados eletrocardiográficos.....	33
3.7. Aferição da pressão arterial média invasiva.....	34
3.8. Aferição da temperatura corporal.....	34
3.9. Eutanásia e avaliação histopatológica.....	34
3.10. Comitê de Ética para uso de Animais.....	35
3.11. Análise estatística e interpretação dos dados.....	35
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1. Tempo de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).....	36
4.2. Pressão arterial média invasiva (PAM).....	37

4.3. Eletrocardiograma.....	41
4.3.1. Freqüência cardíaca.....	41
4.3.2. Intervalos PR e QT.....	43
4.3.3. Onda T.....	45
4.4. Temperatura Corporal.....	46
4.5. Análise bioquímica.....	49
4.5.1. Lactato desidrogenase (LDH).....	49
4.5.2. Creatino quinase (CK).....	51
4.5.3. Creatino quinase MB (CKMB).....	52
4.5.4. Relação CK <i>versus</i> CKMB.....	54
4.5.5. Onda T <i>versus</i> freqüência cardíaca, pressão arterial média e CKMB.....	56
4.5.6. Glicose sérica.....	58
4.6. Pressão arterial média <i>versus</i> CK, CKMB, LDH, Temperatura corporal.....	60
5. CONCLUSÕES.....	63
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
7. ANEXO - Resumo da ativação dos mecanismos fisiológicos de compensação observados durante a ECMO.....	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO A ECMO

As técnicas de suporte mecânico das funções cardiorrespiratórias recebem diversas denominações. O uso da máquina coração-pulmão nos centros cirúrgicos no modo veno-arterial para prover suporte cardiopulmonar total para a realização dos procedimentos de cirurgia cardiovascular corresponde ao *bypass* ou desvio cardiopulmonar ou, simplesmente, circulação extracorpórea. Quando a circulação extracorpórea é usada com canulação extratorácica para propiciar suporte ventilatório prolongado mediante o emprego de oxigenadores de membranas, a técnica é denominada ECMO, sigla derivada de “extracorporeal membrane oxygenation”, conhecida em língua portuguesa como “oxigenação por membranas extracorpóreas”.

Esses termos servem para designar as trocas gasosas (oxigenação do sangue e eliminação do dióxido de carbono – “hematose”) processadas em um oxigenador de membranas. Outra aplicação dessa mesma tecnologia, consiste em prover assistência circulatória e, em certos casos, assistência dupla, ventilatória e circulatória, tornando-se um mecanismo capaz de oferecer suporte às funções vitais do organismo. Por essa razão, há um grupo de pesquisadores que propõe a sigla ECLS para designar a técnica, por ser mais

representativa do uso, significando “extracorporeal life support”, ou seja, suporte vital extracorpóreo (SOUZA e ELIAS, 2006a).

1.2 JUSTIFICATIVA

A circulação extracorpórea é um procedimento não fisiológico. Em todos os pacientes submetidos à circulação extracorpórea, principalmente os pacientes pediátricos, os efeitos da hipotermia, da distribuição irregular do fluxo sanguíneo aos tecidos, da hemodiluição, dos desvios do equilíbrio ácido-base, das microembolias e da resposta inflamatória sistêmica do organismo continuam representando um desafio de grandes proporções (SOUZA e ELIAS, 2006b).

Durante os últimos anos, refinamentos nas técnicas e na tecnologia, juntamente com alterações nos critérios de seleção contribuíram para melhorar as margens de sobrevida (THAKAR *et al.*, 2001; THAKAR *et al.*, 2002).

Desta forma, justifica-se, portanto, a realização de uma pesquisa com a finalidade de contribuir ao relevante estudo da Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) em cães, fornecendo mais informações acerca de variáveis estudadas, a fim de estabelecer os parâmetros e tornar o procedimento mais seguro, reduzindo a incidência das complicações relativas ao procedimento, aumentando a sobrevida dos animais e, por extensão, dos humanos submetidos à ECMO.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Gerais

- Realizar o acompanhamento e avaliação de cães submetidos à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e reduzir as possíveis complicações relacionadas ao procedimento;

- Contribuir para que a ECMO possa ser utilizada com mais segurança em animais.

1.3.2 Específicos

- Estudar as possíveis alterações em cães submetidos à ECMO, observadas nos itens a seguir elencados:
 - Parâmetros hematológicos dos cães submetidos à ECMO;
 - Parâmetros bioquímicos dos cães submetidos à ECMO: LDH, CK-Total, CK-MB e Glicose;
 - Parâmetros eletrocardiográficos dos cães submetidos à ECMO: frequência cardíaca, intervalos PR e QT (velocidade) e onda T;
 - Pressão arterial média (PAM) dos cães submetidos à ECMO;
 - Temperatura corporal dos cães submetidos à ECMO.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

2.1.1 De Harvey ao casal Gibbon

A história da circulação extracorpórea remonta ao passado, confundindo-se com a descrição da circulação do sangue por William Harvey, em sua publicação de 1628 intitulada “*De Motu Cordis*” (SOUZA e ELIAS, 2006a). Esta observação é considerada a maior descoberta médica do último milênio, pelo alcance de suas repercussões na fisiologia, na criação da Cardiologia e, também, em todas as outras áreas da medicina. Essa importância decorre de ser a circulação a condição primária para que células, funcionalmente diferentes, se agrupassem em um organismo, a própria base cuja evolução permitiu criar seres superiores (GOTTSCHELL, 1999).

Acredita-se que a idéia de “circulação” já existisse antes de Harvey, já que os italianos Servetus, Columbus e Cesalpinus, entre 1553 e 1571, descreveram a circulação pulmonar, talvez sem saberem que já era conhecida pelos árabes por intermédio de Ibn an-Nafis no século XIII. Servetus acabou destinado à fogueira por suas idéias, consideradas heréticas para o líder da religião calvinista, João Calvino. Cesalpinus constatou em experiências com

animais que as veias murchavam no lado distal de uma ligadura e foi o primeiro a empregar o termo *circulação*, tendo vislumbrado claramente, em 1571, no seu *Questiones Peripateticae*, a circulação sangüínea sistêmica, descrevendo de modo correto o seu caminho, sem, porém, apresentar qualquer prova de como isso se fazia. Harvey conhecia essas idéias e, além disso, impressionou-se com a descoberta das valvas venosas realizado por Hieronymus Fabricius ab Aquapendente, deduzindo que deveriam ter a função de direcionar continuamente o fluxo sangüíneo para o ventrículo direito. Em 1628, após anos de observação, experimentação, reflexão e pensamento lógico, William Harvey publicou seu *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (GOTTSCHALL, 1999).

A partir de 1660, alguns fisiologistas de Oxford, como Boyle, Hooke, e Lower, descreveram algumas experiências fundamentais à compreensão da fisiologia respiratória. Até aquela época, a troca de substâncias entre o sangue e o ar era apenas uma noção especulativa. No início do século XIX, 175 anos após a descrição da circulação, Lavoisier desenvolveu seus estudos sobre a respiração, concluindo que esta era análoga à combustão e os seus produtos finais eram o dióxido de carbono e a água (GOTTSCHALL, 1999; SOUZA e ELIAS, 2006a).

A partir de 1934, o casal Gibbon (John e Mary), lançou um projeto que visava substituir as funções cardiorrespiratórias de um animal, através do desenvolvimento de um circuito de circulação extracorpórea, segundo relata a própria Mary Gibbon em suas “Memórias”, citadas por SOUZA e ELIAS (2006a):

“Os muitos anos de trabalho... podem ser divididos em três etapas. A primeira... em um laboratório, onde John e eu, trabalhando sem nenhum colaborador, tentamos descobrir se uma aparelhagem de circulação extracorpórea poderia ser desenvolvida, capaz de substituir as funções cardiorrespiratórias de um animal, enquanto o sangue era desviado da circulação normal. A segunda etapa do trabalho... a Segunda Guerra Mundial a interrompeu. A maior ênfase,

nessa fase, foi dada a fazer sobreviver os animais, após períodos de oclusão da artéria pulmonar, enquanto as funções cardiorrespiratórias eram desempenhadas pela máquina coração-pulmão. O terceiro estágio do trabalho foi desenvolvido... desde 1946 até a data da operação que obteve êxito. Esta etapa consistiu, em idealizar novos e melhores métodos para oxigenar o sangue e aperfeiçoar a máquina, com o objetivo de usá-la em seres humanos. Até então os experimentos eram feitos com gatos, justamente porque o oxigenador não tinha capacidade para suprir as necessidades de qualquer outro animal de maior porte. Nossa técnica gradualmente melhorou e, em consequência, melhorou a sobrevivência dos animais. Após vários modelos e tamanhos de oxigenadores... chegamos finalmente ao oxigenador de telas, que era capaz de suprir todas as necessidades dos animais”.

2.1.2 Evolução dos Oxigenadores de Membrana

As primeiras tentativas de oxigenar o sangue fora do organismo ocorreram no século XIX, objetivando perfundir determinados órgãos, isolados dos animais. Após as publicações de Gibbon, vários pesquisadores se lançaram à construção de oxigenadores. Porém, a oxigenação e a remoção de dióxido de carbono de quatro a cinco litros de sangue por minuto, para infusão contínua no sistema arterial de um paciente adulto, representavam um enorme desafio a ser vencido (SOUZA e ELIAS, 2006a).

Os estudos para a oxigenação artificial através do contato direto do gás com o sangue esbarravam na formação de bolhas e espuma, de difícil remoção. Alguns investigadores buscaram membranas permeáveis aos gases, para fazer a separação física entre o sangue e o gás, interpondo-as nos oxigenadores, o que promovia menor destruição de hemácias, leucócitos e plaquetas, além de menor desnaturação de gorduras e proteínas.

Inicialmente, eram necessários de 3 a 6m² de membranas para a troca gasosa adequada. Kolobow, em 1965, usou uma configuração em seu oxigenador em que longas tiras de silicone eram sustentadas por um envelope

com espaçadores que impediam o colapso das membranas. O sangue fluía no interior das tiras e o oxigênio circulava na direção do eixo central que sustenta a bobina de membranas. Este funcionava adequadamente por longos períodos de tempo e foi adotado para procedimentos de assistência ventilatória e circulatória. Seu oxigenador foi desenvolvido e aperfeiçoado. O desenvolvimento da tecnologia para a produção de membranas expandidas e capilares favoreceu o surgimento da geração atual daqueles oxigenadores (SOUZA e ELIAS, 2006a).

2.1.3 Primeira Circulação Extracorpórea (CEC) com sucesso no mundo

A partir desta descrição, pode-se observar que a circulação extracorpórea (CEC), como método de suporte em cirurgia cardíaca é, sob o ponto de vista histórico, relativamente recente. A data de 6 de Maio de 1953 representa um importante marco nessa tecnologia (THAKAR *et al.*, 2001; THAKAR *et al.*, 2002). Naquela data, uma jovem de 18 anos chamada Cecília Bavolek, portadora de uma comunicação interatrial (CIA), entrou para a história como a primeira paciente operada com sucesso, utilizando-se um sistema coração-pulmão artificial para conseguir acesso ao interior do coração. John e Mary Gibbon, após longo período de pesquisas e experiências, construíram um sistema de respiração e circulação artificiais, capaz de suprir, temporariamente, todas as necessidades metabólicas de um ser humano (GIBBON, 1954; GIBBON, 1970; MULHOLLAND, 2007).

Algumas tentativas de uso clínico destes sistemas foram feitas antes de Gibbon, contudo sem sucesso: na Itália, em 1951, para a remoção de um tumor de mediastino (DOGLIOTTI e CONSTANTINI, 1951); ainda no mesmo ano, foram realizadas cirurgias em duas crianças com CEC, na Universidade de Minnesota, nos Estados Unidos da América (EUA), usando um oxigenador de discos. A primeira criança, com seis anos de idade, faleceu em virtude da complexidade da cardiopatia; ao invés de uma comunicação interatrial esperada, havia um defeito septal atrioventricular. A segunda criança,

portadora de comunicação interatrial simples, faleceu em consequência de embolia aérea, por esvaziamento do reservatório arterial do oxigenador. Outro paciente fora relatado em 1952 na mesma Universidade, porém, faleceu em consequência de dificuldades com o procedimento cirúrgico (DENNIS *et al.*, 1951).

2.1.4 Primeira Circulação Extracorpórea (CEC) com sucesso no Brasil

No Brasil, os procedimentos foram realizados inicialmente em cães, como séries experimentais de desvio direito da circulação, usando o pulmão autólogo para oxigenação (GOMES *et al.*, 2005). Dessa maneira, Felipozzi e colaboradores verificaram a possibilidade de intervir sob visão direta em estenose da valva pulmonar e infundibular na ausência de defeitos septais. O primeiro paciente humano, um menino de 3 anos de idade, com diagnóstico de estenose valvar pulmonar, foi operado em 15 de outubro de 1955, com a realização de comissurotomia da valva pulmonar (D'OLIVEIRA *et al.*, 1957).

Em novembro de 1955, operaram uma criança de 1 ano e 3 meses com tetralogia de Fallot, em crises de anóxia repetitivas. A técnica utilizada foi a perfusão contínua com sangue arterializado homólogo. A cirurgia transcorreu sem complicações, mas no 39º dia pós-operatório o paciente apresentou atelectasia pulmonar, falecendo em insuficiência respiratória (GOMES *et al.*, 2005).

A seguir, foi projetado um modelo de oxigenador de discos chamado Craaford-Senning. Ao ser testado na cirurgia experimental, demonstrava capacidade de manter adequadas perfusões tissulares e valores normais do equilíbrio ácido-base, entretanto, apresentava níveis de hemólise elevados em CEC acima de 30 minutos. Este fator conduziu às pesquisas de outros modelos (GOMES *et al.*, 2005). Dentre eles, destacam-se; 1º oxigenador de bolhas tipo DeWall, com o qual foram operados 50 cães, com acidentes embólicos em 18, devido ao silicone antiespuma da câmara desborbulhadora; e 2º o oxigenador com discos rotatórios, montado com bombas tipo roletes, que permitia

adequada transferência de oxigênio por minuto. Este último mantinha adequado equilíbrio ácido-base e as taxas de hemólise ficavam em níveis subclínicos, em perfusões de até 2 horas de duração. Este modelo, testado durante quatro meses em 80 cães e acompanhado com rigoroso controle laboratorial, ofereceu segurança para o seu emprego em clínica (GOMES *et al.*, 2005).

Em 12 de novembro de 1956, foi realizada a primeira CEC, utilizando este equipamento, para a correção de comunicação interatrial (CIA) em uma criança de 8 anos de idade, com sucesso (FELIPOZZI *et al.*, 1956; COSTA, 1998).

Em 1957, em pleno desenvolvimento dos equipamentos de CEC, iniciaram-se as cirurgias cardíacas de forma rotineira, com correções de Tetralogia de Fallot com acesso intracardíaco; correções de formas parciais de canal atrioventricular; estenoses aórticas congênitas e outras (GOMES *et al.*, 2005).

Entretanto, vários fatores limitavam a expansão da programação cirúrgica com uso de CEC a dois ou no máximo três pacientes semanais.

Era utilizado sangue colhido em heparina no dia da cirurgia ou no máximo de véspera, exigindo uma organização de grande número de doadores. As dosagens de gases sangüíneos e eletrólitos eram ainda realizadas por métodos laboratoriais trabalhosos. Ademais, os hospitais não dispunham de UTIs, possuíam equipamento limitado e os elementos da equipe cirúrgica tinham que se desdobrar na cobertura dos pós-operatórios.

Com a experiência dos dois primeiros anos de CEC e melhores controles dos desvios bioquímicos, passou a ser usado sangue colhido em solução ACDP e parcialmente diluído com plasma e soro (PALADINO *et al.*, 1958). Nessa fase, o conjunto coração-pulmão artificial foi substituído por novo modelo evolutivo, com colaboração do Dr. José dos Santos Perfeito e do engenheiro eletrônico Carlos Manoel Bandeira de Melo (GOMES *et al.*, 2005).

2.1.5 Variável da CEC para suporte respiratório prolongado

Embora numerosas tentativas de usar a circulação extracorpórea fora do ambiente da sala de operações, com a finalidade de prover assistência respiratória tenham ocorrido desde os anos sessenta, coube a Don Hill, em 1972, a primazia de obter sucesso com o método em um paciente adulto (MATHEIS, 2003).

Segundo SOUZA e ELIAS (2006a), em 1976 o método foi usado pioneiramente no tratamento da insuficiência respiratória neonatal, após numerosas tentativas sem êxito realizadas durante a década anterior. De acordo com o autor, Rashkind e colaboradores, em 1965, usaram um shunt arteriovenoso e um oxigenador de baixa resistência para sustentar um neonato em fase terminal de insuficiência respiratória. Outros pesquisadores procuraram obter o mesmo resultado com diversos métodos, porém, coube a Bartlett, em 1973, o primeiro sucesso com o suporte neonatal para tratamento da insuficiência respiratória avançada em neonatos.

Bartlett tornou-se o grande propulsor dessa tecnologia; sendo o principal responsável pelo desenvolvimento e aperfeiçoamento do método, além do treinamento de numerosos profissionais que criaram outras unidades para a aplicação das técnicas de ECMO/ECLS, tanto em crianças quanto em pacientes adultos. Bartlett também é o idealizador, fundador e mentor da Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), que congrega todos os profissionais e os serviços que se dedicam à realização dos procedimentos de ECMO/ECLS e mantém um registro atualizado das indicações e dos resultados obtidos (ZWISCHENBERGER, 2000).

Para SOUZA e ELIAS (2006a), a tecnologia extracorpórea constitui um indiscutível exemplo da convergência da bioengenharia, da fisiologia e da farmacologia. O desenvolvimento da CEC permitiu a correção das lesões cardiovasculares e, ao longo do tempo teve suas aplicações estendidas à realização de uma variedade de procedimentos cirúrgicos sobre diversos

órgãos ou sistemas, tais como aneurismas intracranianos, tumores renais e da traquéia, perfusão para quimioterapia regional, dentre outros.

O sucesso alcançado nos centros cirúrgicos permitiu a migração da CEC para diversos setores dos hospitais, como as unidades de terapia intensiva. Desde os anos sessenta surgiu a idéia de utilizar a circulação extracorpórea para prover assistência respiratória mecânica extracorpórea, com o objetivo de assegurar a realização das trocas gasosas e, ao mesmo tempo, oferecer “repouso” aos pulmões, para permitir a recuperação das alterações produzidas por uma variedade de processos patológicos.

O suporte da ventilação por uma modalidade de circulação extracorpórea não é um procedimento simples e requer o trabalho cooperativo de uma grande equipe multidisciplinar. Seus resultados confirmam a grande importância das técnicas de ventilação extracorpórea com a utilização dos oxigenadores de membranas. Nas últimas décadas, novas modalidades de suporte vital extracorpóreo tornaram-se bem padronizadas e estabelecidas. O progresso tecnológico permitiu que pulmões comprometidos por diversas patologias recebessem suporte extracorpóreo por períodos prolongados, seja em neonatos, crianças ou adultos (SOUZA e ELIAS, 2006a).

2.2 DEFINIÇÃO E APLICAÇÕES

A oxigenação extracorpórea por membrana é uma técnica de suporte cardiopulmonar prolongado, com o objetivo de auxiliar o pulmão e/ou o coração, na maioria das vezes de neonatos e crianças, quando estes apresentam processos de falência não responsiva aos tratamentos convencionais não-invasivos (BARTLETT *et al.*, 1974; WEBER *et al.*, 1990; THAKAR *et al.*, 2001; THAKAR *et al.*, 2002; MOSCARDINI *et al.*, 2002; LIN *et al.*, 2006; PEEK *et al.*, 2006; TAMESUE *et al.*, 2006; KAHN *et al.*, 2007).

A assistência respiratória extracorpórea prolongada pode ser aplicada a um grupo específico de pacientes em que a insuficiência respiratória é causada por uma enfermidade potencialmente reversível (SOUZA e ELIAS, 2006a).

A ECMO é recomendada para pacientes com a respiração prejudicada de forma aguda, não respondendo a terapias convencionais. É também efetiva para o tratamento de pacientes com disfunção miocárdica severa e reversiva, como cardiomiopatias ou choque cardiogênico pós-operatório (LIN *et al.*, 2006; PEEK *et al.*, 2006).

Em recém-nascidos, a técnica é empregada em vários casos, tais como na Síndrome da Aspiração do Mecônio, hérnias diafragmáticas congênitas, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e pneumonias e sepses (VORST *et al.*, 2006).

A ECMO também deve ser considerada em casos refratários a terapêutica farmacológica para a Hipertensão Pulmonar (HP) em crianças. Entretanto, 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).

Em adultos, possíveis indicações da ECMO são doenças respiratórias agudas, como a síndrome da angústia respiratória, hipóxicas ou hipercárbicas, insuficiência cardíaca direita aguda e insuficiência cardíaca global aguda, porém sempre nos casos em que a reversibilidade for esperada. A ECMO também é utilizada em casos de transplantes de pulmões e/ou coração (KAHN *et al.*, 2007), neste caso, segundo HOROWITZ (2002) com bastante utilidade quando o suporte inotrópico não funciona no pós-cirúrgico, assim a ECMO tem sido utilizada nestas situações com o objetivo de manter a perfusão tecidual, minimizar os gastos energéticos, maximizar a recuperação miocárdica e como ponte para transplante. O índice de sucesso varia conforme a instituição, mas é consenso que melhora a sobrevida em crianças com síndrome de baixo débito cardíaco e hipertensão pulmonar severa.

2.3 DADOS ESTATÍSTICOS SOBRE A ECMO

Como observado, o conceito da Circulação Extracorpórea (CEC) foi desenvolvido em torno de 1950. Porém, apenas em 1972, foi publicado o

primeiro caso de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO). Contudo, a primeira sobrevida com sucesso foi publicada em 1975. Desde então, milhares de pacientes foram submetidos à ECMO, com vários graus de sucesso. Em 1980, um ensaio clínico em grande escala foi abandonado, por causa da irreversibilidade da injúria pulmonar em 90% dos pacientes e da mortalidade elevada (THAKAR *et al.*, 2001; THAKAR *et al.*, 2002).

A sobrevida dos neonatos é muito mais elevada que a dos pacientes pediátricos ou adultos. A melhor sobrevida neonatal deve-se, freqüentemente, à reversibilidade do processo patológico e à ausência de doença pulmonar crônica ou de doença cardíaca (THAKAR *et al.*, 2001; THAKAR *et al.*, 2002).

Como exemplo da afirmativa acima, nos EEUU, a taxa atual de uso de ECMO é de 1 para cada 4.000 a 5.000 recém-nascidos vivos. Esta terapia tem demonstrado, claramente em recém-nascidos, uma maior sobrevida (77%), melhor qualidade de vida no futuro e uma favorável relação custo-benefício. Este índice de sobrevida não é igual a 100% devido à gravidade dos pacientes que ingressam na ECMO, e às potenciais complicações inerentes ao procedimento. Em pacientes pediátricos com problemas respiratórios, a ECMO é um pouco controversa, sendo utilizada em cerca de 200 crianças por ano, com uma sobrevida de 56%. Nos últimos anos, a indicação para ECMO por razões cardíacas vem aumentando (cerca de 450 casos por ano nos EEUU), constituindo uma valiosa terapia de apoio nos centros de cardiologia de alta complexidade (KATTAN *et al.*, 2005).

2.4 TÉCNICAS DE ECMO (TIPOS DE “BYPASS” UTILIZADOS)

O procedimento de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) pode ser realizado de três diferentes maneiras, conforme descrito por SOUZA e ELIAS (2006a).

O desvio veno-arterial é o mais comum. O sangue é retirado do interior do átrio direito por uma cânula introduzida através da veia jugular interna; após hematose externa o sangue é infundido na aorta, por uma cânula introduzida

através da artéria carótida comum. Essa canulação é específica para a prática da ECMO em neonatos. Para as crianças maiores e adultos, a canulação preferencial é feita através dos vasos femorais, artéria e veia (BARTLETT *et al.*, 1974; SOUZA e ELIAS, 2006a).

O desvio veno-venoso é o segundo mais empregado em ECMO neonatal. O sangue é retirado do átrio direito por uma cânula introduzida através da veia jugular interna, ou o mesmo pode ser drenado por gravidade por uma cânula inserida na veia safena, ilíaca comum ou femoral. Após a oxigenação e a remoção do CO₂, o sangue é retornado ao paciente através de uma outra veia, geralmente a veia femoral, mas também podendo ser utilizada a jugular ou a safena (GAY *et al.*, 2005; SOUZA e ELIAS, 2006a).

O desvio artério-venoso é o tipo de desvio usado para a hemodiálise ou para a ultrafiltração. Raramente é utilizado nos procedimentos de assistência ventilatória. Ocorre através da retirada do sangue pela artéria carótida ou femoral, retornando através da veia jugular interna, após a hematose. Algumas equipes utilizam esse tipo de desvio em casos de grande dessaturação arterial. O método requer uma grande fístula artério-venosa, geralmente mal tolerada. Seu uso é considerado para prematuros, como uma alternativa quando os demais tipos não são aplicáveis (SOUZA e ELIAS, 2006a)

Deve-se ressaltar que é importante que haja um correto balanço dos fluxos; o mesmo volume de sangue removido deve ser retornado ao paciente, de modo que não haja alterações na pressão venosa central ou das pressões de enchimento ventricular, e que a hemodinâmica do paciente mantenha-se estável (SOUZA e ELIAS, 2006a).

Quando o paciente é canulado, uma equipe multidisciplinar é apresentada para garantir maiores cuidados ao paciente. Esta equipe deve conter intensivistas, especialistas em ECMO, perfusionistas, enfermeiras de terapia intensiva, terapeutas respiratórios, e demais colaborações especializadas, a fim de prevenir quaisquer complicações com a ECMO (GAY *et al.*, 2005).

2.5 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DESENCADEADAS PELA ECMO

É certo que a circulação extracorpórea determina alterações no sangue e nos tecidos perfundidos, gerando um quadro geral de inflamação ou auto-agressão. Inicialmente, reconhecida com denominações tais como, síndrome pós-perfusão e/ou pulmão de bomba, passou posteriormente a ser conceituada como reação inflamatória geral do organismo. As manifestações clínicas se caracterizam por alterações funcionais muito ou pouco severas nas funções pulmonares, renais, acúmulo de líquido no espaço intersticial, febre, leucocitose, vasoconstrição e maior susceptibilidade a infecções (MORAES *et al.*, 2001).

Segundo MOSCARDINI *et al.* (2002), a hemólise se apresenta como um dos mais sérios problemas durante a ECMO, com características pouco definidas. De acordo com os autores, o prolongamento da ECMO desencadeou trombose no circuito, seguida de hemólise. Com relação ao sangue, outra alteração observada foi o desenvolvimento de resposta inflamatória, através da ativação leucocitária e liberação de citocina, com redução do número de leucócitos, porém com capacidade fagocitária mantida.

Para CHATURVEDI *et al.* (2004), o surgimento de embolia gasosa durante o procedimento está relacionado a complicações mecânicas e no circuito, causando graves danos neurológicos e até a morte do paciente. Em seu relato, também observaram paralisia diafragmática em alguns casos, devido à abertura do tórax visando encontrar focos hemorrágicos.

Para GAY *et al.* (2005), a hemoglobina e o hematócrito, as plaquetas, o Tempo de Pró-Trombina, Tempo de Tromboplastina Parcial e níveis de fibrinogênio necessitam ser freqüentemente monitorados. Os pacientes na ECMO correm risco de sofrer trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID).

De acordo com TAMESUE *et al.* (2006), complicações como tromboembolia gasosa podem ocorrer, assim como hemorragias devido a heparinização. Devido a esta heparinização, a hemorragia intracraniana é a

complicação mais comum (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2007). Outras fontes de hemorragias incluem o sangramento difuso no local das canulações, o tamponamento pericárdico, a hemorragia intratorácica pós-operatória, a hemorragia gastrointestinal e o sangramento retroperitoneal (THAKAR *et al.*, 2001; THAKAR *et al.*, 2002).

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

Os resultados observados nos experimentos de TAMESUE *et al.* (2006) mostram a queda da pressão arterial média. Porém, para INGYINN *et al.* (2004), a hipertensão é uma complicação comum durante e após o desvio, 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.

Em alguns casos os pacientes desenvolveram infecções bacterianas, o mesmo relatado por INGYINN *et al.* (2004) e BALASUBRAMANIAN *et al.* (2007).

Os sinais vitais necessitam ser observados a todo o momento. Monitoração hemodinâmica invasiva é freqüentemente utilizada em conjunto com a ECMO para contribuir com a avaliação da função cardíaca e volumétrica. A observação dos sinais vitais reflete não apenas a função cardiovascular e a perfusão, mas também pode refletir adequada ou inadequada sedação (GAY *et al.*, 2005).

Arritmias relacionadas à ECMO são mencionadas após a retirada do paciente do circuito, descrita por BALASUBRAMANIAN *et al.* (2007) apenas como ritmo não sinusal.

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).

2.6 REVISAO DAS VARIÁVEIS MONITORADAS

2.6.1 Pressão Arterial Invasiva

A avaliação clínica da pressão arterial em cães não é considerada um procedimento rotineiro. Para os procedimentos clínicos, o método mais indicado é através da estetoscopia, entretanto este não apresenta uma grande precisão (CHALIFOUX *et al.*, 1985).

Por esta razão, a determinação da pressão arterial invasiva (PAI) pode ser considerada uma alternativa, reservada geralmente à monitorização transcirúrgica e a determinação da PA em estudos experimentais (CHALIFOUX *et al.*, 1985; BELERENIAN *et al.*, 2003).

Em animais normais podem ser avaliadas uma série de pressões arteriais, as quais podem variar de minuto a minuto. Se a pressão arterial for menor do que 60mmHg, a perfusão dos órgãos torna-se inadequada, e estes entram em hipóxia, retendo CO₂, aumentando a formação de peróxidos e causando a morte do órgão (SLATTER, 1997).

Segundo o autor supracitado, a mensuração direta da pressão arterial é acurada, porém tem a desvantagem de ser invasiva e poder causar complicações como trombose, embolia, hemorragia e infecção. Nesta técnica, as artérias femoral e safena cranial são as de escolha.

2.6.2 Temperatura corporal

Segundo SLATTER (1997), a temperatura corporal dos animais deve ser mantida dentro da sua estreita faixa de variação, afim de que os processos metabólicos nos tecidos e órgãos possam funcionar corretamente. De acordo com autor, a hipotermia deve ser evitada, uma vez que diminuirá a taxa metabólica, retardando a biotransformação de medicamentos anestésicos, prolongando seus efeitos. Além da temperatura central, a temperatura cutânea pode ter utilidade na monitoração do paciente, uma vez que pode fornecer

importantes informações acerca da perfusão periférica, já que o calor é transportado para as extremidades pelo fluxo sanguíneo.

2.6.3 Eletrocardiograma

A eletrocardiografia está entre os métodos mais comuns e de maior valia na monitoração da condição do coração do paciente no transcurso da anestesia. O seu uso determina o acompanhamento mais próximo da condução elétrica do coração e permite visualizar possíveis alterações que aumentem o fator de risco da anestesia (NOCCHI, 2005).

Uma das principais indicações do eletrocardiograma é a monitorização anestésica durante a cirurgia (DUNN, 2001). Ademais, a monitorização cardíaca durante as cirurgias fornece informações rápidas e seguras sobre as alterações que podem ocorrer durante o procedimento cirúrgico, como as arritmias isquemias e distúrbios eletrolíticos que podem afetar a função cardíaca (TÁRRAGA *et al.*, 2002).

2.6.4 Bioquímica Sérica

2.6.4.1 Lactato Desidrogenase (LDH)

A Lactato Desidrogenase é uma enzima localizada em diversos tecidos, como os hepatócitos, musculatura esquelética e cardíaca. Dessa forma, a atividade sérica desta enzima não traz vantagens diagnósticas sobre a AST. Porém a LDH é composta de cinco isoenzimas, algumas delas podem ser determinadas por espectrofotometria, permitindo aplicações diagnósticas. LD1 e LD2 têm localização primária na musculatura cardíaca, já a LD5 está localizada primariamente nos hepatócitos e musculatura esquelética (MEYER *et al.*, 1995).

2.6.4.2 Creatinoquinase NAC (CK-NAC)

A Creatinoquinase (CK-NAC) é uma enzima utilizada em medicina experimental para quantificar os danos do músculo cardíaco e da musculatura esquelética. Pode ser também um sensível indicador de danos musculares, para alguns propósitos clínicos, muitos tipos de células contêm CK com alta especificidade no músculo esquelético (KANEKO *et al.*, 1997).

Geralmente a elevação sérica de CK ocorre devido a danos nas células musculares, resultado de um estresse físico (DUNCAN e PRASSER, 1986).

LOPES *et al.* (2005) citam a existência de 3 isoenzimas de CK em humanos: MM encontrada no músculo esquelético, BB no tecido cerebral e a forma híbrida MB no músculo cardíaco.

2.6.4.3 Creatinoquinase MB (CK-MB)

Em humanos, a dosagem da CK-MB vem sendo utilizada como principal método para confirmação ou exclusão de infarto agudo do miocárdio, e picos de CK-MB podem prever eventos cardíacos desfavoráveis em populações de alto risco. Porém, CK e CK-MB são pobres marcadores de danos no miocárdio em cães, sendo a CK-MB um marcador cardíaco menos específico que a troponina cardíaca para esta espécie (LOPES *et al.*, 2005; DINIZ *et al.*, 2007).

ETTINGER e FELDMAN (1997) informam que o infarto do miocárdio decorrente da oclusão de um ramo importante da artéria coronária é evento raro no cão, porque a arteriosclerose coronária, comum em humanos, é quase inexistente em cães. Por este motivo a CK-MB não é uma enzima freqüentemente solicitada na rotina veterinária.

2.6.4.4 Glicose

A glicose ocupa uma posição de destaque no metabolismo animal. Ela representa um potencial energético consistente, sendo considerado um ótimo

“combustível” para o organismo. Quando a demanda energética do organismo aumenta, este lança mão de mecanismos hiperglicemiantes, como a glicogenólise. Desta forma, esta glicose atua em uma cascata de reações que objetivam a produção de ATP para a manutenção do funcionamento de órgãos muito importantes, tais como a massa muscular, o cérebro e o coração (NELSON e COX, 2004).

2.7. HIPÓTESE

Determinar e estabelecer as variáveis hematológicas, bioquímicas, eletrocardiográficas, da pressão arterial média e da temperatura corporal de cães durante a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAL

O trabalho foi realizado em três etapas. A primeira delas no centro cirúrgico do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), a segunda no Laboratório de Patologia Clínica do mesmo Hospital e a terceira etapa fora desenvolvida no Laboratório de Análises Clínicas Pedra Verde, em Campos dos Goytacazes-RJ.

3.2 ANIMAIS

Para a presente pesquisa foram utilizados 04 cães SRD, sem restrição de sexo e idade, com peso corporal entre 10 e 15 quilos. Todos os animais foram cedidos pelo Centro de Controle de Zoonoses de Campos dos Goytacazes, RJ.

Os animais foram admitidos no Hospital Veterinário da UENF, onde foram submetidos a exames clínicos e laboratoriais (hemograma e bioquímica sérica), a fim de detectar quaisquer alterações orgânicas. Os animais enfermos foram descartados do experimento.

Posteriormente, foram alocados em gaiolas apropriadas, recebendo alimentação especializada, água *ad libitum*, limpeza e banhos de sol, objetivando seu bem-estar.

3.3 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Os animais utilizados foram anestesiados com um protocolo anestésico padrão, constituído de: 0,1 mg.kg⁻¹ de Acepromazina¹ por via intravenosa (IV), seguido de 2 mg.kg⁻¹ de Cetamina² IV, posteriormente 7 mg.kg⁻¹ de Lidocaína³ por via epidural. A manutenção anestésica foi feita com Isoflurano⁴ 2,5%.

A anticoagulação foi realizada com Heparina⁵, na dose única de 4mg.kg⁻¹ IV.

3.4 ENSAIO DE OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

Depois de anestesiados e entubados, os animais foram colocados em decúbito dorsal e submetidos à ECMO através da utilização da técnica de desvio artério-venoso, com a retirada do sangue pela artéria femoral e a reinfusão pela veia femoral. Este sangue seguiria o seguinte trajeto: artéria femoral, tubo conector, oxigenador de membranas, e, após a remoção do CO₂ e o recebimento de O₂, o sangue fluiu de volta para o organismo através de outro tubo conector, chegando à veia femoral. Os animais permaneceram sob ECMO durante 180 minutos, com o Oxigenador de Membranas “MASTERFLO infant” (Dideco®, Itália).

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%.

¹ Acepran – Univet S/A. Rua Clímaco Barbosa, 700 – Cambuci, São Paulo-SP.

² Ketamina – Agener União Química Farmacêutica Nacional. Av. dos Bandeirantes, Planalto Paulista - São Paulo-SP.

³ Lidovet – Laboratório Bravet LTDA. Rua Visconde de Santa Cruz, 276 - Engenho Novo, Rio de Janeiro-RJ.

⁴ Isoforine – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 – Itapira-SP.

⁵ Heparin – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 – Itapira-SP.

Os animais receberam um suporte ventilatório mínimo, com PEEP de 10 cm H₂O e FiO₂ de 21% concomitantemente à terapia de suporte promovida pela ECMO, objetivando evitar atelectasias, e as funções dos pulmões foram substituídas apenas parcialmente pelo órgão artificial. Neste grupo também foi administrado a Dopamina⁶, na dose de 5µg/kg/minuto, em infusão contínua, como suporte pressórico e inotrópico.

3.5 COLETA DE SANGUE PARA AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

As amostras de sangue venoso foram coletadas por seringas de 3ml conectadas a um cateter longo localizado na veia jugular, o qual foi guiado em direção ao átrio direito. O sangue coletado foi repassado em frascos siliconizados sem anticoagulante. O intervalo entre as coletas foi estipulado em 30 minutos, durante três horas, totalizando sete amostras por animal durante a ECMO. Também se realizou a coleta de uma amostra de sangue do animal antes da ECMO, para controle, totalizando oito tempos de coleta durante o período total de experimentação.

As amostras sangüíneas foram centrifugadas (1500g por 5 minutos) em tempo não superior a uma hora, e o produto sobrenadante foi aliquoteado após a coleta em volume mínimo de 500µL. 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 LDH, CK-Total, CK-MB e Glicose, em equipamento espectrofotométrico Labmax Plenno, da marca Labtest®, utilizando-se kits comerciais da mesma marca.

3.6 REALIZAÇÃO DOS TRAÇADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS

Os traçados eletrocardiográficos foram realizados de acordo o padrão estabelecido por TILLEY e GOODWIN (2002), utilizando-se álcool como meio

⁶ Cloridrato de Dopamina – Laboratório Teuto Brasileiro S/A. VP 7-D módulo 11 - Quadra 13 - DAIA - Anápolis-GO.

condutor e avaliados na derivação bipolar II com a calibração-padrão de 10 mm/mV, com velocidade do papel a 50mm/s. Para tanto, empregaram-se o Eletrocardiógrafo TEB Digital, da marca Tecnologia Eletrônica Brasileira, em intervalos de 30 minutos, durante três horas, totalizando sete amostras por animal durante a ECMO. Ocorreu, também, a realização de um traçado eletrocardiográfico do animal antes da ECMO, para controle.

3.7 AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA INVASIVA

Para mensuração da pressão arterial invasiva (PAI), foi localizada e dissecada a artéria femoral do membro oposto ao que fora canulado para a ECMO; após o isolamento arterial, foi inserida a prótese (dispositivo intravenoso central) do Monitor Multiparamétrico Advisor® (Smith Medical PM).

A pressão arterial média foi aferida em intervalos de 30 minutos, durante três horas, totalizando sete aferições por animal durante a ECMO. Assim como as demais variáveis, foi aferida a pressão arterial do animal antes da ECMO, para controle.

3.8 AFERIÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL

A temperatura corporal foi aferida por termometria analógica convencional, por via retal, em intervalos de 30 minutos, durante três horas, totalizando sete aferições por animal durante a ECMO. Anteriormente à ECMO, aferiu-se a temperatura retal dos animais para controle.

3.9 EUTANÁSIA E AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Os animais foram eutanasiados com administração de tiopental sódico, na dose de 40mg.kg⁻¹ IV, e Cloreto de Potássio, na dose de 100mg.kg⁻¹ IV, respeitando-se princípios éticos do uso de animais de experimentação.

3.10 COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS

O presente trabalho foi licenciado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, sob o registro CEUA-UENF 038/2008.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Os resultados foram anotados em fichas individuais (oito para cada animal) e as diferenças entre os momentos foram analisadas com programa estatístico GraphPad Prism versão 4.03 for Windows (GraphPad Software) através dos testes One-way ANOVA (Friedman e Kruskal-Wallis) com pós-teste de comparações múltiplas de Tukey, com $\alpha=5\%$.

Entre as variáveis foi aplicado o teste de Correlação de Pearson, com $\alpha=5\%$.

Para a variável Tempo de ECMO, utilizou-se o cálculo de média simples e desvio-padrão.

Os dados coletados no experimento foram analisados em conjunto de forma a buscar um entendimento a respeito da viabilidade do uso da ECMO sem auxílio circulatório em cães com comprometimento pulmonar severo, porém reversível.

4 RESULTADOS E DISCUSSAO

4.1. TEMPO DE OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

A Figura 1 apresenta o tempo de ECMO do Grupo 1, por animal, durante três horas de ECMO. Através da interpretação do gráfico, pode-se observar que este grupo apresentou um tempo médio de ECMO de $152,5 \pm 55$ minutos (Tabela 1).

A manutenção destes animais sob ECMO com sucesso por este período talvez possa ser justificada pelo emprego da terapia intensiva, a qual se mostrou de suma importância para o prolongamento do tempo de ECMO em cães.

Tabela 1 – Médias e análise estatística do tempo de ECMO comparando-se os grupos 1 e 2. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	G1
Tempo (minutos)	152,5
Variância	3025
Desvio padrão	55,00
Análise estatística	T Student dados não pareados, não significativo $\alpha=5\%$

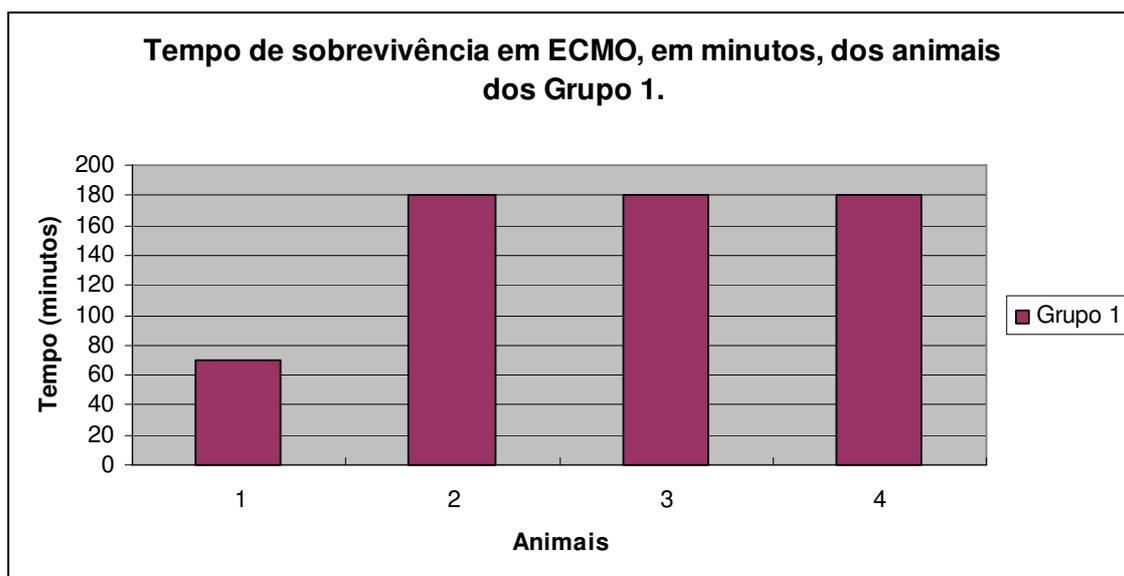


Figura 1 – Tempo de sobrevivência em ECMO, em minutos, dos animais do Grupo 1. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

4.2 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA INVASIVA (PAM)

A Figura 2 demonstra o comportamento da Pressão arterial média invasiva do Grupo 1 durante três horas de ECMO. Através da análise da linha de tendência apresentada, conclui-se que a PAM aumentou ao longo das três horas de ensaio, dado comprovado através da significância estatística observada pelo emprego da ANOVA, com $\alpha=5\%$.

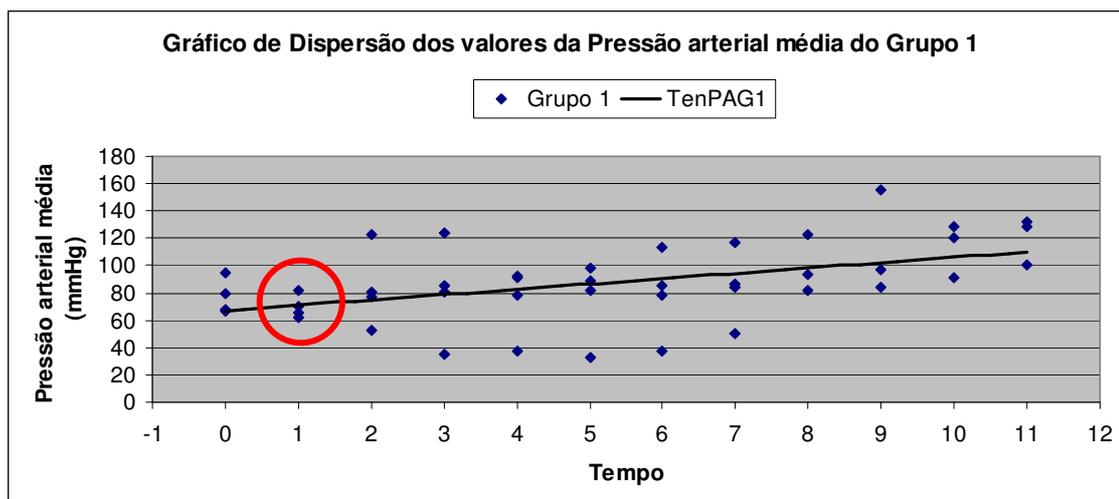


Figura 2 – Gráfico de dispersão e comportamento da Pressão arterial média (PAM), em mmHg, dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

A descrição dos dados durante o experimento é mostrada na tabela 2.

Tabela 2 – Médias e análise estatística do comportamento da pressão arterial média (PAM) durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
PAM (mmHg)	77,50	70,00	74,50	84,50	99,33	112,3	113,0	120,0
Análise estatística	ANOVA, significativo $\alpha=5\%$							

Pode-se perceber que a pressão arterial média subiu de um valor inicial (M0) de 77,50 mmHg até um valor final (M7) de 120,0 mmHg. Entretanto, um dos fatos mais relevantes no tocante à análise pressórica é a queda da PAM do M0 para o M1, de 77,50 mmHg para 70 mmHg, em destaque na Figura 2, momento imediato à ECMO. Embora não represente uma queda amplamente significativa, esta se mostrou suficiente para ativar diversos mecanismos fisiológicos compensatórios, os quais somados ao suporte dopaminérgico

fornecido, desencadearam importantes alterações fisiológicas posteriormente descritas.

Cabe destacar, também, que a Figura 3 demonstra o comportamento da Pressão arterial média invasiva por animal do Grupo 1 durante as três horas de ECMO. Através da análise deste gráfico pode-se perceber que a linha de tendência apresentada na Figura 2 poderia ser de maior amplitude, visto que o Animal 1 apresentou uma tendência que difere do restante do grupo. Enquanto a tendência do grupo foi de aumento da pressão arterial média, o Animal 1 (em destaque na Figura 3) apresentou uma hipotensão significativa que o levou ao óbito.

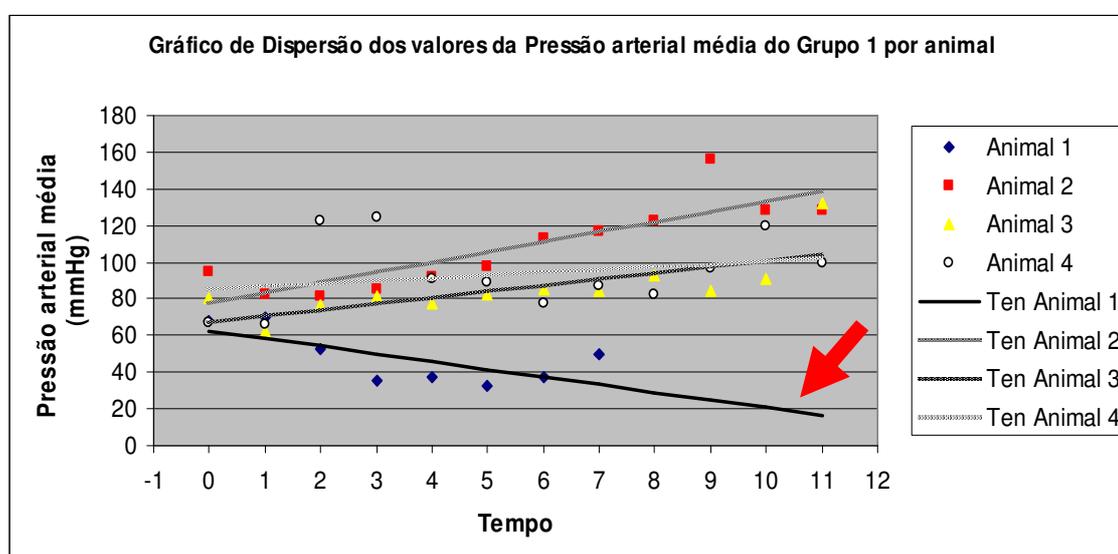


Figura 3 – Gráfico do comportamento da Pressão arterial média (PAM), em mmHg, individual dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Este comportamento de oscilação na pressão arterial média está de acordo com o descrito por Golej *et al*, (2002) e Souza e Elias (2006a). Segundo os autores, o início da perfusão se acompanha de pressão arterial baixa, a qual tende a se elevar nos primeiros cinco a dez minutos, atingindo um ponto de estabilidade. Volta a se elevar, de acordo com a liberação progressiva das catecolaminas e outros agentes vasopressores. Ainda de acordo com os

autores, a hipotensão arterial, que se manifesta logo no início da perfusão estimula a liberação progressiva de catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, que desencadeiam os mecanismos de vasoconstrição arteriolar.

De forma semelhante, entretanto para um quadro de choque hipovolêmico e hipotensão, Rabelo *et al.* (2005) e Guyton e Hall (2006) descrevem que uma redução na volemia pode ser captada por barorreceptores aórticos, atriais e carotídeos, ativando um mecanismo compensatório simpático caracterizado pela liberação de catecolaminas. Estas, por sua vez, são responsáveis pela tentativa de manutenção da homeostase por vasoconstrição objetivando elevação da pressão arterial. Ainda, os barorreceptores citados comandam também uma série de reações tardias, resultando na liberação do hormônio antidiurético e na retenção renal de sódio e água para compensar a hipovolemia.

Objetivando reduzir tais alterações na pressão arterial, Liebold *et al.* (2002) e Jessen (2001) descrevem a adição de um determinado volume de solução (“priming”), sejam fluidos intravenosos ou mesmo sangue no circuito extracorpóreo, afim de manter a volemia em um nível constante e impedir a hipotensão.

Embora seja recomendado este procedimento, Souza e Elias (2006a) descrevem que, ainda assim, o procedimento extracorpóreo não está livre de complicações, pois este “priming” pode induzir desde hemodiluição (quando utilizados fluidos intravenosos) até hemólise, acidose metabólica severa, redução das plaquetas e dos leucócitos, alterações da coagulação, congestão pulmonar, insuficiência renal e disfunção cerebral (quando utilizado sangue autólogo).

Ainda de acordo com Souza e Elias (2006a), uma vez essencial o uso do “priming”, o emprego da hemodiluição, pelo fato de induzir menos reações, deve ser criterioso e deve constituir um balanço adequado, entre os benefícios que acrescenta e os potenciais danos que pode causar ao paciente.

4.3 ELETROCARDIOGRAMA

Os itens avaliados através da eletrocardiografia foram: frequência cardíaca, Intervalo PR, Intervalo QT e onda T.

4.3.1 Frequência Cardíaca

A Figura 4 mostra o comportamento da frequência cardíaca por animal do Grupo 1 durante as 3 horas de ECMO.

Nota-se que a frequência cardíaca apresentou uma variação significativa durante o período avaliado. A análise estatística da figura mostra que o padrão do grupo foi de um aumento significativo da frequência cardíaca, sob ANOVA e Tukey $\alpha=5\%$, entre os Momentos 0 e 1, com uma redução gradativa da frequência cardíaca nos momentos em seqüência.

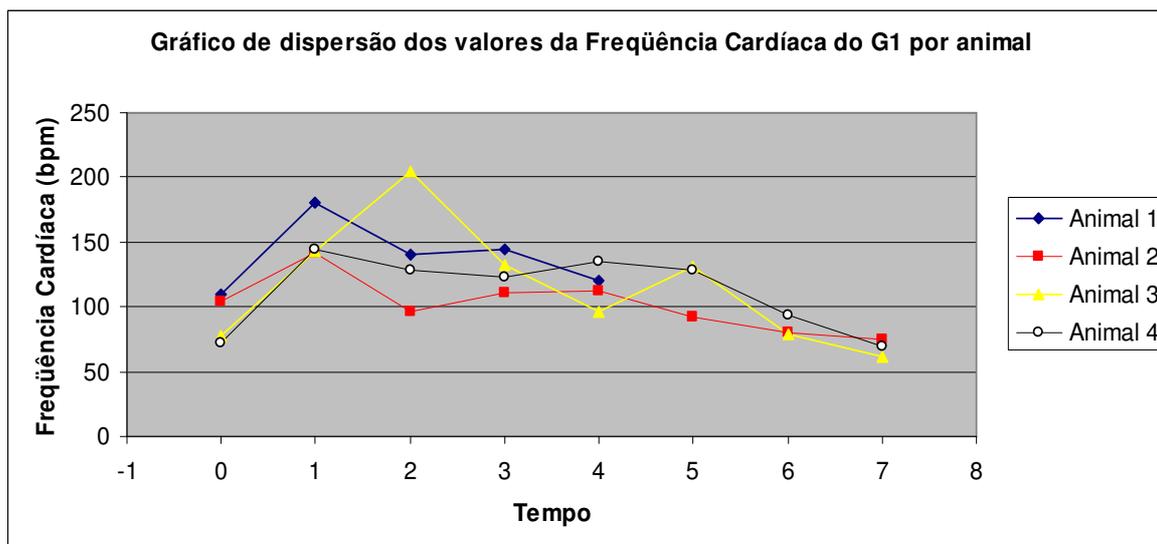


Figura 4 – Gráfico do comportamento da frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), individual dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

A descrição dos valores médios da frequência cardíaca por tempo é mostrada na tabela 3.

Tabela 3 – Médias e análise estatística do comportamento freqüência cardíaca durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Freqüência cardíaca (bpm)	90,75	152,5	142,2	127,8	115,8	117,0	84,33	68,67
Análise estatística	ANOVA, significativo $\alpha=5\%$; Tukey Signficativo $\alpha=5\%$							

Esta variação na freqüência cardíaca pode ser explicada pela variação na pressão arterial média. De acordo com Golej *et al.* (2002), Rabelo *et al.* (2005) e Guyton e Hall (2006), esta elevação da freqüência cardíaca no momento 1 (M1) em relação aos demais momentos deve-se à ativação simpática observada após a redução da pressão arterial média em M1 conforme descrito no item anterior. Este mecanismo compensatório fisiológico descrito visa à manutenção do débito cardíaco em níveis normais através do aumento da freqüência cardíaca, a fim de suprir a demanda de oxigênio e demais nutrientes pelos demais tecidos. Entretanto, de acordo com Jessen (2001), durante um longo período de ECMO, após o aumento da freqüência cardíaca, esta tende a uma redução, induzida por um mecanismo de adaptação dos barorreceptores.

Estes resultados estão de acordo com o descrito por Chapman *et al.* (1990), ao estudar as respostas hemodinâmicas da oxigenação por membrana extracorpórea sem uso de bomba. Os autores citados observaram este comportamento acima descrito para a freqüência cardíaca e pressão arterial média, concluindo que um atuava de forma a compensar uma variação significativa no outro.

De forma estatística, este fato pode ser comprovado pelo emprego da Correlação de Pearson entre as variáveis pressão arterial média e freqüência cardíaca. A Figura 5 demonstra o comportamento de uma variável em função da outra.

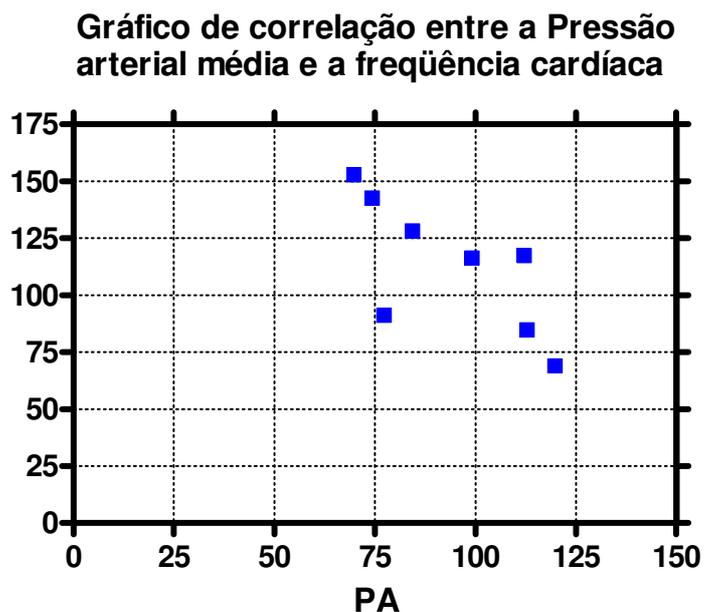


Figura 5 – Gráfico de correlação entre a Pressão arterial média e a freqüência cardíaca dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

O resultado da análise estatística, $r = -0,7220$, indica que há uma forte correlação inversamente proporcional entre as duas, ou seja, alterações em uma das variáveis proporcionarão alterações na outra variável, entretanto em sentido contrário. De forma simples, comprova-se que a elevação da freqüência cardíaca observada neste estudo está diretamente ligada à queda da pressão arterial média relatada no item anterior, reforçando o comportamento descrito por Guyton e Hall (2006).

4.3.2 Intervalos PR e QT

O comportamento dos Intervalos PR e QT em relação à freqüência cardíaca dos animais do Grupo 1 é apresentado na Figura 6.

Através de uma análise estatística por meio da Correlação de Pearson “r”, pode-se perceber que durante o período de experimentação de oxigenação

por membrana extracorpórea, os intervalos PR e QT se comportaram conforme o padrão descrito na literatura.

De acordo com Tilley e Goodwin (2002), intervalo QT tende a aumentar em casos de baixa frequência cardíaca e diminuir nas taquicardias. Esta correlação inversamente proporcional entre a frequência cardíaca e o Intervalo QT pôde ser observada na Figura 5 e estimada através do resultado do coeficiente de correlação $r = -0,8672$.

De forma semelhante, o intervalo PR também seguiu o padrão descrito por Tilley e Goodwin (2002) e Guimarães *et al.* (2003), os quais relataram que este intervalo reflete a condução elétrica através do nodo atrioventricular, não estando relacionado de forma clara à frequência cardíaca. Como confirmação, neste estudo o coeficiente de correlação para as variáveis frequência cardíaca e Intervalo PR apresentou um valor de $r = -0,0425$.

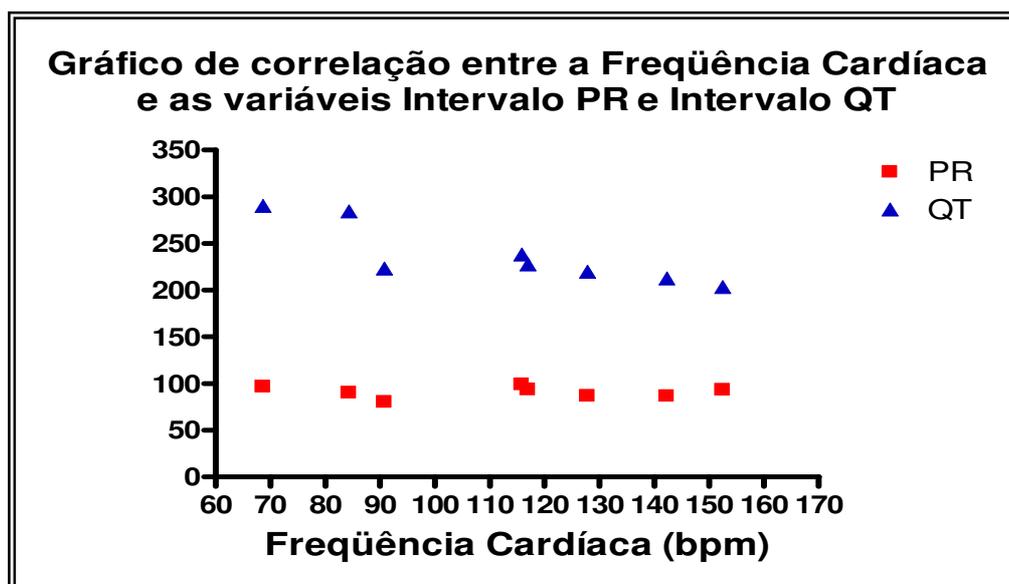


Figura 6 – Gráfico de correlação entre a frequência cardíaca e as variáveis Intervalo PR e Intervalo QT dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

4.3.3 Onda T

O comportamento dos valores médios onda T dos animais do Grupo 1 é observado na Figura 7.

Através da interpretação dos dados observados ao longo do tempo, pode-se perceber, sob ANOVA e Tukey $\alpha=5\%$, que a amplitude da onda T aumentou significativamente durante o Momento 1 (M1) da ECMO em relação aos demais tempos avaliados.

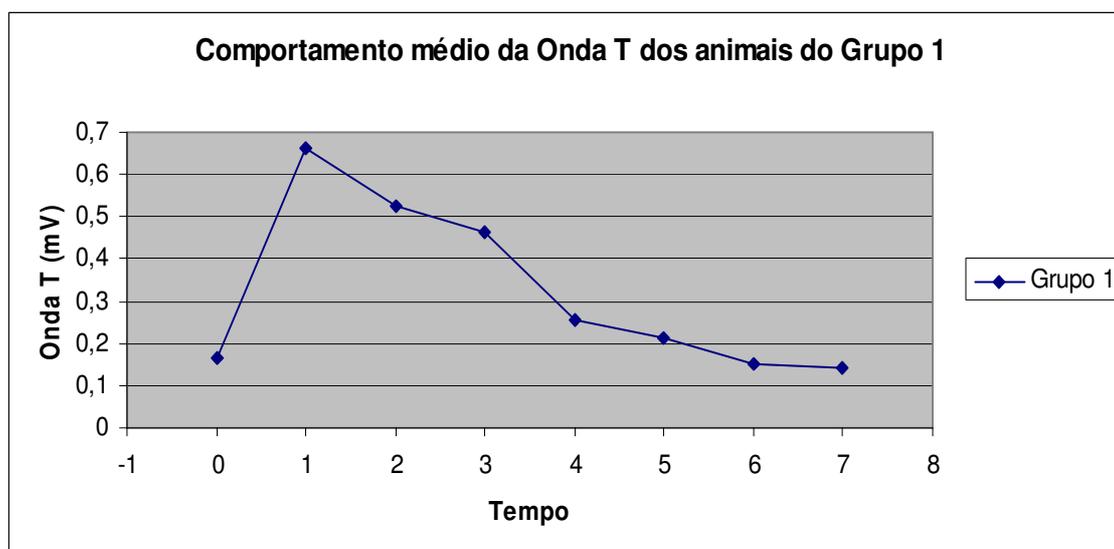


Figura 7 – Gráfico do comportamento da onda T do eletrocardiograma, em mV, dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

A descrição dos valores médios da onda T por tempo de ECMO é mostrada na tabela 4.

Tabela 4 – Médias e análise estatística do comportamento da onda T do eletrocardiograma durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Onda T (mV)	0,16	0,66	0,52	0,46	0,25	0,21	0,15	0,14
Análise estatística	ANOVA, significativo $\alpha=5\%$; Tukey Signficativo $\alpha=5\%$							

De acordo Dunn (2001), Tilley e Goodwin (2002) e Guimarães *et al.* (2003), inicialmente a onda T pode ser bastante variável em cães, podendo ser positiva, negativa ou bifásica, entretanto o aumento em sua amplitude ao longo de determinados tipos de atividade ou procedimentos pode representar um estágio de hipóxia do miocárdio.

Dessa forma, através da afirmativa acima se observa uma concordância com a alteração na frequência cardíaca apresentada no momento 1 (M1). Este ponto (M1) em que a frequência cardíaca apresentou-se mais elevada coincidiu exatamente com o ponto (M1) em que a onda T apresentou sua maior amplitude, ou seja, o aumento da frequência cardíaca provocou um consumo excessivo de oxigênio pelo miocárdio, evidenciado claramente pelo aumento da onda T ao eletrocardiograma.

4.4 TEMPERATURA CORPORAL

A Figura 8 apresenta o comportamento da temperatura corporal média dos animais do Grupo 1 submetidos à ECMO. Na figura, pode-se observar que há uma tendência clara à indução de hipotermia após a admissão dos animais em oxigenação extracorpórea (M1). Os valores reais médios para cada momento são apresentados na tabela 5.

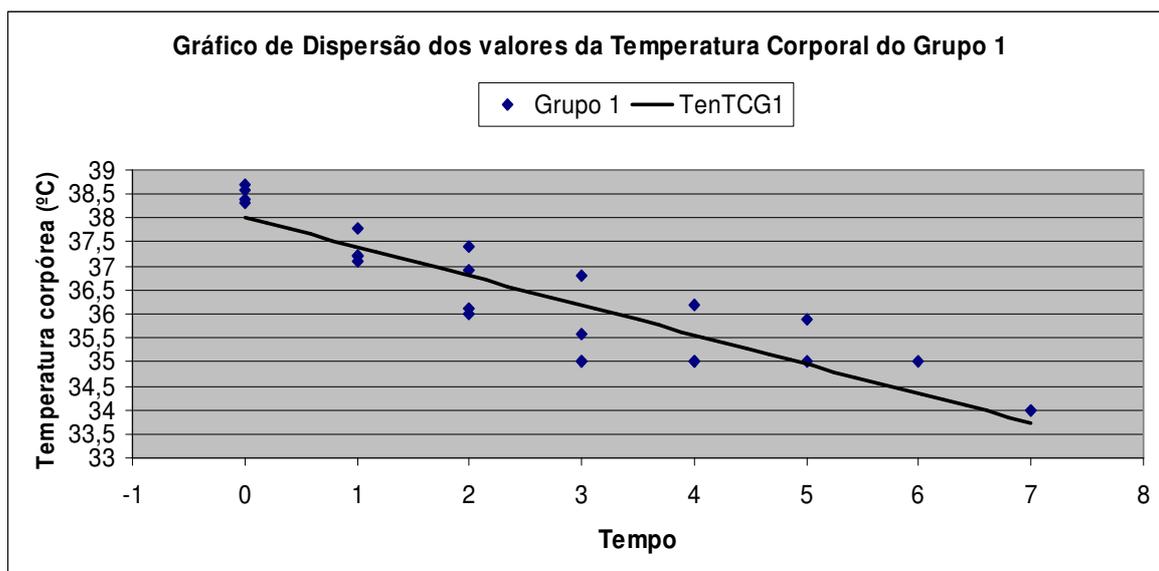


Figura 8 – Gráfico de dispersão e comportamento da temperatura corporal, em °C, dos animais do grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tabela 5 – Médias e análise estatística do comportamento da temperatura corporal durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Temperatura corporal (°C)	38,5	37,33	36,6	35,6	35,45	35,40	<35,00	<35,00
Análise estatística	ANOVA, significativo $\alpha=5\%$; Tukey Significativo $\alpha=5\%$							
Referência	37,9-39,9°C							

A análise da anterior acima permite concluir que ocorreram variações estatisticamente significativas no comportamento da temperatura corporal durante a ECMO, através dos testes de ANOVA e Tukey ($\alpha=5\%$). Esta variação observada é de ordem hipotérmica, ou seja, ao longo do experimento a tendência do Grupo 1 foi de uma redução gradativa dos valores da temperatura corporal até valores abaixo da normalidade para cães.

Segundo Souza e Elias (2006a), este fato da perda de calor já era conhecido pelos pioneiros da tecnologia extracorpórea. À época, incorporavam

lâmpadas ou outros dispositivos aos equipamentos, para minimizar as perdas de calor e manter a temperatura dos animais de experimentação ou dos pacientes. Ainda segundo os autores, essa perda de calor ocorre devido à circulação da volemia do paciente pelas superfícies do sistema extracorpóreo. Dessa forma, o contato do sangue com as superfícies metálicas e plásticas dos equipamentos e circuitos representa um grande motivo de perda de calor por radiação. A este, soma-se o fato da temperatura ambiente, que representa outro significativo fator de perda de calor. Nos centros cirúrgicos, por necessidade, a temperatura local geralmente é estabilizada entre 18 e 22°C. O último motivo para a perda de calor durante o circuito é a utilização do “prime” não aquecido.

Segundo Guyton e Hall (2006), a manutenção da temperatura corporal depende diretamente da perfusão adequada dos tecidos, e como descrito nos itens anteriores, a ativação dos mecanismos compensatórios simpáticos (em decorrência da queda transitória da pressão arterial média), causa um quadro de aumento na resistência vascular periférica, o que reduz a velocidade de perfusão tecidual. Dessa forma, com um menor aporte sangüíneo para a manutenção da homeostase tecidual, é de se supor que este fato também concorra para a hipotermia.

Como forma de prevenir o evento de hipotermia, Gay *et al.* (2005) descrevem a utilização de um permutador de calor durante a passagem do sangue pelo oxigenador, o qual apresenta resultados satisfatórios. O mesmo é descrito por Frenckner e Radell (2008), que afirmam ainda que este permutador pode ser utilizado não somente para a manutenção da temperatura corporal dentro da normalidade, mas também para a manutenção da temperatura corporal do paciente no nível desejado durante a ECMO. Estes autores afirmam, inclusive, que estes permutadores de calor já estão incorporados a muitos oxigenadores, entretanto alguns outros modelos requerem um dispositivo separado para fornecer calor ao sistema.

Embora a hipotermia possa ser um evento desejado em muitos casos, como cirurgias cardíacas ou mesmo durante a ECMO, como descrito por

Ghifforn *et al.* (1998) e Souza e Elias (2006a), em razão de reduzir o metabolismo basal, e por conseqüência reduzir a demanda celular de oxigênio, para Scaife *et al.* (2007) esta hipotermia deve ser realizada de forma amplamente criteriosa, inclusive com a utilização de permutadores de calor para impedir uma queda abrupta na temperatura corporal, o que poderia representar graves riscos ao paciente.

4.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA

4.5.1 Lactato desidrogenase (LDH)

A Figura 9 apresenta o comportamento da enzima Lactato desidrogenase (LDH) dos animais do Grupo 1 submetidos à ECMO. Através da análise da linha de tendência apresentada, conclui-se que a LDH apresentou uma tendência de aumento ao longo das três horas de ensaio.

Os dados da análise estatística, por ANOVA ($\alpha=5\%$), demonstram uma não significância entre os momentos analisados. Entretanto, é relevante destacar a seguinte situação:

No momento 0 (M0), o gráfico apresenta um destaque para o ponto referente ao Animal 1 do grupo, que assim como no item pressão arterial média, apresentou um comportamento que difere do restante do Grupo. Em uma análise inicial, descarta-se a possibilidade de uma alteração induzida pela ECMO, uma vez que o animal apenas esteve sob ECMO a partir do momento 1 (M1). Enquanto os demais animais apresentavam valores próximos de 200U/L, este animal em destaque apresentava um valor superior a 600U/L por motivos não elucidados.

Outro fato interessante a ser destacado é que mesmo não apresentando diferenças estatisticamente significativas, todos os valores médios da LDH a partir de M3, ou seja 1 hora de ECMO, encontravam-se além dos valores de referência para cães. Este fato é semelhante ao descrito inicialmente por Bartlett *et al.* (1974), em seu ensaio de oxigenação extracorpórea com ovelhas.

Com base no descrito por Meyer *et al.* (1995) sobre a LDH ser uma enzima localizada em diversos tecidos, sobretudo musculares, pode-se concluir que a ECMO causou uma lesão muscular considerável a partir de uma hora de procedimento. Este resultado é semelhante ao descrito por Martins *et al.* (2002), que por sua vez atribuíram a variação da LDH, durante seu experimento de circulação extracorpórea em bezerros, não somente ao estresse causado pelo procedimento, mas também à hemólise.

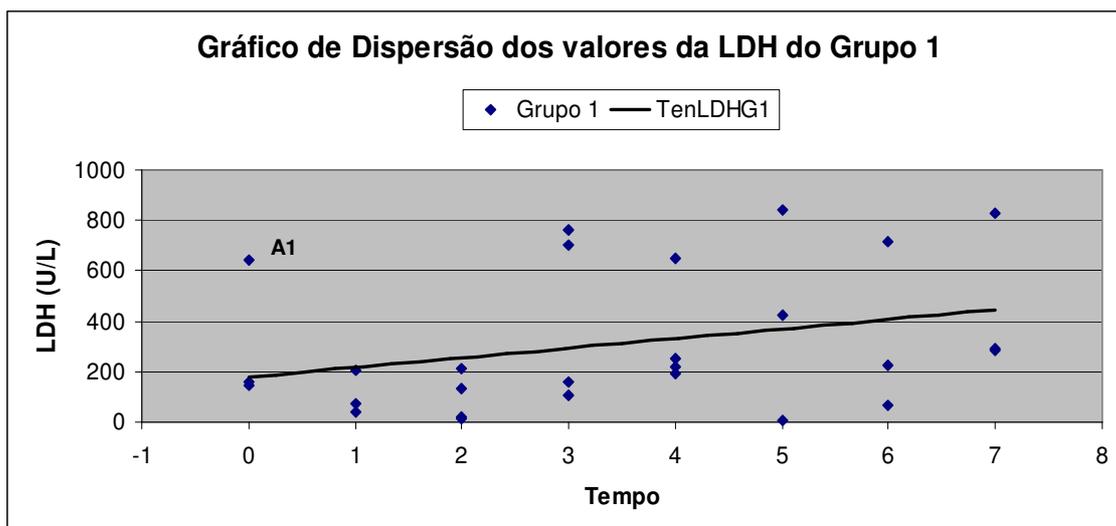


Figura 9 – Gráfico de dispersão e comportamento da enzima Lactato desidrogenase (LDH), em U/L, dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

A descrição dos valores médios da LDH por tempo de ECMO é mostrada na tabela 6.

Tabela 6 – Médias e análise estatística do comportamento da enzima Lactato desidrogenase (LDH) durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
LDH (U/L)	315,3	107,0	93,5	431,5	328,5	422,7	334,7	468,0
Análise estatística	ANOVA, significativo $\alpha=5\%$; Tukey Significativo $\alpha=5\%$							
Referência (U/L)	63,0-270,0							

4.5.2 Creatino quinase (CK)

A Figura 10 apresenta o comportamento da enzima Creatino quinase (CK) dos animais do Grupo 1 submetidos à ECMO. Através da análise da linha de tendência apresentada, conclui-se que a CK apresentou uma tendência de aumento ao longo das três horas de ensaio. Excepcionalmente, o animal 1 diferiu do restante do grupo, com a CK elevada antes do procedimento de ECMO, mais uma vez por motivo não elucidado.

Através da análise dos valores médios obtidos em cada momento de avaliação, pode-se perceber que ocorreu um aumento estatisticamente significativo dos valores da CK ao longo das três horas de ECMO. Os valores são apresentados na tabela 7.

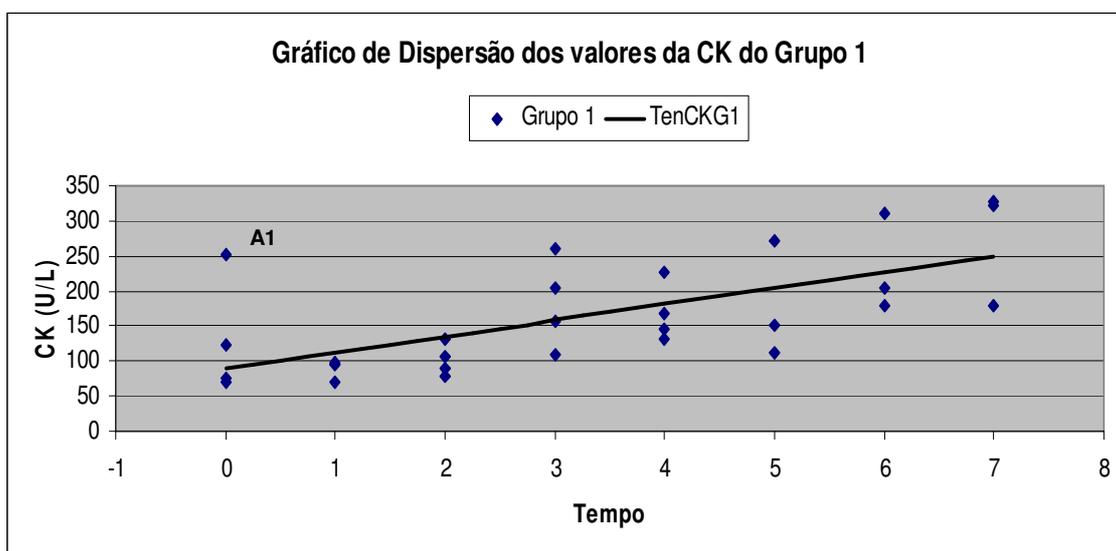


Figura 10 – Gráfico de dispersão e comportamento da enzima Creatino quinase (CK), em U/L, dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tabela 7 – Médias e análise estatística do comportamento da enzima Creatino quinase (CK) durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
CK (U/L)	130,3	89,25	101,8	182,8	168,5	178,3	232,0	276,3
Análise estatística	ANOVA, significativo $\alpha=5\%$; Tukey Signficativo $\alpha=5\%$							
Referência (U/L)	20,0-220,0							

Desta forma, pode ser observado que ocorreu uma alteração não apenas estatisticamente significativa no comportamento da CK durante a ECMO, mas também uma alteração fisiológica, visto que, de acordo com Lopes *et al.* (2005) o aumento da CK, além dos valores de normalidade, pode estar correlacionado a uma lesão muscular. Ainda segundo os autores, a CK é um indicador altamente sensível e específico de lesão muscular, o que precisa e torna confiável a caracterização do dano muscular observado durante a ECMO.

Esta caracterização do dano muscular também é proposta por Souza e Elias (2006a), que afirmam que durante a circulação extracorpórea, a distribuição dos fluxos de sangue para os diversos órgãos se altera e é diferente da distribuição normal, regulada pelo próprio organismo. Diante disso, os órgãos mais nobres, como o coração e o cérebro recebem fluxos de sangue adequados, enquanto os rins, o fígado e, sobretudo, as grandes massas musculares recebem fluxos de sangue insuficientes para as suas necessidades. Em função deste baixo fluxo de perfusão, produz-se um quadro de hipóxia tecidual, a qual favorece ao dano muscular, caracterizado pelo aumento da CK no presente trabalho.

4.5.3 Creatino quinase MB (CKMB)

A Figura 11 apresenta o comportamento da enzima Creatino quinase MB (CKMB) dos animais do Grupo 1 submetidos à ECMO. Na figura, a análise da linha de tendência apresentada, permite concluir que a CKMB apresentou uma

tendência de aumento ao longo das três horas de ensaio. Os valores reais médios para cada momento são descritos na tabela 8.

A análise estatística empregada, ANOVA ($\alpha=5\%$), não permite concluir uma variação estatisticamente significativa ao longo das 3 horas de procedimento. Entretanto é importante destacar, novamente, a fuga do padrão do Grupo 1 demonstrada pelo animal 1, em destaque na Figura 11. Pelo fato do estresse da captura anteriormente descrito, a CKMB deste animal também se apresentava em níveis elevados, somando-se à LDH e CK.

De acordo com Sharkey *et al.* (1991), Santos (2005) e Diniz *et al.* (2007), a CKMB é uma isoenzima liberada para o meio extracelular quando há necrose de miocárdio, sendo um recurso importante para a detecção de lesão cardíaca. Logo, em cães, seu aumento pode ocorrer quando há um comprometimento do miocárdio secundário a diversas situações (como parvovirose, endocardite, dirofilariose e cardiomiopatia dilatada).

Entretanto, o comportamento de tendência de elevação da CKMB do restante do grupo durante a ECMO não pode ser relacionado diretamente a tal comprometimento miocárdico, uma vez que, dentre outros motivos, a CKMB também se encontra presente, em menor quantidade, em outros tecidos, o que reduz um pouco sua especificidade. Da mesma forma, os resultados de outras variáveis apresentadas neste estudo corroboram para tal conclusão, como exposto a seguir.

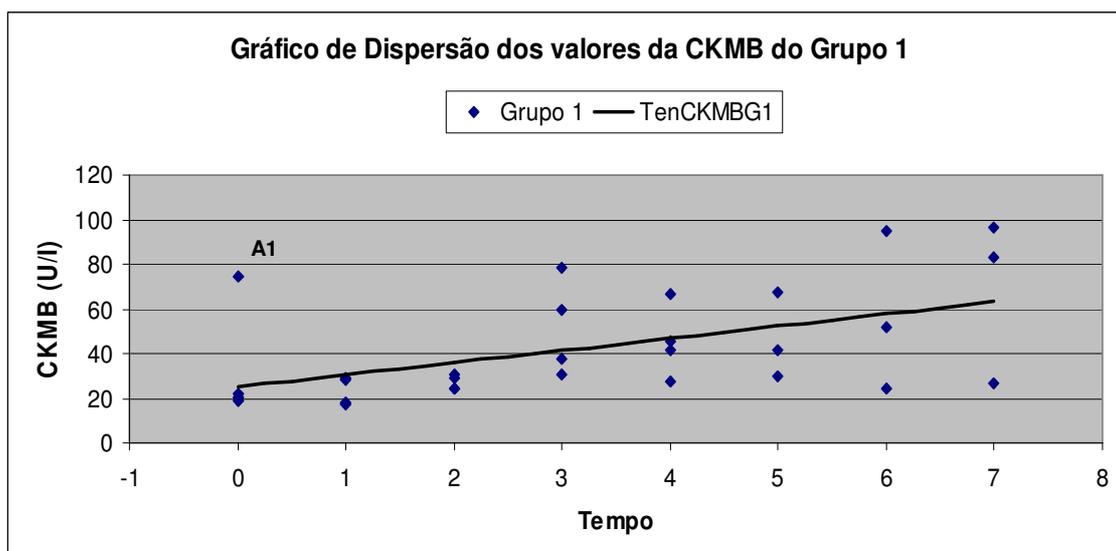


Figura 11 – Gráfico de dispersão e comportamento da enzima Creatino quinase MB (CKMB), em U/L, dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tabela 8 – Médias e análise estatística do comportamento da enzima Creatino quinase MB (CKMB) durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
CKMB (U/L)	33,90	23,18	26,90	51,55	45,24	45,95	56,89	68,63
Análise estatística	ANOVA, não significativo $\alpha=5\%$							
Referência (U/L)	17,07-30,73							

4.5.4 Relação CK versus CKMB

Segundo Melo *et al.* (2008), embora a CKMB possa ser considerada um marcador de lesão miocárdica, esta enzima não deve ser avaliada de forma isolada. Para os autores, é importante considerar os valores de CK-MB em relação à CK total para se determinar se a primeira está realmente aumentada. Dessa maneira, um cálculo de porcentagem de CK-MB em relação ao valor total de CK fornece um dado mais confiável quando se avalia uma possível

lesão do miocárdio, uma vez que valores aumentados de CK-MB acompanhados de aumento de CK podem ser resultantes de uma lesão muscular em geral.

Porém, quando se observa aumento de CK-MB não acompanhado de aumento da CK total, a porcentagem dessa isoenzima fica elevada, comprovando-se lesão no músculo cardíaco (MELO et al., 2008).

Embora não exista um parâmetro de normalidade para o percentual de CKMB em função do valor total de CK em cães, a Figura 12 apresenta o comportamento dessas duas enzimas ao longo do período ao qual os animais foram submetidos à ECMO. De acordo com Sharkey *et al.* (1991) e Melo *et al.* (2008), a critério de comparação, na espécie humana, estes valores situam-se entre 14 e 25% da CK total.

Como pode ser observado, o comportamento das duas enzimas é semelhante ao longo de todo o experimento, e a tabela 9 mostra que as porcentagens de CKMB em relação à CK em todos os momentos avaliados foram semelhantes.

A tabela 9 demonstra, ainda, que através de uma análise estatística por meio da Correlação de Pearson “r” ($\alpha=5\%$), o comportamento das duas enzimas foi praticamente idêntico durante a ECMO, pois apresentou $r = 0,9908$. Dessa forma, pode-se concluir que o aumento da CKMB durante o experimento deveu-se, propriamente, ao aumento da CK. Por extensão, infere-se que, neste caso, a CKMB aumentou em função de um dano muscular geral, e não miocárdio.

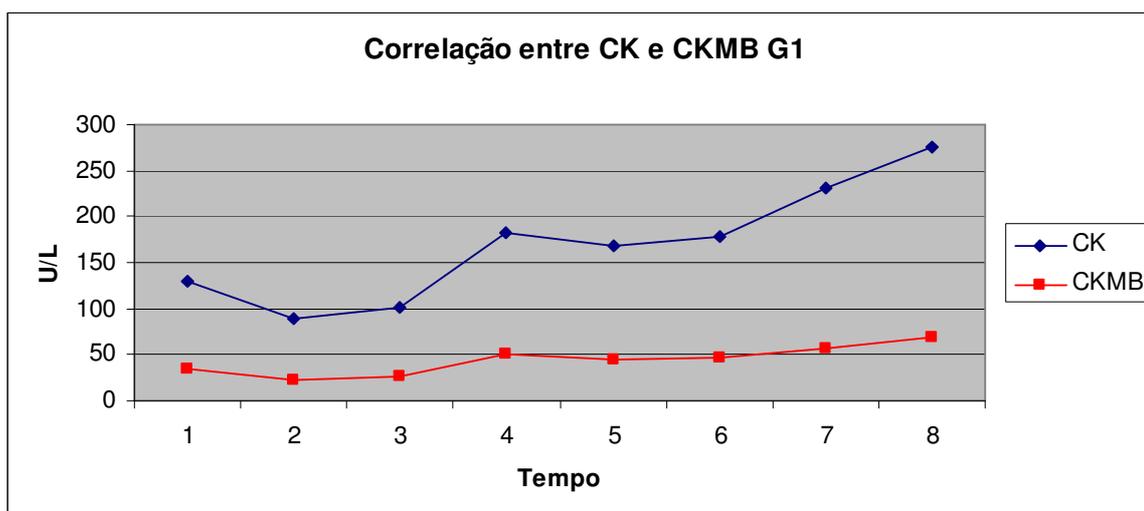


Figura 12 – Gráfico do comportamento da enzima Creatino quinase MB (CKMB), em U/L, em função da enzima Creatino quinase (CK) dos animais dos grupos 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tabela 9 – Médias e análise estatística do comportamento da enzima Creatino quinase MB (CKMB) em função da Creatino quinase (CK) durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
CK (U/L)	130,3	89,25	101,8	182,8	168,5	178,3	232,0	276,3
CKMB (U/L)	33,90	23,18	26,90	51,55	45,24	45,95	56,89	68,63
Correlação Pearson $\alpha=5\%$	$r = 0,9908$							
% CKMB em CK	26,02	25,98	26,43	28,21	26,85	25,76	24,52	24,83
Referência (U/L)	17,07-30,73							

4.5.5 Onda T versus frequência cardíaca, pressão arterial média e CKMB

Diante dos fatos apresentados até o presente momento, parece um pouco contraditório que tenha ocorrido uma queda na pressão arterial média, seguida por uma elevação significativa da frequência cardíaca, com

conseqüente aumento da onda T (sugerindo hipóxia de miocárdio), entretanto os valores da CKMB não tenham revelado uma lesão isquêmica miocárdica.

Estatisticamente, este fato pôde ser comprovado através da utilização da Correlação Pearson ($\alpha=5\%$) entre as variáveis propostas neste item. Os resultados são apresentados na Figura 13.

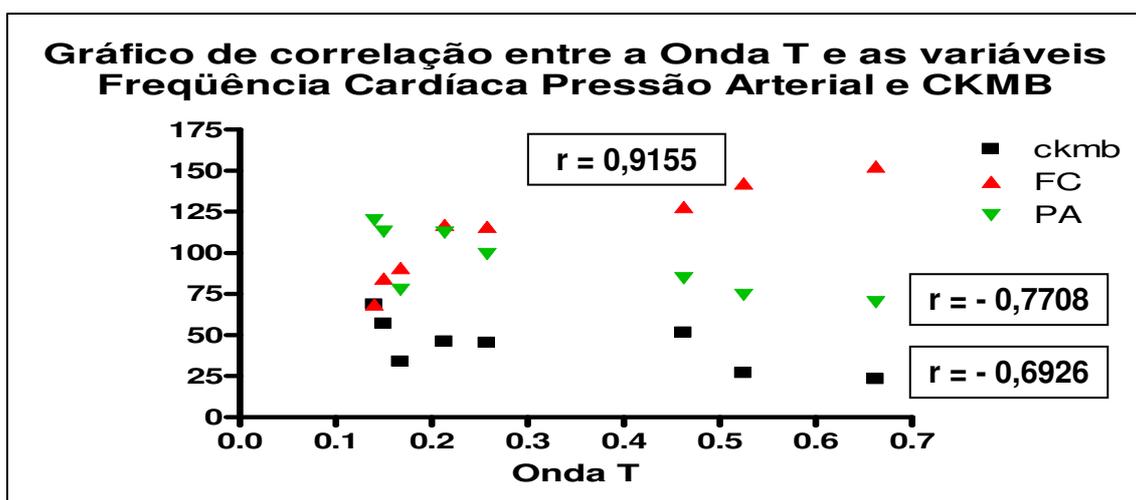


Figura 13 – Gráfico de correlação entre a onda T do eletrocardiograma e as variáveis freqüência cardíaca, pressão arterial média e CKMB dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Como descrito anteriormente, de fato a onda T está correlacionada à freqüência cardíaca com $r = 0,9155$, indicando uma forte correlação. Conforme já mencionado, o aumento da freqüência cardíaca aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, aumentando a onda T.

Da mesma maneira, a onda T também apresenta um índice de correção significativo inversamente proporcional à pressão arterial média (PAM), com $r = -0,7708$. Ou seja, quando a PAM diminui, a onda T se eleva, fato decorrente do aumento da freqüência cardíaca causado pela ativação dos mecanismos compensatórios do sistema nervoso simpático.

Por fim, é interessante observar que a CKMB não apresenta nenhum tipo de correlação estatística com a onda T, com $r = -0,6926$, ou seja, em

termos de correlação, um resultado não significativo. Isto prova matematicamente que não necessariamente uma condição de hipóxia de miocárdio, caracterizada pela elevada onda T, induzirá uma lesão miocárdica. Este fato sugere que o coração dos cães tende a suportar essa condição de maneira relativamente eficiente.

4.5.6 Glicose sérica

A Figura 14 apresenta o comportamento da Glicose sérica dos animais do Grupo 1 submetidos à ECMO. Na figura, pode-se observar que a maioria dos animais apresentou um padrão de elevação da glicemia no momento 1 (M1) em relação aos demais momentos. Os valores reais médios para cada momento são apresentados na tabela 10.

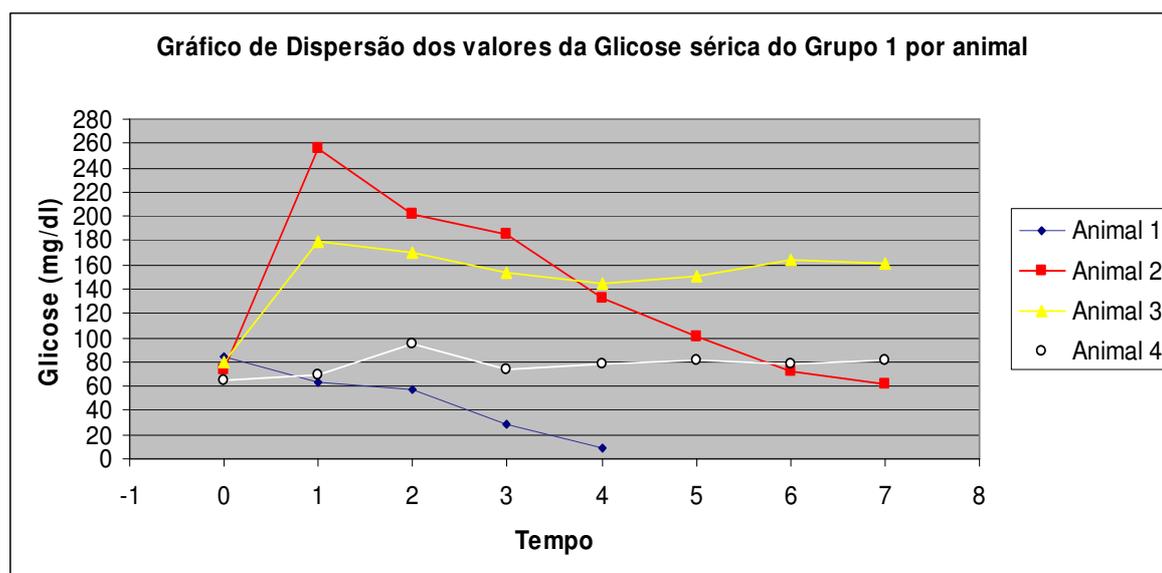


Figura 14 – Gráfico do comportamento da Glicose sérica, em mg/dl, individual dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tabela 10 – Médias e análise estatística do comportamento da Glicose sérica durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Tempos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Glicose (mg/dl)	75,40	141,9	130,9	110,4	91,03	110,0	105,2	101,7
Análise estatística	ANOVA, não significativo $\alpha=5\%$							
Referência (U/L)	60,0-110,0							

É importante relatar que mesmo não apresentando diferenças estatisticamente significativas, os valores médios da Glicemia nos momentos 1 e 2 (M1 e M2) encontravam-se além faixa de normalidade para cães, o que pode acarretar algumas lesões, sobretudo renais.

A justificativa para tal hiperglicemia transitória é apresentada por Souza e Elias (2006a). Segundo os autores, o metabolismo da glicose é alterado pela circulação extracorpórea, sendo a magnitude dessa alteração dependente de fatores como o grau de hipotermia e o tipo de perfusão ministrada. Especificamente para este trabalho, a explicação consiste no fato da insulina ter sua produção e liberação inibidas pela hipotermia e, adicionalmente, pelo elevado teor de adrenalina circulante no sangue em decorrência da ativação simpática em resposta à hipotensão. Somado a isto, para Guyton e Hall (2006), há o fato de que a própria adrenalina, por sua vez, também estimula a produção de glicose a partir do glicogênio hepático, via uma hipercortisolemia transitória.

Uma vez que a atividade simpática não pode ser quantificada de forma direta para sua verdadeira correlação com a variação glicêmica, nesta pesquisa propõe-se um mecanismo indireto para tal comprovação. Esta pode ser realizada através de uma correlação entre as variáveis frequência cardíaca e glicose sérica, conforme apresentado na Figura 15.

Gráfico de correlação entre a FC e Glicose

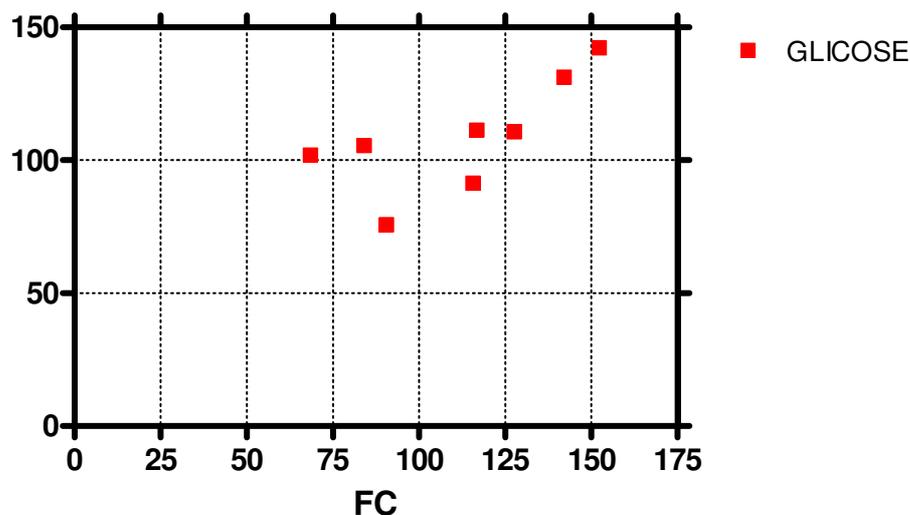


Figura 15 – Gráfico de correlação entre a frequência cardíaca e a Glicose sérica dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

É oportuno observar que a Glicose apresenta uma correlação estatística significativa com a frequência cardíaca, com $r = 0,7234$, ou seja, em termos de correlação de Pearson, um resultado expressivo. Isto comprova de forma numérica que a variação da glicose está, de fato, diretamente correlacionada à variação da frequência cardíaca, e por extensão, ao nível de atividade simpática.

4.6 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA *VERSUS* CK, CKMB, LDH, TEMPERATURA CORPORAL

Frente aos resultados apresentados até o presente momento, percebe-se que a variação na Pressão arterial média atuou de forma determinante sobre o comportamento de muitas das variáveis estudadas durante a ECMO.

De forma estatística, este fato pode ser comprovado através da utilização da Correlação Pearson ($\alpha=5\%$) entre a Pressão arterial média e as

demais variáveis propostas neste item. O comportamento de tal correlação é apresentado na Figura 16.

Gráfico de correlação entre a PA e demais variáveis

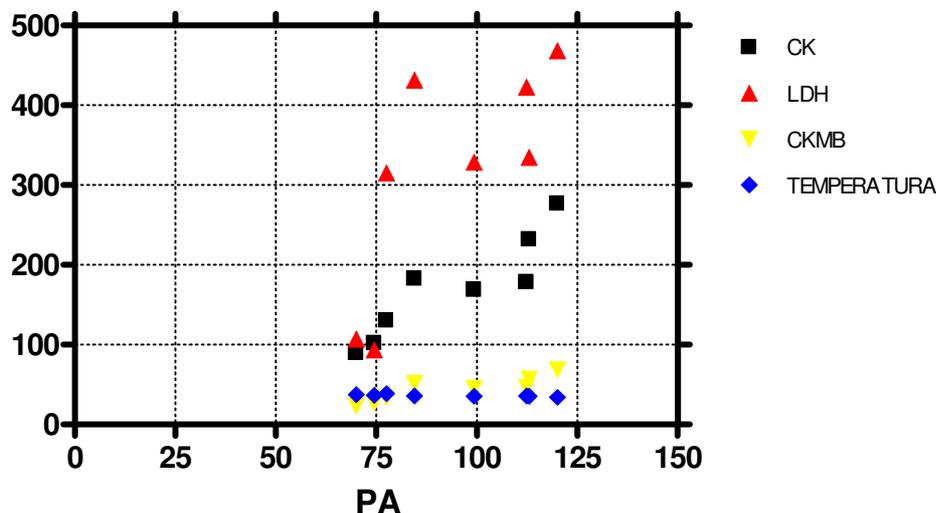


Figura 16 – Gráfico de correlação entre a pressão arterial média e as variáveis CK, LDH, CKMB e temperatura corporal dos animais do Grupo 1 durante o período de três horas de ECMO. Hospital Veterinário/UENF, 2008.

Como já mencionado no item Temperatura corporal (4.4), segundo Guyton e Hall (2006), a variação da temperatura corporal pode, de fato, estar relacionada à variação da pressão arterial média. A Figura 16 demonstra este comportamento. A análise de correlação entre estas duas variáveis comprova a existência de uma correlação inversamente proporcional, com $r = -0,8412$, indicando uma forte correlação.

Ademais, baseado na resposta do organismo à oxigenação extracorpórea observa-se que as demais variáveis, sobretudo bioquímicas, que apresentaram um comportamento de aumento durante o procedimento de ECMO estão diretamente correlacionadas, também, à variação da pressão arterial média.

Os valores revelam uma correlação de $r = 0,9017$ entre PA e CK, $r = 0,8725$ entre PA e CKMB, e $r = 0,7442$ entre PA e LDH. Dessa forma, pode-se

constatar seguramente que as lesões musculares apresentadas pelo ECMO durante o presente estudo ocorreram em decorrência da variação da pressão arterial média. Estes achados corroboram com as informações de Guyton e Hall (2006) e Souza e Elias (2006a). De acordo com os autores, em resposta à circulação extracorpórea, ou à hipotensão, o organismo tende à ativação de barorreceptores, que por sua vez desencadeiam uma série de reações visando o restabelecimento da pressão arterial. Dentre esses mecanismos, a ativação do sistema nervoso simpático resulta em uma tentativa de elevação da PAM e da resistência vascular periférica. Isto torna a velocidade do fluxo sanguíneo para algumas regiões reduzida, o que resulta em déficit no aporte de oxigênio e nutrientes necessários à manutenção das funções fisiológicas do tecido. Paralelamente a tal fato, ocorre uma acessória redistribuição do fluxo de sangue para os órgãos mais nobres. Em detrimento disso, outros órgãos, como rins, fígado e as massas musculares recebem fluxos de sangue insuficientes para as suas necessidades. Em função desta condição, produz-se um quadro propício ao dano muscular, caracterizado pelos aumentos séricos da CK, CKMB e LDH no presente trabalho.

Acredita-se que, frente aos resultados apresentados, a ECMO constitua um elemento importante e viável para o suporte respiratório prolongado, entretanto necessita de algum aperfeiçoamento ou adaptação para utilização na prática clínica em medicina veterinária.

5 CONCLUSÕES

- A oxigenação por membrana extracorpórea comportou-se como uma técnica viável de suporte respiratório por um período de três horas;
- A pressão arterial média reduziu nos primeiros 30 minutos de ECMO;
- A queda transitória na pressão arterial média influenciou de forma significativa no comportamento das demais variáveis analisadas;
- A ECMO induziu uma lesão muscular, sobretudo em tecidos periféricos, representada pelos aumentos séricos de CK, CKMB e LDH;
- A frequência cardíaca e a glicose aumentaram nos momentos iniciais de ECMO, em decorrência de uma resposta fisiológica ao estresse induzido pelo procedimento em questão;
- A ECMO desencadeou hipotermia nos pacientes submetidos ao procedimento;

- A ativação dos mecanismos compensatórios fisiológicos foi de grande relevância para a manutenção vital dos pacientes em ECMO durante o período de três horas;
- A ECMO necessita de adaptações para uso clínico na rotina da Medicina Veterinária.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALASUBRAMANIAN, S. K.; TIRUVOIPATI, R.; AMIN, M.; AABIDEEN, K. K.; PEEK, G. J.; SOSNOWSKI, A. W.; FIRMIN, R. K. 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.; FONG, S. W.; BURNS, N. E.; GAZZANIGA, A. B. Prolonged Partial Venous Arterial Bypass: Physiologic, Biochemical, and Hematologic Responses. **Annals of Surgery**, v.180, n.6, p.850–856, 1974.

BARTLETT, R. H.; GAZZANIGA, A. B.; HUXTABLE, R. F.; SCHIPPERS, H. C.; O'CONNOR, M. J.; JEFFETIES, M. R. Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.74, p.826-833, 1977.

BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. **Afeções Cardiovasculares em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul, SP: Interbook, 2003. 328p.

CHALIFOUX, A.; DALLAIRE, A.; BLAIS, D.; LARIVIERE, N.; PELLETIER, N. Evaluation of the Arterial Blood Pressure of Dogs by Two Noninvasive Methods. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, v.49, p.419-423, 1985.

CHAPMAN, J.; ADAMS, M.; GEHA, A.S. Hemodynamic response to pumpless extracorporeal membrane oxygenation. **Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery**, v.99, p.741-750, 1990.

CHATURVEDI, R. R.; MACRAE, D.; BROWN, K. L.; SCHINDLER, M.; SMITH, E. C.; DAVIS, K. B.; COHEN, G.; TSANG, V.; ELLIOTT, M.; LEVAL, M.; GALLIVAN, S.; GOLDMAN, A. P. Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery. **Heart, interventional cardiology and surgery**, v.90, p.545–551, 2004.

COSTA, I. A.; História da cirurgia cardíaca brasileira. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.13, n.1, p.1-7, 1998.

DENNIS, C.; SPRENG, D. S. JR.; NELSON, G. E. *et al.* Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. **Annals of Surgery**, v.134, p.709-721, 1951.

DINIZ, P. P. V. P.; SCHWARTZ, D. S.; COLLICCHIO-ZUANAZE, R. C. Cardiac trauma confirmed by cardiac markers in dogs: two case reports. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.1, p.85-89, 2007.

D'OLIVEIRA, L. G.; FELIPOZZI, H. J.; SANTOS, R. G. Surgery under direct vision for the correction of pulmonary stenosis with intact ventricular septum. **Surgery**, v.41, n.2, p.227-35, 1957.

DOGLIOTTI, A. M.; CONSTANTINI, A. Primo caso di applicazione all'uomo di un apparecchio di circolazione sanguinea extracorporea. **Minerva Chirurgica**, v.6, n.22, p.657-659, 1951.

DUNCAN, J. R.; PRASSER, K. W. **Veterinary Laboratory Medicine**. Iowa: State University Press, 1986. 285p.

DUNN, J. K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. São Paulo: Editora Roca, 2001. 1075p.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária de pequenos animais – Moléstias do cão e do gato**. São Paulo: Manole, 1997. 3020p.

FELIPOZZI, H. J.; SANTOS, R. G.; D'OLIVEIRA, L. G.; PERFEITO, J. S. Coração-pulmão artificial na cirurgia dos defeitos do septo auricular, sob controle direto da visão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.9 p.214, 1956.

FRENCKNER, B.; RADELL, P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. **Seminars in Pediatric Surgery**, v.17, p.34-41, 2008.

GAY, S. E.; ANKNEY, N.; COCHRAN, J. B.; HIGHLAND, K. B. Critical Care Challenges in the Adult ECMO Patient. **Dimensions of Critical Care Nursing**, v.24, n.4, p.157-162, 2005.

GIBBON, J. H. JR. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. **Minnesota Medicine**, v.37, n.3, p.171-185, 1954.

GIBBON, J. H. JR. The development of the heart-lung apparatus. **Rev Surg**, v.27, n.4, p.231-244, 1970.

GIFFHORN, H.; MARTINS, Z.; FERREIRA, W.; SALLUM, F.S.; COSTA, I.A. Parada circulatória total em cirurgia cardíaca pediátrica: relato de 130 casos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.13, n.1, 1998.

GOLEJ, J.; KAHLBACHER, H.; SCHOÈFFMANN, G.; WINTER, P.; BURDA, G.; BOIGNER, H.; TRITTENWEIN, G. The immediate haemodynamic response to the initiation of extracorporeal membrane oxygenation in a piglet model of infant hypoxic respiratory failure. **Perfusion**, v.17, p.421- 426, 2002.

GOMES, W. J.; SABA, J. C.; BUFFOLO, E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, São José do Rio Preto, v.20, n.4, 2005.

GOTTSCHALL, C. A. M. A maior descoberta do milênio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.73, n.3, p.309-319, 1999.

GUIMARÃES, J.I.; NICOLAU, J.C.; POLANCZYK, C.A. et al Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.80, n.2, p.01-17, 2003.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Textbook of Medical Physiology**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. 1150p.

HOROWITZ, E. S. K. Pós-operatório de cirurgia cardíaca: síndrome de baixo débito e crise de hipertensão pulmonar. **Revista Médica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.2, n.2, p.115-120, 2002.

INGYINN, M.; RAIS-BAHRAMI, K.; EVANGELISTA, R.; HOGAN, I.; RIVERA, O.; MIKESELL, G. T.; SHORT, B. L. Comparison of the effect of venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on renal blood flow in newborn lambs. **Perfusion**, v.19, p.163-170, 2004.

JESSEN, M.E. **Extracorporeal Life Support**. Texas: Landes Bioscience, 2001. 142p.

KAHN, J.; MULLER, H.; MARTE, W.; REHAK, P.; WASLER, A.; PRENNER, G.; TSCHELIESSNIGG, K. Establishing extracorporeal membrane oxygenation in a university clinic: case series. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.21, n.3, p.384-387, 2007.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. California: Academic Press, 1997. 932 p.

KATTAN, J.; GONZÁLEZ, A.; BECKER, P.; RODRÍGUEZ, J. I.; ESTAY, A.; FAUNES, M.; FAJARDO, C.; CANESSA, R. Oxigenación con membrana extracorpórea en pacientes pediátricos. Comunicación de los 3 primeros casos tratados. **Revista Médica do Chile**, v.133, p.1065-1070, 2005.

KHAN, N. U.; AL-ALOUL, M.; KHASATI, N.; MACHAAL, A.; LEONARD, C. T.; YONAN, N. Case report - Extracorporeal membrane oxygenator as a bridge to successful surgical repair of bronchopleural fistula following bilateral sequential lung transplantation: a case report and review of literature. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v.2, n.28, p.1-6, 2007.

LIEBOLD, A.; PHILIPP, A.; KAISER, M.; MERK, J.; SCHMID, F.X.; BIRNBAUM, D.E. Pumpless extracorporeal lung assist using an arterio-venous shunt Applications and limitations. **Minerva Anesthesiology**, v.68, p.387-391, 2002.

LIN, C.; CHEN, Y.; TSAI, F.; TIAN, Y.; JENQ, C.; FANG, J.; YANG, C. RIFLE Classification Is Predictive Of Short-Term Prognosis In Critically Ill Patients With Acute Renal Failure Supported By Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.21, p.2867-2873, 2006.

LOPES, S. T. A.; FRANCISCATO, C.; TEIXEIRA, L. V.; OLIVEIRA, T. G. M.; GARMATZ, B. C.; VEIGA, A. P. M.; MAZZANTI, A. Determinação da Creatina Quinase em Cães. **Revista da FZVA Uruguaiana**, v.12, n.1, p.116-122, 2005.

MARTINS, A.M.S.; NOGAROTO, S.; PICCINI, B.; TOFFANO, R.; VAMPEL, F.; BISCEGLI, J.F. Avaliação de oxigenador de membrana durante teste in vivo. **Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorpórea**, v.9, n.3, 2002.

MATHEIS, G. New Technologies for Respiratory Assist. **Perfusion**, v.18, p.171-177, 2003.

MELO, M.M.; VERÇOSA JÚNIOR, D.; PINTO, M.C.L.; SILVEIRA, J.B.; FERRAZ, V.; ECCO, R. PAES, P.R.O. Intoxicação experimental com extratos de *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em camundongos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.3, p.631-640, 2008.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de Laboratório Veterinária – Interpretação e Diagnóstico**. São Paulo: Editora Roca, 1995. 308p.

MORAES, M. C. J.; MORAES, D. J.; BASTOS, E. S.; MURAD, H. Circulação extracorpórea com desvio veno-arterial e baixa pressão parcial de oxigênio. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.16, n.3, p.251-261, 2000

MOSCARDINI, A. C.; GODOY, M. F.; BRAILE, D. M.; GODOY, J. M. P.; SOARES, M. J.; BRANDI, A. C.; RAMIN, S. L. Oxigenação extracorpórea por membrana e alterações hematológicas em estudo experimental. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.24, n.2, p.97-104, 2002.

MULHOLLAND, J. W. Cardiopulmonary Bypass. **Surgery (Oxford)**, v.25, n.5, p.217-219, 2007.

NELSON, W.H.; COX, M.M. **Principles of Biochemistry**. Nova Iorque: W. H. Freeman, 2004. 1124p.

NOCCHI, H. J. C. **Complexo ventricular prematuro em cães no trans-cirúrgico: identificação e tratamento**. Campos dos Goytacazes: Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, 2005. 31p.

PALADINO, S.; PERFEITO, J. S.; SANTOS, R. G.; D'OLIVEIRA, L. G.; FELIPOZZI, H. J. Aspectos fisiológicos das intervenções cardíacas com o emprego do conjunto coração-pulmão artificiais. **Revista Paulista de Medicina**, v.53, p.224, 1958.

PEEK, G. J.; CLEMENS, F.; ELBOURNE, D.; FIRMIN, R. K.; HARDY, P.; HIBBERT, C.; KILLER, H.; MUGFORD, M.; THALANANY, M.; TIRUVOIPATI, R.; TRUESDALE, A.; WILSON, A. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. **BMC Health Services Research**, v.6, n.163, p.1-13, 2006.

RABELO, R.C.; MELO, M.M.; SILVA JUNIOR, P.G.; LÚCIA, M. Avaliação das pressões venosa e arterial em cães submetidos a diferentes tipos de hipotensão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.6, p.741-748, 2005.

SANTOS, A.L.F. **Dosagem sérica da enzima creatinafosfoquinase-isoenzima MB (CK-MB) e de troponina I (cTnl) de cães eletrocardiograficamente normais e naqueles com desnível (infra e supra) do segmento ST, utilizando ensaio imunométrico por quimioluminescência.** São Paulo: Universidade de São Paulo (USP), 2005. 62p.

SCAIFE, E.R.; CONNORS, R.C.; MORRIS, S.E.; NICHOL, P.F.; BLACK, R.E.; MATLAK, M.E.; HANSEN, K.; BOLTE, R.G. An established extracorporeal membrane oxygenation protocol promotes survival in extreme hypothermia. **Journal of Pediatric Surgery**, v.42, p.2012-2016, 2007.

SHARKEY, S.W.; MURAKAMI, M.; SMITH, S.A.; APPLE, F. Canine myocardial creatine kinase isoenzyme response to coronary artery occlusion. **Circulation**, v.84, p.333-340, 1991.

SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais.** Vol 1. São Paulo: Editora Manole, 1998, 1361p.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. **Fundamentos da Circulação Extracorpórea.** Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa, 2006a. 809p.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Perfusão Pediátrica. **Perfusion Line, Boletim Informativo - Centro De Estudos Alfa Rio**, v.4, n.8, p.5-6, 2006b.

TAMESUE, K.; ICHIBA, S.; NAWA, S.; SHIMIZU, N. An Experimental Study On Pumpless Extracorporeal Membrane Oxigenation (Ecmo) Support In A Canine Model. **Acta Medica Okayama**, v.60, n.3, p.167-172, 2006.

TÁRRAGA, K. M.; SPINOSA, H. S.; CAMACHO, A. A. Eletrocardiographic evaluation of two anesthetic combinations in dogs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.52, n.2, p.138-143, 2002.

THAKAR, D. R.; SINHA, A. C.; WENKER, O. C. Concepts Of Neonatal ECMO. **The Internet Journal of Anesthesiology**, v.5, n.3, 2001. Disponível em:<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol5n3/ecmo.xml>. Acesso em: 18 jan. 2008.

THAKAR, D. R.; SINHA, A. C.; WENKER, O. C. Conceitos sobre ECMO Neonatal. **Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorporea**, v.9, n.1, 2000. Disponível em: <http://perflin.com/revista/volume9/v9n1/v9n1-01.html>. Acesso em: 18 jan. 2008.

TILLEY, L. P; GOODWIN, J. K. **Manual de Cardiologia para Cães e Gatos**. São Paulo: Editora Roca, 2002. 489p.

VORST, M. M. J.; WILDSCHUT, E.; HOUMES, R. J.; GISCHLER, S. J.; HOLTHE, J. E. K.; BURGGRAAF, J.; HEIJDEN, A.; TIBBOEL, D. Evaluation of furosemide regimens in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. **Critical Care**, v.10, n.6, p.1-8, 2006.

WEBER, T. R.; CONNORS, R. H.; TRACY JR, T. F.; BAILEY, P. V.; STEPHENS, C.; KEENAN, W. Prognostic determinants in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in newborns. **The Annals of Thoracic Surgery**, v.50, p.720-723, 1990.

ZWISCHENBERGER, J. B.; STEINHORN, R. H.; BARTLETT, R. H. **ECMO. Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care**. Michigan: Extracorporeal life support organization, 2000. 822p.

ANEXO - Resumo da ativação dos mecanismos fisiológicos de compensação observados durante a ECMO

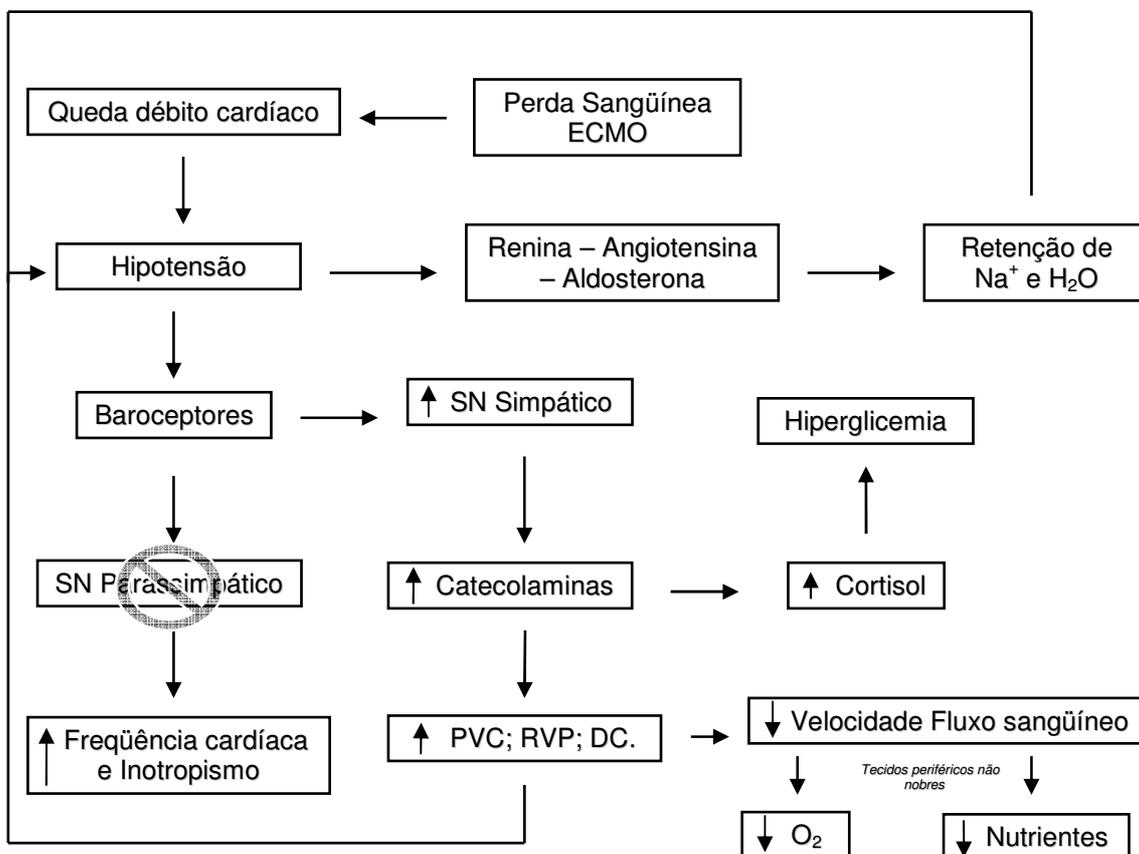


Figura 17 – Esquema das respostas fisiológicas de alguns sistemas orgânicos após indução à hipovolemia. Hospital Veterinário/UENF, 2008.