

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE
DARCY RIBEIRO

ALESSANDRA CASTELLO DA COSTA

PULMÃO ARTIFICIAL EM CÃES (*Canis familiaris*): AVALIAÇÃO LABORATORIAL E
FUNCIONAL

Campos dos Goytacazes – RJ

2013

ALESSANDRA CASTELLO DA COSTA

PULMÃO ARTIFICIAL EM CÃES (*Canis familiaris*): AVALIAÇÃO LABORATORIAL E
FUNCIONAL

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

ORIENTADOR: Prof. Dr. Antônio Peixoto Albernaz

Campos dos Goytacazes – RJ

2013

ALESSANDRA CASTELLO DA COSTA

PULMÃO ARTIFICIAL EM CÃES (*Canis familiaris*): AVALIAÇÃO LABORATORIAL E
FUNCIONAL

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

Aprovada em 10 de junho de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcello Roza (Doutor, Cirurgia) – UFG

Prof. Marta Fernanda Albuquerque da Silva (Doutora, Cirurgia) – UFRRJ

Prof. André Lacerda de Abreu Oliveira (Doutor, Cirurgia) – UENF

Prof. Cláudio Baptista de Carvalho (Doutor, Clínica Médica) – UENF

Prof. Antônio Peixoto Albernaz (Doutor, Patologia Clínica) – UENF
(Orientador)

Aos meus filhos Guilherme Castello de Oliveira Lacerda e Rodrigo Castello de Oliveira Lacerda, e ao meu marido André Lacerda de Abreu Oliveira. Por representarem a vida para mim.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar o meu reconhecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, ajudaram a tornar este trabalho uma realidade. Desta forma, inicio meus agradecimentos à Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, pela oportunidade de ingressar e me apaixonar pelo mundo acadêmico.

À FAPERJ. Agradeço a esta instituição por viabilizar financeiramente a realização desta pesquisa.

Muito especialmente gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Peixoto Albernaz, pela amizade e pela inestimável confiança depositada em mim. Pelos incontáveis ensinamentos ao longo desses quatro anos. Pelas oportunidades de crescimento, por estar sempre disponível e pela orientação neste trabalho.

Meus respeitosos agradecimentos à banca examinadora: Dr. Marcello Roza, Profa. Marta Fernanda Albuquerque da Silva, Prof. Cláudio Baptista de Carvalho, Prof. André Lacerda de Abreu Oliveira e Prof. Antônio Peixoto Albernaz, pelas valiosas contribuições e pelo tempo e energia despendidos para que fosse possível extrair o melhor deste estudo.

Aos colegas Jussara Peters Scheffer e Guilherme Alexandre Soares Monteiro. Sem vocês este trabalho não teria sido possível, minha eterna gratidão.

À Ana Beatriz Monteiro Fonseca, pelo auxílio imprescindível com a estatística deste estudo e por ter estado disponível para tirar todas as minhas dúvidas.

Ao companheiro Anderson Barros. Por sua amizade, gentileza e, lógico, pelos ensinamentos. Conviver com você durante estes anos foi um presente, uma honra muito grande. Estendo meus agradecimentos aos técnicos do Setor de Patologia Clínica do Hospital Veterinário, Josias Machado e Orlando Melo, por terem me recebido como amiga no laboratório.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da UENF, pela presença, pelos ensinamentos e pelos momentos partilhados em conjunto. Foi um período especial da minha vida.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciência Animal representado pelo professor Olney Vieira da Motta, Sra. Conceição Custódio dos Santos e Sra. Jovana Ferraz Serqueira Campos, pelo profissionalismo e gentileza. Muito obrigada.

Ao Prof. Dr. Cláudio Baptista de Carvalho, mestre e amigo querido. Pelo convívio sempre muito agradável, por estar sempre presente em minha caixa de correspondências eletrônicas com palavras positivas, pelo interesse e pelos votos de sucesso.

À equipe do Centro Educacional Sunflower, a segunda casa dos meus amores. Individualmente, cada profissional transmitiu-me a confiança e a tranquilidade necessárias para finalmente concluir este estudo. Meus sinceros agradecimentos.

À Sra. Rosângela Gomes. Pela presença, pelo apoio e pelo carinho diários. Por tornar a minha rotina e, conseqüentemente, este trabalho, possível.

À minha amada família, o meu ponto de partida. Ao meu pai, Hernani Castello da Costa Filho (*in memoriam*). Que saudades... Não houve um minuto nesta jornada que eu não pensasse em você. Nos momentos difíceis, eu lembrava que você jamais me deixaria desistir. Pelas suas palavras de incentivo, pelo seu amor eterno. À minha mãe, Elizabeth Moura Castello da Costa, por seu amor incondicional e capaz de mover o mundo por mim. A recíproca é totalmente verdadeira! Você é o meu porto seguro e a melhor mãe que alguém poderia ter. Ao meu amado irmão, Alexandre Castello da Costa, que não imagina, nem de perto, o quanto é importante para mim. À minha cunhada Suzan Ginger Castello da Costa e aos meus sobrinhos, Jorge Hernani Castello da Costa e Juliana Alaíde Castello da Costa, pelo amor e carinho infinitos. Quero ter vocês sempre perto de mim. À tia Maria José Lompreta Castello da Costa, a “bisa” mais linda e amada do planeta! Por seu carinho, seus telefonemas, suas orações e suas palavras sempre positivas. À prima Brunella Mandarino e aos tios queridos Clea Mandarino e Ernesto Emmanuele Mandarino, assim como meus padrinhos, Marilda Moraes Cardoso e José Martins Cardoso, pelo interesse por mim e pela presença constante e sempre querida em minha vida. E à Eva Maria da Silva, guerreira. A vovó Eva dos meninos. Sua coragem, sua fé, seu carinho são muito inspiradores nos momentos marcantes da minha vida.

Finalmente, gostaria de agradecer ao meu marido, André Lacerda de Abreu Oliveira, o meu grande amor. Você é o alicerce intelectual deste trabalho. Sou grata pela sua dedicação a mim e aos nossos filhos em cada segundo do seu dia, não importando o cansaço, a falta de tempo, os compromissos. Por demonstrar com atitudes a dimensão do seu amor. Quero estar ao seu lado, com os nossos filhos, o resto da minha vida.

Aos meus filhos, Guilherme Castello de Oliveira Lacerda e Rodrigo Castello de Oliveira Lacerda. Por serem crianças únicas, tão especiais. Pelos sacrifícios individuais que tiveram que fazer para que eu terminasse este estudo. Por representarem o ar que eu respiro. A vocês, todo o meu amor.

A Deus e aos meus amigos espirituais, que me auxiliaram nessa jornada de maneira inequívoca e grandiosa.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci,
pintor, escultor, cientista e inventor (1452-1519).

“Não está na natureza das coisas que o homem realize uma descoberta súbita e inesperada. A ciência avança passo a passo e cada homem depende do trabalho de seus predecessores”.

Lord Ernest Rutherford (1871-1937),
Físico, químico e ganhador de um prêmio Nobel.

RESUMO

Pulmão artificial em cães (*Canis familiaris*): Avaliação laboratorial e funcional.
Alessandra Castello da Costa. Orientador: Prof. Dr. Antônio Peixoto Albernaz.

A oxigenação extracorpórea do sangue é uma modalidade de suporte à vida utilizada em seres humanos para o tratamento de afecções como a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) em pacientes não responsivos aos tratamentos convencionais. Esta terapia promove o descanso do órgão acometido enquanto se aguarda a recuperação do processo patológico de origem. Apesar de se encontrar em fase inicial de implantação em cães com SARA, esta opção vem sendo considerada avançada e viável no tratamento desta espécie, sendo o Brasil o país pioneiro na pesquisa sobre o tema. Um dos obstáculos para a sua popularização está, além da complexidade inerente à técnica, no elevado custo do tratamento, principalmente dos oxigenadores de membranas, fabricados originalmente para uso de seres humanos. O presente estudo experimental desenvolveu o protótipo de um pulmão artificial economicamente mais viável com o objetivo de oxigenar o sangue de pacientes veterinários de pequeno porte. Após o acesso venoso da jugular de seis cães (*Canis familiaris*) adultos, fêmeas e sem raça definida, pesando entre 10 e 21 kg, os oxigenadores foram preenchidos com sangue venoso pela abertura lateral superior através da própria cânula de coleta sanguínea. Foram coletadas amostras sanguíneas em três diferentes momentos: antes de o sangue preencher o oxigenador, pelo mesmo ponto de entrada do sangue; imediatamente após o seu preenchimento e 1 minuto depois de ser oxigenado, todas as coletas realizadas na abertura lateral inferior. Os parâmetros avaliados foram o hematócrito, a gasometria e o lactato. Os resultados demonstraram claramente que houve uma hemodiluição das amostras analisadas devido ao uso do *prime* de solução cristalóide heparinizada, promovendo a queda brusca dos parâmetros pH, $t\text{CO}_2$, HCO_3^- , EB e lactato. No entanto, o acréscimo significativo da $s\text{O}_2$ e $p\text{O}_2$ evidenciaram a capacidade de oxigenação sanguínea do aparelho, assim como houve redução nos valores da $p\text{CO}_2$. O pulmão artificial proposto mostrou-se viável para a oxigenação e remoção do CO_2 do sangue venoso, utilizando-se um volume de 5 litros de O_2 por minuto a uma FiO_2 de 100%.

Palavras-chave: sangue, oxigênio, dióxido de carbono, gasometria, oxigenadores de membrana, ECMO, falência respiratória, cães.

ABSTRACT

Artificial lung in dogs (*Canis familiaris*): Laboratorial and functional evaluation.

Alessandra Castello da Costa. Advisor: Prof. Dr. Antonio Peixoto Albernaz.

Extracorporeal oxygenation of blood is a life support modality used in humans who are unresponsive to conventional treatments for conditions such as Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). This therapy spares the lungs while waiting for the resolution of the original pathological process. However, despite being considered advanced and feasible in the management of ARDS in dogs, this life support therapy is still in its initial phase. One of the obstacles to its popularization is, besides the inherent complexity of the technique, the high cost of treatment. This is specially true for the membrane oxygenators, originally manufactured for human use. This experimental study developed and tested an economically viable artificial lung prototype in order to oxygenate the blood of small animals. The prototype was primed with 1ml of heparin diluted in NaCl 0.9% (5,000UI of heparin added to 35ml of NaCl 0.9%). Oxygen enters the device through the vertical top opening connected to a flexible polyvinyl chloride tube. The other end was obliterated and remained inside the oxygenator, with a length of 40cm and 400 holes of approximately 0.33mm of diameter each. Six adult mongrel dogs (*Canis familiaris*), weighing between 10 and 21 kg, were used in this study. After the jugular venous access was obtained, the oxygenators were filled with venous blood through the cannula located in the upper side. Blood samples were collected at three different times: before the oxygenator was filled with blood, at the blood ingress, immediately after the oxygenator was completely filled with blood and one minute after the blood being oxygenated, both collected through the lower side opening. The evaluated parameters included hematocrit, blood gas and lactate. The results demonstrated that there was a hemodilution of the samples due to the use of heparinized crystalloid prime solution, promoting the decrease of the parameters pH, tCO₂, HCO₃⁻, BE and lactate. However, the significant increase in the pO₂ and SO₂, as well as decreased pCO₂ values, showed blood oxygenation capability of the apparatus. The proposed artificial lung has been shown to be effective for oxygenation and removal of CO₂ from the venous blood, using a volume of 5 liters of O₂ per minute at 100% FiO₂.

Keywords: Blood, oxygen, Carbon dioxide, Blood gas analysis, membrane oxygenators, ECMO, respiratory failure, dogs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1: Extremidade de cânula de cloreto de polivinila flexível obliterada com o auxílio de quatro *endoclips* de 5mm titânio. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. 64
- Figura 2: Dispersor de bolhas composto de cânula flexível de cloreto de polivinila e 400 orifícios realizados com agulha 29G. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. 64
- Figura 3: Esquema do protótipo de pulmão artificial. A - Entrada para o O₂. B – entrada do sangue e conexão para coleta de amostras sanguíneas. C – Conexão para coleta de amostras sanguíneas. D – Saída obliterada. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. 65
- Figura 4: Protótipo de pulmão artificial. A - Entrada para o O₂. B – entrada do sangue e conexão para coleta de amostras sanguíneas. C – Conexão para coleta de amostras sanguíneas. D – Saída obliterada. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. 66
- Figura 5: Canulação da veia jugular de cadela. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. 67
- Figura 6: Locais e momentos de coleta das amostras sanguíneas. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber oxigênio. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. 68

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1:	Características de raça, sexo e peso dos animais que participaram do experimento.	62
Tabela 1:	Comparação entre os valores dos parâmetros mensurados a partir de amostras sanguíneas retiradas antes e após preencher o protótipo de pulmão artificial em três momentos ao longo dos experimentos. Valores expressos em média \pm desvio padrão. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.....	72
Quadro 2:	Valores de normalidade de parâmetros de hemogasometria e lactato em cães.....	82

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1: Média \pm desvio padrão dos valores do hematócrito (Ht) obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013. 73
- Gráfico 2: Média \pm desvio padrão dos valores do pH obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013. 74
- Gráfico 3: Média \pm desvio padrão dos valores da sO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013. 75
- Gráfico 4: Média \pm desvio padrão dos valores da pO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013. 76
- Gráfico 5 Média \pm desvio padrão dos valores da pCO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013. 77
- Gráfico 6: Média \pm desvio padrão dos valores da tCO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013. 78
- Gráfico 7 Média \pm desvio padrão dos valores do HCO₃ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual

	do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.	79
Gráfico 8:	Média \pm desvio padrão dos valores do EB obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O ₂ . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.	80
Gráfico 9:	Média \pm desvio padrão dos valores do lactato obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O ₂ . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.	81

LISTA DE ANEXOS

- Anexo A: Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 1. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. .. 103
- Anexo B: Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 2. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. .. 103
- Anexo C: Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 3. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. .. 104
- Anexo D: Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 4. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. .. 104
- Anexo E: Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 5. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. .. 105
- Anexo F: Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 6. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013. .. 105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cm	centímetro.
CO ₂	dióxido de carbono.
EB	excesso de base.
ECMO	oxigenação extracorpórea por membrana.
FiO ₂	fração inspirada de O ₂ .
g	grama.
Hb	hemoglobina
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
H ₂ CO ₃	ácido carbônico
Ht	hematócrito
Kg	quilograma
LDH	lactato desidrogenase
mmHg	milímetros de mercúrio
mL	mililitro
NaCl	cloreto de sódio
O ₂	oxigênio
pO ₂	pressão parcial de oxigênio
pCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
PEEP	pressão positiva expiratória final
pH	potencial hidrogeniônico ou potencial de hidrogênio
sO ₂	saturação de oxigênio da hemoglobina
SARA	síndrome da angústia respiratória aguda
TCA	tempo de coagulação ativado
tCO ₂	dióxido de carbono total
TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativada
UI	unidades internacionais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
	1.1 JUSTIFICATIVA	21
	1.2 OBJETIVOS	21
	1.3 HIPÓTESE	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
	2.1 OXIGENADORES EXTRACORPÓREOS OU PULMÕES ARTIFICIAIS	22
	2.1.1 Histórico	22
	2.1.2 Tipos de oxigenadores extracorpóreos	26
	2.1.2.1 Oxigenadores de películas	27
	2.1.2.2 Oxigenadores de bolhas	28
	2.1.2.3 Oxigenadores de membrana	29
	2.2 SARA	31
	2.3 ECMO	34
	2.3.1 Histórico	36
	2.3.2 Nomenclatura	39
	2.3.3 Desvios cardiopulmonares	40
	2.3.4 Faixa etária	42
	2.3.5 Pré-requisitos e contra-indicações	45
	2.3.6 Duração	46
	2.3.7 Anticoagulação sanguínea	47
	2.3.8 Complicações possíveis	49
	2.3.9 Monitorização do paciente durante a ECMO	50
3	MATERIAL E MÉTODOS	61
	3.1 LOCAL DOS EXPERIMENTOS	61
	3.2 MODELO EXPERIMENTAL E PRINCÍPIOS ÉTICOS DO USO DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO	62

3.3 AMOSTRAGEM	62
3.4 PROTÓTIPO DE PULMÃO ARTIFICIAL	62
3.5 ANTICOAGULAÇÃO SANGUÍNEA E <i>PRIME</i>	66
3.6 CANULAÇÃO DOS ANIMAIS	67
3.7 FUNCIONAMENTO DO PROTÓTIPO DE PULMÃO ARTIFICIAL	67
3.8 DIVISÃO DOS TEMPOS DE COLETA DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS	68
3.9 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS	69
4 RESULTADOS E ESTATÍSTICA.....	71
4.1 HEMATÓCRITO	73
4.2 HEMOGASOMETRIA	74
4.2.1 pH	74
4.2.2 sO₂	75
4.2.3 pO₂	76
4.2.4 pCO₂	77
4.2.5 tCO₂	78
4.2.6 HCO₃⁻	79
4.2.7 EB	80
4.3 LACTATO	81
5 DISCUSSÃO.....	82
5.1 HEMATÓCRITO	82
5.2 HEMOGASOMETRIA	85
5.2.1 pH	85
5.2.2 pO₂ e sO₂	86
5.2.3 pCO₂	88
5.2.4 tCO₂, HCO₃⁻ e EB	89

5.3 LACTATO	90
7 CONCLUSÕES	92
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
ANEXOS	103

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), resposta inflamatória importante a uma lesão pulmonar ou sistêmica, resulta em edema pulmonar não-cardiogênico (WILKINS et al., 2007), hipoxemia e alterações importantes da função pulmonar (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011), conduzindo a diferentes graus de comprometimento respiratório (KELMER et al., 2012).

Recentemente, por ocasião da epidemia do vírus influenza A (H1N1), a SARA causada pelo vírus atingiu níveis pandêmicos em seres humanos (AZEVEDO et al., 2011). Desde então, diversos casos de diagnóstico de contaminação por este agente etiológico já foram confirmados em animais de companhia e as mesmas complicações pulmonares provocadas em seres humanos têm sido observadas nestes pacientes (DUNDON et al, 2010; SWENSON et al, 2010).

São inúmeros os artigos experimentais sobre SARA em animais, mas a publicação em Medicina Veterinária ainda é tímida. No entanto, um número crescente de pacientes veterinários, especialmente caninos e felinos, tem sido tratado em unidades de terapia intensiva para esta condição (WILKINS et al., 2007).

Em seres humanos, a oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO), método avançado de suporte à vida (COSTA et al., 2008), vem sendo cada vez mais considerada para o tratamento de pacientes com SARA (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011), auxiliando os pulmões e/ou o coração quando estes apresentam-se não responsivos aos tratamentos convencionais (FERREIRA et al., 2012). O objetivo é promover a perfusão dos tecidos com sangue oxigenado enquanto se aguarda a recuperação do processo patológico de origem (COLAFRANCESCHI et al., 2008; HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011).

A ECMO ainda não é aplicada rotineiramente na Medicina Veterinária (COSTA et al., 2008). O Brasil é o país pioneiro no uso desta técnica em cães, que vem sendo inserida gradativamente por Costa et al., (2008), Ferreira et al. (2010) e Ferreira et al. (2011) em animais desta espécie com insuficiência respiratória aguda, potencialmente reversível, e em estudos experimentais. Apesar de seu caráter invasivo, a ECMO vem sendo considerada uma opção viável para tratar cães que apresentam quadros dessa natureza (FERREIRA et al., 2010).

1.1 JUSTIFICATIVA

Apesar do estabelecimento progressivo de protocolos para a aplicação da oxigenação extracorpórea por membrana em cães com SARA, os custos referentes à implantação desta terapia de suporte à vida podem ser impeditivos na rotina da maioria das clínicas e hospitais veterinários do país devido, em grande parte, ao elevado valor comercial do oxigenador de membranas necessário para a sua implantação. Ao propor um modelo inovador de pulmão artificial para cães e gatos, de baixo custo e facilmente aplicável, estimula-se a inovação tecnológica nesta área, a qual o suporte respiratório ainda é um problema, com possibilidades de uso de forma ampla, estimulando o desenvolvimento de redes de pesquisas neste tema.

1.2 OBJETIVOS

Objetiva-se avaliar a capacidade de oxigenação sanguínea promovida por um novo modelo de oxigenador de bolhas, tendo como objetivos específicos mensurar e observar variações do hematócrito, do lactato, da ventilação, da oxigenação e do equilíbrio ácido-base em amostras de sangue oxigenado pelo dispositivo testado.

1.3 HIPÓTESE

A hipótese é a de que o protótipo de pulmão artificial avaliado é capaz de oxigenar o sangue e, desta maneira, contribuir para a resolução da SARA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OXIGENADORES EXTRACORPÓREOS OU PULMÕES ARTIFICIAIS

2.1.1 Histórico

Até o final do século XIX, os procedimentos cirúrgicos no Brasil eram realizados por leigos e, de maneira geral, pode-se dizer que não passavam de procedimentos simples, como curativos, lancetagem de abscessos, extração de dentes e, não raro, havia o manuseio de sanguessugas. Neste mesmo período, a cirurgia na Europa podia ser considerada incipiente. Procedimentos cardíacos eram inexistentes, havendo muito misticismo em torno do assunto, pois acreditava-se que este órgão era a sede da alma. Em 1883 não era raro encontrar quem dizia que o cirurgião que tentasse suturar uma ferida cardíaca deveria perder o respeito de seus colegas. Foi preciso que se passasse apenas três anos para que Ludwig Rehn obtivesse sucesso ao suturar um ferimento no ventrículo esquerdo (BRAILE; GODOY, 2012).

Mas para que os cirurgiões continuassem a se aventurar a realizar procedimentos cardíacos, seria necessário encontrar uma maneira de oxigenar o sangue fora do corpo, como fazem hoje os oxigenadores extracorpóreos (LIM, 2006). Os oxigenadores são aparelhos artificiais que podem assistir os pulmões lesados ou recém transplantados ou, até mesmo, substituir completamente o órgão nativo (NOLAN; WANG; ZWISCHENBERGER, 2011) ao fornecer oxigênio (O_2) e extrair o dióxido de carbono (CO_2) do sangue (LIM, 2006). Aliás, o termo oxigenador, consagrado atualmente pelo uso, já foi questionado justamente por não só fornecer O_2 ao sangue, mas também transportar e eliminar o CO_2 , introduzir ou remover gases anestéticos e, de certa forma, filtrar o sangue do reservatório de cardiostomia. Desta forma, é possível encontrar na literatura autores que preferam utilizar o termo pulmão artificial (SOUZA; ELIAS, 2006).

Estes dispositivos foram primeiramente conceitualizados em 1667. O cientista inglês Robert Hooke (LIM, 2006), ao abrir um cão e o mantê-lo vivo graças a um fole inserido em sua traqueia, demonstrou experimentalmente que o movimento dos pulmões era independente dos batimentos cardíacos e que a função da respiração não era fazer o sangue circular, mas ventilá-lo, contrariamente ao que era suposto

por muitos cientistas daquele tempo (BRITO, 2008). No entanto, os oxigenadores propriamente ditos somente foram desenvolvidos na prática por fisiologistas franceses e alemães no século XIX. Em 1812, Julien-Jean Cesar Le Gallois tentou oxigenar e perfundir coelhos decapitados através da injeção de sangue arterial, mas falhou devido a complicações envolvendo a coagulação. Desta forma, em 1849, Lobell decidiu desfibrinar o sangue antes de perfundir um rim, sendo bem sucedido. Nove anos mais tarde, Brown-Sequard perfundiu a cabeça de um cão obtendo sucesso moderado, observando que 5 minutos de isquemia cerebral resultava em morte do órgão (LIM, 2006).

Mas a primeira oxigenação artificial através do contato direto do sangue com o ar em uma circulação extracorpórea ocorreu em 1869, quando Ludwig e Schmidt agitaram um balão contendo sangue desfibrinado e ar. Em 1882, Frey e Gruber descreveram um oxigenador extracorpóreo que expunha uma fina camada de sangue ao ar em um cilindro inclinado, rotacionado por um motor elétrico na frequência de 30 rotações por minuto (LIM, 2006).

Diante da necessidade de se abrir o coração durante um procedimento cirúrgico, diversos tipos de oxigenadores foram desenvolvidos nas primeiras décadas no século XX (LIM, 2006). Em 1937 chegou a conhecimento público a tentativa pioneira de oxigenação artificial do sangue tendo como objetivo sustentar a vida de um organismo como um todo (DRUMMOND et al., 2005). Era a máquina coração-pulmão artificial, desenvolvida pelo Dr. John Gibbon, capaz de manter a respiração e a circulação em pequenos animais por 30 ou 40 minutos. No mesmo ano, Gibbon desenvolveu uma outra máquina com bombas de rolete, capaz de manter gatos em circulação extracorpórea, mas não cães ou seres humanos (BRAILE; GODOY, 2012). O sistema criado previa que o sangue anticoagulado fosse exposto diretamente ao O_2 , o princípio dos oxigenadores de bolhas, mas somente poderia ser utilizado durante pouco tempo, já que promovia hemólise grave, trombocitopenia, hemorragia e falência de órgãos (LEWANDOWSKI, 2000). Então, com a ajuda de engenheiros da International Business Machines (IBM), Gibbon desenvolveu um oxigenador extracorpóreo de telas fixas (BRAILE; GODOY, 2012), constituído de uma série de seis a oito telas de arame com 60cm de altura e 10cm de largura cada uma, posicionadas vertical e paralelamente em um recipiente plástico, para onde o sangue fluía, formando uma película estável exposta ao fluxo de oxigênio (LIM, 2006).

Após duas décadas de pesquisas, em 1953, Gibbon relatou a primeira circulação extracorpórea através do uso de um sistema de circulação e respiração artificial para correção de comunicação interatrial, com capacidade de suprir as necessidades metabólicas de um ser humano por um curto período de tempo (DRUMMOND, 2001). Dr. Gibbon nunca conseguiu repetir sua façanha e, após cinco tentativas sem sucesso, ele abandonou a cirurgia cardíaca (BRAILE; GODOY, 2012). Mais tarde, Kirklin e colegas, da Clínica Mayo, em Rochester, Minnesota, aprimoraram este modelo de Gibbon, tornando-o comercialmente disponível (LIM, 2006).

Outro tipo de pulmão artificial, o oxigenador de discos rotativos, foi projetado por Bjork, em 1948 (DRUMMOND, 2001). O dispositivo previa a utilização de discos de tela, que giravam lentamente e sobre os quais eram jogados jatos de sangue. Este dispositivo era suficiente para manter a circulação e a oxigenação de um ser humano (BRAILE; GODOY, 2012) e foi modificado para uso clínico por Melrose, em 1953, por Kay e Cross, em 1956, por Osborn, Bramson e Gerbode, em 1960 e por outros estudiosos. Diversos materiais foram testados nesse período, como Teflon®, Pyrex®, plástico e aço inoxidável. Os oxigenadores de discos rotativos continuaram a ser utilizados por muitos profissionais nos anos 60 e 70, apesar da dominância dos práticos e descartáveis oxigenadores de bolhas e, mais tarde, oxigenadores de membrana (LIM, 2006).

Diferentemente dos demais tipos de oxigenadores estudados, que se baseavam no princípio de formar uma fina camada de sangue sobre uma grande superfície inserida em uma atmosfera de O_2 , os oxigenadores de bolhas foram projetados para criarem uma grande interface entre o O_2 e o sangue ao borbulharem o gás diretamente dentro do sangue (BRAILE; GODOY, 2012). Em 1882 Schroder relatou o uso pioneiro deste tipo de oxigenador. Neste experimento, o ar foi introduzido em um reservatório venoso e o conseqüente aumento da pressão interna empurrou o sangue oxigenado para um reservatório arterial, cujo conteúdo foi usado para a perfusão de um rim (LIM, 2006). Mas o método de Schroder era ainda lento (BRAILE; GODOY, 2012) e a formação de espuma representava o seu maior impedimento (LITWAK; LELAND; GOLLAN, 2002).

Décadas mais tarde, Frank Gollan comentou que, apesar de Schroder não ter desenvolvido um oxigenador de bolhas eficiente, teve uma excelente ideia que resultou, em 1950, no desenvolvimento de um pequeno oxigenador de bolhas por

ele, por Leland C. Clark Jr. e colaboradores (LITWAK; LELAND; GOLLAN, 2002). Este novo oxigenador era capaz de eliminar as bolhas ao passar o sangue por um tubo com varetas ou pequenas esferas de vidro tratadas com *DC Antifoan A*, um composto de silicone utilizado na indústria alimentícia para a fritura de batatas (BRAILE; GODOY, 2012) que, apenas dois anos antes, já havia sido descrito como eficaz na remoção de espuma, além de inócuo. Credita-se a esta capacidade de aglutinar a espuma oxigenada com esferas de vidro revestidas com *DC Antifoan A* o ponto chave do sistema (LITWAK; LELAND; GOLLAN, 2002). Esta substância continua a ser utilizada ainda hoje na circulação extracorpórea. O aprimoramento deste modelo, dois anos depois, rendeu à equipe o sucesso na manutenção da circulação extracorpórea em animais com mais de 20kg (BRAILE; GODOY, 2012).

Alguns anos mais tarde, os médicos, Dr. Richard A. DeWall e Dr. Clarence Walton Lillehei, da Universidade de Minnesota, obtiveram tubos de plástico de uma empresa que fornecia estas embalagens para fábricas de maionese – cuja fabricação também enfrentava o mesmo inconveniente da formação de espuma –, untando-os com o anti-espumante *DS antifoan A*. Mesmo assim, algumas bolhas ainda persistiam no sangue. DeWall criou, então, uma hélice de tubo de PVC para que as bolhas fossem empurradas, obtendo o resultado esperado. Em 1956, o Dr. Lillehei e colaboradores haviam atingido a marca de 80 operações com o oxigenador de bolhas e, no ano seguinte, 350. A introdução do oxigenador de bolhas permitiu a expansão da cirurgia cardíaca em todo o mundo. Ao contrário do complexo oxigenador do Dr. Gibbon, com diversas partes móveis, o oxigenador de bolhas do Dr. DeWall era elegantemente simples, construído de tubos de plástico usado na indústria alimentícia, barato e descartável, além de esterilizável em autoclave (BRAILE; GODOY, 2012).

Por outro lado, a ideia de uma membrana protetora entre o sangue e o ar com o intuito de diminuir o problema do trauma sanguíneo inerente ao sistema de contato direto empregado pelos oxigenadores vigentes na época teve início nas observações feitas por Kolf e Berk, em 1944. Eles observaram que o sangue, em um aparelho de hemodiálise, que continha 20.000cm² de tubo de celofane, tornou-se oxigenado quando exposto ao dialisado aerado. O gás contido no sangue equilibrava-se com o do dialisado através do processo de difusão passiva. Mas apesar da imediata evidência da vantagem potencial de um oxigenador com estes princípios – diminuir o trauma sanguíneo associado aos oxigenadores de contato

direto –, outras questões foram rapidamente notadas como, por exemplo, a existência de uma barreira adicional para a troca gasosa, representada pela membrana, e a escassez de biomateriais de membrana apropriados. Os primeiros materiais utilizados foram o polietileno e a etilcelulose, os mais permeáveis ao O₂ e ao CO₂ que se conhecia na época (LIM, 2006).

Finalmente, em 1956, Clowes et al. desenvolveram um pulmão artificial reutilizável, que separava o O₂ do sangue por uma membrana (DRUMMOND et al., 2005). Este oxigenador de membrana recebeu melhorias posteriores e passou a ser usado durante procedimentos de circulação extracorpórea com duração prevista para mais do que algumas horas (LEWANDOWSKI, 2000). O modelo era composto por membranas de teflon, planas e em camadas superpostas. Ele era grande, apresentava vazamentos, mas serviu de molde para o aprimoramento dos oxigenadores de membrana, cujo modelo descartável foi criado nos anos 60 (DRUMMOND et al., 2005). A geração destes oxigenadores permite a troca gasosa por difusão dos gases respiratórios, não havendo contato direto entre o sangue e o gás, sendo considerada mais semelhante à oxigenação natural, realizada nos pulmões (DRUMMOND et al., 2005). Desta forma, passaram a ser empregados em neonatos, crianças e, posteriormente, em adultos no tratamento da SARA em unidades de terapia intensiva, afecção até então tratada somente com ventilação mecânica (LIM, 2006). O desenvolvimento dos oxigenadores de membrana na década de 1960 foi considerado um marco na evolução técnica de circulação extracorpórea e da ECMO (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011).

As pesquisas continuaram ao longo do tempo e, paralelamente, outros profissionais procuraram aprimorar os oxigenadores extracorpóreos, preocupando-se em desvendar soluções para minimizar as complicações enfrentadas, como hemólise, perda de plasma, redução de plaquetas e leucócitos e contaminação por bactérias (BRAILE; GODOY, 2012).

2.1.2 Tipos de oxigenadores extracorpóreos

Um pulmão artificial deve ser capaz de sustentar as exigências das trocas gasosas de um pulmão normal em funcionamento. Em conformidade com este propósito, o dispositivo deve diminuir a lesão das células sanguíneas, minimizar as respostas de coagulação e imunológica e, lógico, maximizar a troca de gases

(NOLAN; WANG; ZWISCHENBERGER, 2011). Diversos autores estabeleceram que estes dispositivos devem ser capazes de oxigenar cerca de cinco litros de sangue por minuto e remover o CO_2 para a manutenção artificial da vida em um organismo adulto (DRUMMOND et al., 2005).

Os oxigenadores podem ser classificados em três grupos, de acordo com a forma como efetuam a transferência de O_2 para o sangue (DRUMMOND, 2001). Mas, modernamente, apenas os oxigenadores de membrana são utilizados em circulação extracorpórea e outros procedimentos que envolvem a oxigenação artificial (SOUZA; ELIAS, 2006).

2.1.2.1 Oxigenadores de películas

Eles foram os mais utilizados no início da circulação extracorpórea, adotados em grande escala no início dos anos 70, mas abandonados com o advento dos oxigenadores de bolhas. O princípio de seu funcionamento era a distribuição do sangue venoso em finas películas, expondo o sangue a uma atmosfera rica em O_2 . Estes dispositivos podem ser divididos pela forma como produzem esta película: os oxigenadores de cilindro, os oxigenadores de telas e os oxigenadores de discos (DRUMMOND, 2001).

Os oxigenadores de cilindro utilizavam cilindros que giravam em torno de um eixo principal, dentro de um reservatório onde circulava uma corrente de ar ou O_2 puro, e o sangue venoso era drenado por gravidade. A rotação proporcionava o revestimento do cilindro por uma fina película de sangue, onde ocorria a troca gasosa (DRUMMOND, 2001).

Os oxigenadores de telas eram constituídos por uma moldura, semelhante a um quadro, e diversas telas eram dispostas em seu interior, na vertical. O sangue venoso fluía e escoava ao longo das telas formando uma película dos dois lados, e o O_2 circulava entre as telas, ocorrendo a troca gasosa. Era um sistema complexo, que compreendia duas bombas, uma para efetuar a circulação do sangue entre as telas, e outra para efetuar o retorno do sangue arterial ao paciente (DRUMMOND, 2001).

Já os oxigenadores de discos eram formados por um conjunto de discos metálicos, montados em um eixo na horizontal, separados por distanciadores dentro de uma cúpula de vidro onde o sangue circulava. O movimento giratório dos discos

fazia com que o sangue entrasse em contato com eles e formassem uma película que era exposta ao O_2 durante o tempo de rotação desses (DRUMMOND, 2001).

2.1.2.2 Oxigenadores de bolhas

Estes dispositivos utilizam o princípio da oxigenação do sangue por dispersão de gás, criando-se uma enorme superfície de contato a partir de um pequeno volume de sangue, quando este é distribuído em bolhas (LITWAK; LELAND; GOLLAN, 2002; SOUZA; ELIAS, 2006).

O gás é introduzido no sangue venoso através de um dispersor, formando bolhas. O tamanho destas bolhas influencia a troca de gases. As bolhas de menor diâmetro são mais eficientes para a captação do O_2 pelo sangue. As bolhas maiores são mais eficientes na remoção do CO_2 . Um equilíbrio adequado ocorre com a produção de uma mistura de bolhas de diversos tamanhos, entre 3 e 10mm (SOUZA; ELIAS, 2006).

A película de sangue nas bolhas tem uma espessura aproximada de 6 a 10 camadas de hemácias, é extremamente leve e funciona como um alvéolo independente, onde ocorrem as trocas gasosas. A bolha formada entra em contato com o O_2 nas suas superfícies interna e externa, ou seja, a bolha contém O_2 no seu interior e está imersa em uma atmosfera de O_2 (SOUZA; ELIAS, 2006).

O local do oxigenador de bolhas onde o dispersor introduz o O_2 no sangue chama-se câmara de borbulhamento ou de oxigenação. O dispersor é feito de material vítreo poroso (DRUMMOND, 2001) em forma de um disco plano multiperfurado. Nesta câmara, a hemoglobina da hemácias do sangue venoso, drenado por sifonagem simples, recolhe o O_2 e o CO_2 é liberado do sangue. Esta transferência, no entanto, não é instantânea, efetuando-se em quatro etapas: 1) difusão do O_2 no plasma que circunda a hemácia; 2) difusão do O_2 através da membrana da hemácia; 3) difusão do O_2 no interior da hemácia e 4) a combinação química do O_2 com a hemoglobina da hemácia. O tempo de contato entre o sangue e o gás para a adequada saturação do sangue varia de 3 a 30 segundos. O CO_2 é rapidamente eliminado pelo oxigenador por ter grande coeficiente de solubilidade. O responsável por esta remoção é o fluxo do gás instilado no dispersor, sendo maior ou menor à medida que se queira aumentar ou diminuir a eliminação do CO_2 . Fluxos de gás menores que 50% do fluxo de sangue (relação 0,5:1) podem, eventualmente,

comprometer a eliminação do CO₂. Já a maioria dos oxigenadores de bolhas pode oxigenar adequadamente o sangue venoso com um fluxo de gás igual ou ligeiramente inferior a 1:1, em relação ao fluxo de sangue. Recomenda-se ventilar os oxigenadores de bolhas com O₂ a 100% (SOUZA; ELIAS, 2006).

Uma segunda câmara é conectada a essa, e promove o desborbulhamento do sangue. Nela, há um elemento filtrante de espuma de poliuretano (DRUMMOND, 2001), capaz de reter restos celulares, microbolhas, grumos plaquetários e de fibrina (SOUZA; ELIAS, 2006). Com sua superfície de contato impregnada com silicone antiespumante, o *antifoam A*, este conjunto de esponjas reduz a tensão superficial das bolhas do sangue, favorecendo seu rompimento (DRUMMOND, 2001). Esta câmara, também conhecida como caníster, remove o CO₂ do sangue e o excesso de O₂ instilado na coluna oxigenadora através de orifícios não restritivos em sua porção superior. Os oxigenadores de bolhas modernos incorporam a câmara de desborbulhamento e a coluna oxigenadora em um único componente (SOUZA; ELIAS, 2006). O sangue, que ao atingir o lado oposto, continua oxigenado, mas em sua forma líquida, escoar suavemente para um reservatório arterial, de onde é bombeado de volta para o paciente (DRUMMOND, 2001). Esta câmara também representa um elemento de segurança contra o bombeamento acidental de ar no sistema arterial do paciente (SOUZA; ELIAS, 2006).

Os oxigenadores de bolhas são eficientes para procedimentos de menor duração, pois causam injúria às células sanguíneas e plaquetas, desnaturação de proteínas e produzem microêmbolos (SOUZA; ELIAS, 2006).

2.1.2.3 Oxigenadores de membrana

Os oxigenadores de membrana foram concebidos para trabalharem sem a interface sangue-gás, característica indesejável das demais modalidades de oxigenadores. O uso destes oxigenadores pressupõe que o O₂ atravesse a membrana do dispositivo, dissolva-se no plasma sanguíneo, transponha a membrana das hemácias e difunda-se em seu citoplasma combinando com a hemoglobina. Como o CO₂ é cerca de vinte vezes mais solúvel que o O₂, pode ser eliminado com facilidade através de qualquer tipo de membrana pela simples diferença de pressão parcial, que é a principal força física que impulsiona o gás através da membrana (DRUMMOND et al., 2005).

Os oxigenadores de membrana permitem o controle independente da transferência de O_2 e CO_2 pelo uso de um dispositivo conhecido como misturador de gases ou *blender*. A transferência de O_2 é controlada pela porcentagem deste gás que é instilada no oxigenador. Quanto maior a fração de O_2 no gás, maior será a sua transferência para o sangue. Já a transferência do CO_2 é controlada pelas variações do fluxo de gás que ventila o oxigenador. Quanto maior o fluxo de gás, maior será a remoção de CO_2 do sangue; reduzindo-se este fluxo, remove-se menos CO_2 (DRUMMOND et al., 2005).

O ideal é que a quantidade de *prime* utilizada (solução que preenche o aparelho antes da entrada do sangue) seja aquela necessária apenas para a operação do aparelho, evitando a hemodiluição excessiva e as transfusões de sangue e seus derivados (DRUMMOND et al., 2005).

Os oxigenadores de membrana em uso corrente utilizam membranas de polipropileno microporoso ou silicone. Os demais materiais, como o Teflon e o polietileno, por exemplo, foram abandonados (DRUMMOND, 2001). Os tipos de membrana utilizados nestes oxigenadores também podem diferir. Há membranas denominadas verdadeiras, que são semipermeáveis e constituem uma barreira entre o sangue e o gás, de modo que a transferência do gás depende da sua difusão no material de que a membrana é constituída. Desta forma, o gás se dissolve na membrana e é liberado na face oposta, conforme o gradiente de pressão parcial existente entre os dois lados. Os oxigenadores que utilizam estas membranas são de alto custo, requerem áreas extensas de membrana e um grande volume de *prime*, mas podem ser utilizados por longos períodos, como semanas, sem perder a eficácia (DRUMMOND et al., 2005).

Por outro lado, há as membranas microporosas, nas quais existe uma interface transitória entre o gás e o sangue no início da perfusão. Depois de algum tempo, ocorre um revestimento proteico das membranas, isolando as interfaces, mas permitindo ainda a difusão dos gases pelos microporos. Eles funcionam como condutos através da membrana, conferindo suficiente capacidade de difusão aos gases, O_2 e CO_2 (DRUMMOND et al., 2005).

A forma como as membranas são dispostas nos oxigenadores também varia e serve como outro modelo de classificação destes dispositivos. Os oxigenadores de membranas planas são feitos com membranas microporosas de polipropileno expandidas, dobradas como o fole de uma sanfona, o gás e o sangue fluem em

lados opostos da membrana. Já os oxigenadores em espiral constituem-se de membranas enroladas em torno de um eixo central, como em um novelo ligeiramente espiralado. E por fim os oxigenadores de membranas capilares, também conhecidos como oxigenadores de fibras ocas, que são formados por capilares finos dispostos em feixes paralelos ou em novelos. Existem dois tipos: aquele em que o sangue flui no interior do capilar e o gás em seu exterior, em sentidos opostos, e outro mais moderno, no qual o gás flui no interior dos capilares, que ficam imersos no fluxo de sangue. Neste caso, o trauma sofrido pelo sangue é menor (DRUMMOND et al., 2005).

Uma complicação importante relacionada aos oxigenadores de membrana é a possibilidade de ocorrer vazamento de plasma sanguíneo através da membrana, o que promove uma queda significativa na troca gasosa. Para prevenir este vazamento, foram desenvolvidos novos modelos de oxigenadores, combinando a textura de microporos com uma fina camada fechada na superfície (KOPP; DEMBINSKI; KUHLEN, 2006). Se não houver deposição importante de proteína na superfície das membranas, podem funcionar, eficientemente, até por vários dias (SOUZA; ELIAS, 2006).

2.2 SARA

A primeira descrição de um edema pulmonar não cardiogênico foi feita por Laennec, em 1821. Mas foi somente em 1967 que o termo Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA) foi utilizada de forma pioneira por Ashbaugh e colaboradores (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011). Naquele artigo inicial, relatou-se episódios agudos de taquipneia, hipoxemia, infiltrados pulmonares em radiografias torácicas e perda de complacência pulmonar. Porém, em 2007, o Comitê do Consenso Europeu-Americano sobre a SARA determinou que o termo mais adequado para a esta condição seria Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, e não do adulto, como se dizia no passado (WILKINS et al., 2007).

A SARA é definida tecnicamente como uma resposta inflamatória significativa a uma injúria local (pulmonar) ou remota (sistêmica), que resulta em hipoxemia e alterações importantes da função pulmonar (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011). Esta síndrome caracteriza-se por edema pulmonar não-cardiogênico, ou seja, aumento de líquido extravascular nos pulmões (WILKINS et al., 2007) provocado por

lesão direta do epitélio pulmonar ou lesão pulmonar indireta causada por doença sistêmica (KELMER et al., 2012).

Apesar dos milhares de artigos presentes na literatura que tratam desta condição, muitos deles utilizando cães, porcos e ovelhas em estudos experimentais, muito pouco sobre o assunto tem sido publicado na Medicina Veterinária. No entanto, como a Medicina Veterinária se tornou mais sofisticada, com um número crescente de pacientes que recebem tratamento intensivo, naturalmente mais animais têm sido diagnosticados com esta condição. A SARA vem sendo mais comumente descrita em animais de pequeno porte, como cães e gatos, além de potros, apesar de haver relatos de casos em muitas espécies. Segundo consenso comum, não existe informações suficientes no momento para que seja possível desenvolver definições espécies-específicas sobre o tema, mas uma definição geral relacionada aos animais mamíferos pôde ser concluída. Sendo assim, necessariamente devem estar presentes, em quadros de SARA em animais, condições agudas e fatores de risco (WILKINS et al., 2007). Neste caso, os fatores de risco para a SARA são doença pulmonar pré-existente, aspiração de conteúdo gástrico (KELMER et al., 2012), inflamação, infecção, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, trauma grave (fratura de osso longo, injúria na cabeça ou contusão pulmonar), transfusões múltiplas, inalação de fumaça, quase afogamento, drogas e toxinas (WILKINS et al., 2007). Segundo DeClue e Cohn (2007), em cães, também é comum que a SARA seja a seqüela de pneumonia bacteriana e de choque.

A apresentação clínica varia de acordo com a gravidade dos sinais clínicos, que podem aparecer de um a quatro dias após o acontecimento do evento desencadeador. São eles: anormalidades nos gases sanguíneos (hipoxemia progressiva, hipercapnia), taquipneia, angústia respiratória e cianose. Raramente há a presença de tosse produtiva. Os achados dos exames físicos incluem sons duros progredindo para estalos à ausculta pulmonar, ortopneia, utilização dos músculos respiratórios auxiliares e, em casos mais graves, a expectoração de espuma rosa. Deve-se suspeitar de SARA ou de injúria pulmonar aguda diante de qualquer animal que apresentar edema pulmonar não-cardiogênico associado aos fatores de risco apropriados (DECLUE; COHN, 2007).

De acordo com DeClue e Cohn, (2007), o diagnóstico da SARA ou da injúria pulmonar aguda deve ser baseado na combinação do histórico e das anormalidades clínicas.

Muitos pacientes veterinários, assim como seres humanos, morrem de SARA nas primeiras duas semanas após o diagnóstico. A condição inflamatória é tradicionalmente descrita baseando-se em mudanças morfológicas que ocorrem em três fases. A lesão pulmonar começa com o derrame vascular pulmonar e a infiltração de células inflamatórias. Perda da integridade capilar, dano epitelial alveolar, acúmulo de fluido rico em proteínas e desenvolvimento de edema pulmonar são características da fase exsudativa em cães e gatos. Os pneumócitos alveolares do tipo I, que são responsáveis pela troca gasosa, são irreversivelmente danificados e, como não são capazes de se replicar, pneumócitos tipo II abandonam a sua função normal de produção de surfactante para reparar as áreas necessitadas. A morte de pneumócitos do tipo I e II leva à formação de membrana hialina e ao colapso dos alvéolos. Macroscopicamente, os pulmões tornam-se pesados, rígidos, e não exalam fluido em secção de corte devido ao elevado teor de proteínas. Histologicamente, dano alveolar difuso, membranas hialinas eosinofílicas, congestão, edema, infiltração de neutrófilos, hemorragia e atelectasia são observados em cães. Extravasamento de proteínas, edema pulmonar, alveolite supurativa, necrose hemorrágica e trombose foram documentados em modelos de felino com injúria pulmonar aguda e SARA. A fase exsudativa dura aproximadamente uma semana em seres humanos (DECLUE; COHN, 2007).

Já a fase proliferativa se caracteriza pela organização de exsudatos e desenvolvimento de fibrose. Os pneumócitos tipo II continuam a proliferar, em um esforço para reparar as superfícies epiteliais. Há proliferação de fibroblastos, inicialmente no interstício pulmonar e, posteriormente, no lúmen alveolar, levando ao estreitamento e ao colapso dos espaços aéreos e hipertensão pulmonar. Histologicamente, a arquitetura do pulmão torna-se mais perturbada. Em cães, o lúmen alveolar se enche de fibrina e restos celulares (DECLUE; COHN, 2007).

E finalmente há a fase fibrótica. A magnitude da fibrose é altamente variável entre os pacientes humanos e pode variar de uma fibrose mínima a grave. Este período envolve a deposição de colágeno nos leitos alveolares, vasculares e intersticiais. Macroscopicamente, os pulmões podem assemelhar-se a um paralelepípedo devido ao processo cicatricial. Pouco se sabe sobre esta fase em

medicina veterinária devido à alta taxa de mortalidade inicial dos pacientes. Experimentalmente, a infiltração de células inflamatórias, a fibrose ao redor dos brônquios, a destruição de estruturas alveolares, o espessamento intersticial e a obliteração de capilares alveolares por tecido fibroso podem ser observados 40 dias após a indução da lesão pulmonar em cães (DECLUE; COHN, 2007).

Apesar dos avanços da terapia intensiva e nas técnicas de ventilação, a SARA ainda está associada a altos índices de mortalidade que, na medicina, se encontram entre 35% e 71% (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011), mas ainda não foram bem estabelecidos na Medicina Veterinária (KELMER et al., 2012). Relatos de sobrevivência de animais com SARA ou injúria pulmonar aguda são raros (DECLUE; COHN, 2007). Sabe-se que as taxas de sobrevivência variam de acordo com a idade, a presença de doenças crônicas e disfunções não-pulmonares, como choque e falência hepática. As melhores respostas de recuperação ocorrem em pacientes jovens que sofreram traumas (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011).

A estratégia de tratamento a ser adotada depende basicamente do conhecimento da doença de base. Uma das ferramentas terapêuticas mais eficaz no tratamento da SARA é a ventilação mecânica aliada a pressão positiva expiratória final (PEEP, que vem do inglês, *positive end-expiratory pressure*), apesar dos avanços das terapias envolvendo a inalação de óxido nítrico, administração de corticosteroides e fármacos antiinflamatórios não esteroidais, entre outras. Modalidades mais recentes como a ECMO estão sendo cada vez mais utilizadas em unidades de terapia intensiva para o resgate de pacientes que já não respondem às medidas conservadoras (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011). A ECMO tem atingido um índice de sobrevivência de 77% em casos de extrema gravidade (ANKE et al., 2009).

2.3 ECMO

Trata-se de um circuito fechado, no qual o sangue desoxigenado e rico em CO₂ é drenado do paciente, passa por uma membrana de oxigenação artificial, retornando oxigenado para o corpo (COLAFRANCESCHI et al., 2008). O objetivo é auxiliar os pulmões e/ou o coração quando estes apresentam processos de falência não responsiva aos tratamentos convencionais (FERREIRA et al., 2012), mantendo a perfusão dos tecidos com sangue oxigenado enquanto se aguarda a recuperação

do órgão primariamente acometido. Esse conceito é denominado ponte para a recuperação (COLAFRANCESCHI et al., 2008).

A ECMO é, portanto, uma técnica de desvio sanguíneo cardiopulmonar capaz de promover suporte à vida em casos de falência cardiorrespiratória aguda, porém reversível (HANEKAMP et al., 2006), até a recuperação do processo patológico (AZEVEDO et al.,2011), diminuindo os potenciais efeitos deletérios da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (KOOP; DEMBINSKI; KUHLEN, 2006; AZEVEDO et al.,2011), como danos pulmonares provocados pela inspiração de altas concentrações de oxigênio e o aumento do barotrauma devido à adoção de pressão elevada (DE SOMER et al., 1999).

A ECMO é usada em centros especializados neonatais, pediátricos e de adultos para o tratamento de insuficiência respiratória e cardíaca, e pode ser considerada terapia de resgate definitiva para pacientes com hipoxemia refratária já que, durante a utilização do sistema, a troca gasosa pulmonar pode chegar a ser desnecessária (AZEVEDO et al., 2011).

Em geral, a terapia intensiva convencional é a primeira escolha para o manuseio dos pacientes. Quando a sobrevida se torna improvável, a ECMO passa a ser considerada mais seriamente. No entanto, profissionais de muitos centros especializados modernos já enxergam a ECMO como uma terapia convencional, em vez de experimental. Neste caso, uma vez que outras medidas convencionais menos invasivas falham, adota-se a medida mais agressiva – a ECMO – caso o paciente atenda aos requisitos necessários. Mesmo para estes profissionais, sua invasividade e complexidade ainda a posicionam como última opção na lista das medidas convencionais (COOK, 2004).

Lewandowski (2000) acreditou na validade do uso da ECMO, apesar dos gastos econômicos, de tempo e de energia da equipe de profissionais envolvida. Segundo ele, a maioria dos sobreviventes alcança estado geral de saúde, função pulmonar e qualidade de vida satisfatórios de 6 a 12 meses após a fase aguda da doença, retomando a normalidade de sua vida social e profissional.

2.3.1 Histórico

O suporte cardiorrespiratório com ECMO tem sido descrito desde 1869 (AZEVEDO et al., 2011), mas só foi utilizado primeiramente em neonatos no final dos anos 60, com resultados negativos (COOK, 2004), e em 1971 em um adulto com a síndrome da angústia respiratória aguda de origem traumática, com relato de sobrevivida (GANDOLFI; BRAILE, 2003; AZEVEDO et al., 2011)

Em 1972, Hill e colaboradores relataram a aplicação clínica de ECMO em um paciente politraumatizado de 24 anos com SARA, que foi tratado com esta modalidade terapêutica durante a fase aguda da doença e sobreviveu (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011). Em 1976, Bartlett et al. relataram a aplicação de ECMO em um recém-nascido, com sucesso. Alguns anos mais tarde, um grande estudo multicêntrico foi desenvolvido para comparar a ECMO à terapia convencional em adultos com SARA. O índice de mortalidade, no entanto, não se revelou diferente entre ambos os grupos, permanecendo em cerca de 90%. Mas a ideia de fornecer suporte à função pulmonar com o intercâmbio de gases em adultos continuou a ser perseguida por Kolobow et al., cuja ideia era fornecer descanso aos pulmões com a ECMO, reduzindo o trabalho pulmonar com poucos movimentos do ventilador mecânico e baixos picos de pressão inspiratória, uma estratégia de ventilação mecânica protetora (LEWANDOWSKI, 2000).

Ainda em 1972, após uma série de ensaios laboratoriais, Bartlett et al. (1986) iniciaram estudos clínicos com recém-nascidos portadores de falência respiratória, e seguiram esta linha de pesquisa publicando diversos artigos científicos ao longo do tempo. A partir de então e gradualmente, a ECMO se propagou por diversos centros nos Estados Unidos da América, tendência que foi acompanhada pela medicina em outros países do mundo (COOK, 2004).

Em 1986, o estudo de Gattinoni e colaboradores publicado no *Journal of the American Medical Association* (JAMA) descreveu uma técnica venovenosa para remoção de CO₂ que permitia o uso de ventilação mecânica com menores pressões em vias aéreas e sem os eventos adversos relacionados à canulação arterial. A mortalidade relatada naquele estudo foi de 49% em pacientes com SARA. Essa técnica de remoção de CO₂ na SARA foi comparada com a ventilação mecânica em um estudo randomizado, publicado em 1994, com 40 pacientes, resultando na ausência de benefícios em termos de mortalidade e na alta incidência de

sangramentos no grupo ECMO. A partir desse período, houve uma diminuição do entusiasmo com a ECMO devido à ausência aparente de benefícios e principalmente em virtude da alta incidência de complicações, como sangramento, isquemia de extremidades, hemólise e ativação da resposta inflamatória. Contudo, nos últimos anos, o desenvolvimento de novas membranas e de sistemas com maior biocompatibilidade revestidos com heparina reduziu significativamente a necessidade de anticoagulação, diminuindo a incidência de coagulopatias e a indução da resposta inflamatória pelo suporte extracorpóreo. Do mesmo modo, o desenvolvimento de uma nova geração de bombas centrífugas reduziu a incidência de hemólise associada ao sistema (AZEVEDO et al., 2011)

Em 2005, no Chile, consolidou-se o primeiro Programa de ECMO Neonatal-Pediátrico da América Latina, com a publicação de relatos dos tratamentos dos três primeiros pacientes pediátricos submetidos à oxigenação extracorpórea por membrana (KATTAN et al., 2005).

Recentemente, o ano de 2009 foi marcado, do ponto de vista epidemiológico, pela epidemia do novo vírus influenza A (H1N1), e a síndrome respiratória causada pelo vírus (SARA) atingiu níveis pandêmicos em meados daquele ano (AZEVEDO et al., 2011). Do final de 2008 até setembro de 2009, a Organização Mundial da Saúde havia registrado 277.607 casos de infecção pelo vírus H1N1 confirmados laboratorialmente com, pelo menos, 3.205 mortes. De junho a agosto daquele ano, um grande estudo feito por um grupo de pesquisa autointitulado The ANZIC Influenza Investigators, formado por profissionais das unidades de terapia intensiva de toda a Austrália e Nova Zelândia, relatou a internação de 722 pacientes infectados pelo vírus H1N1, dos quais 103 vieram a óbito e 104 ainda permaneciam internados por ocasião da publicação. O objetivo do estudo era que as informações ali prestadas servissem de ajuda para a identificação dos perfis de pacientes com um risco mais elevado de contrair o vírus, assim como o planejamento de tratamento de pacientes durante o inverno vindouro no Hemisfério Norte sendo a ECMO uma opção a ser considerada seriamente (WEBB et al., 2009).

Houve um grande crescimento na demanda pela ECMO devido às complicações pulmonares promovidas pela infecção deste vírus. Muitos foram os casos que se esgotaram as alternativas de terapia convencional, havendo a necessidade de uma terapia de suporte mais agressiva. Tratados com a oxigenação extracorpórea por membrana, estes pacientes, em geral adultos jovens, com

hipoxemia grave, apresentaram um índice de mortalidade de apenas 21%, considerado um excelente resultado para quadros de tamanha gravidade (DAVIES et al., 2009). Diversos casos de diagnóstico de contaminação pelo vírus H1N1 já foram confirmados em animais de companhia, como cães, gatos e furões, e alguns deles, como os seres humanos, também desenvolveram complicações pulmonares promovidas por este agente etiológico (DUNDON et al, 2010; SWENSON et al, 2010).

Após esta epidemia, em 2010, no Brasil, com o objetivo de aprender a técnica de ECMO, criou-se o Grupo de Estudos em Suporte Extracorpóreo, composto por profissionais da UTI de Emergências Clínicas e da UTI Respiratória do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e da UTI do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo. O aprendizado inicial das técnicas de ECMO pelos médicos, enfermeiros e fisioterapeutas dessas unidades se deu através da realização de estudos experimentais em porcos. Após este período de treinamento e de aprendizagem do método, deu-se início, em 2011, à sua aplicação clínica (AZEVEDO, et al., 2011).

Mas apesar da ECMO ser considerada um método avançado de suporte à vida, é de grande complexidade técnica e não tem sido utilizada ainda na rotina clínica na Medicina Veterinária (COSTA et al., 2008). No Brasil, esta modalidade vem sendo inserida gradativamente por Costa et al., (2008), Ferreira et al. (2010) e Ferreira et al. (2011) em cães com insuficiência respiratória aguda potencialmente reversível e em estudos experimentais. Estes estudos levantam fortes suspeitas de que a ECMO beneficie animais desta espécie com afecções pulmonares como trauma, edema e outras doenças que comprometam a hematose, se associadas à refratariedade dos tratamentos convencionais (COSTA et al., 2008). Apesar de se tratar de um procedimento altamente invasivo e determinar alterações no sangue e nos tecidos perfundidos, gerando um quadro geral de inflamação, a literatura descreve que a ECMO não induz lesões miocárdicas (FERREIRA et al., 2010), mas lesões musculares semelhantes àsquelas causadas por choque hipovolêmico (FERREIRA et al., 2011), com a queda transitória da pressão arterial média, seguida por uma resposta fisiológica representada pelo aumento momentâneo da frequência cardíaca, além de hipotermia. Também se registrou um aumento sérico transitório da glicose devido ao estresse fisiológico induzido pelo procedimento (FERREIRA et al., 2012). Esta terapia de suporte vem sendo confirmada como uma

técnica de suporte viável para cães (FERREIRA et al., 2010; FERREIRA et al., 2012), necessitando apenas de adaptações para seu uso clínico nesta espécie (FERREIRA et al., 2011).

2.3.2 Nomenclatura

Diversos termos têm sido utilizados para descrever a variedade de técnicas desenvolvidas para oxigenar o sangue e remover o CO₂ extracorporeamente ou, especialmente, uma destas atribuições. No entanto, não há uma padronização exata para o uso de cada denominação. O termo ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) foi utilizado na década de 70 para se referir a um sistema venoarterial de desvio cardiopulmonar de alto fluxo (LEWANDOWSKI, 2000). Alguns autores, como Gandolfi e Braile (2003) e Brederlau et al., (2004), classificavam como ECMO o procedimento de oxigenação extracorpórea que inclui o uso de bomba e de máquina de circulação extracorpórea, ou seja, não aplicável ao desvio artério-venoso.

Gattinoni e colaboradores foram os primeiros a introduzir, em 1978, o uso do termo remoção extracorpórea de CO₂ (*extracorporeal carbon dioxide removal ou ECCO₂-R*) (HAMID; HARIHARAN; SHANKAR, 2011), que ressalta a importância da eliminação do CO₂ deste método. Na década de 80, Kolobow et al. também descreveram o uso desta técnica de desvio venovenoso de baixo fluxo (LEWANDOWSKI, 2000), cujo sistema utiliza os pulmões naturais para oxigenar o sangue e um fluxo de O₂ alto no pulmão artificial de membrana para extrair eficientemente o CO₂. Desta forma, já que os pulmões anatômicos já não são mais responsáveis pela extração de CO₂, é possível empregar uma ventilação mecânica volume-minuto baixa, minimizando os riscos de barotrauma e volutrauma. Da mesma forma, como neste caso o pulmão artificial não é responsável pela oxigenação sanguínea, requer uma área de membrana menor, assim como fluxo sanguíneo mais baixo, comparando-se à ECMO (LIM, 2006).

Já para os pacientes com doenças pulmonares crônicas foi estabelecido um sistema cujo termo PECOR (*partial extracorporeal carbon dioxide removal*) significava a remoção extracorpórea parcial do CO₂, objetivando a eliminação de apenas uma parte do CO₂ pelo sistema (LEWANDOWSKI, 2000).

Em 1987, estudiosos japoneses introduziram o termo ECLA (extracorporeal lung assist), que significa um sistema de derivação venovenoso de baixo fluxo usado em pacientes que não necessitavam de intubação endotraqueal e ventilação mecânica (LEWANDOWSKI, 2000).

Especificamente em relação ao desvio artério-venoso, que utiliza a pressão sanguínea arterial como força propulsora para o sangue, Zimmermann et al., (2006), Koop, Dembinski e Kuhlen (2006) e Hung, Vuylsteke e Valchanov (2012) o classificaram como iLA (*interventional lung assist*). Há, ainda, aqueles que utilizam o termo assistência extracorpórea pulmonar sem uso de bomba (*pumpless extracorporeal lung assist* – PECLA) (LIEBOLD et al., 2002) e oxigenação extracorpórea por membrana com desvio artério-venoso (ECMO AV) (CHAPMAN; ADAMS; GEHA, 1990; COSTA et al., 2008).

Em um esforço para reduzir a terminologia e chegar a um denominador comum, Zwischenberger e Bartlett propuseram o nome ECLS (*extracorporeal life support*) para descrever o apoio prolongado, mas temporário (1 a 30 dias) do uso de aparelhos para auxiliar o funcionamento do coração e/ou dos pulmões (LEWANDOWSKI, 2000; KOOP; DEMBINSKI; KUHLEN, 2006). Mesmo assim, o termo ECMO tornou-se sinônimo geral para a grande variedade de métodos que estão em uso para a oxigenação extracorpórea do sangue e remoção do CO₂ (LEWANDOWSKI, 2000).

2.3.3 Desvios cardiopulmonares

Os desvios cardiopulmonares que podem ser adotados na ECMO são o desvio artério-venoso, o desvio veno-arterial e o desvio veno-venoso, havendo divergência de opiniões diante da comparação entre eles. Segundo Azevedo et al., (2011), a técnica mais utilizada é a veno-venosa, na qual o sangue venoso é retirado, oxigenado e devolvido ao próprio sistema venoso do paciente. As vantagens incluem, entre outras, não ser necessário o sacrifício da carótida e da perfusão coronariana (COOK, 2004). Bartlett e sua equipe (1986) afirmaram ser possível realizar este desvio em um único ponto de acesso, com o uso de uma cânula venosa de lúmen duplo, desenvolvida por eles. Lewandowski (2000) garantiram que o desvio veno-venoso ainda é, em muitos casos, mais seguro e promissor.

Já o acesso veno-arterial promove a retirada do sangue da circulação venosa e sua devolução à aorta (AZEVEDO et al., 2011). No início, de acordo com Cook (2004) somente este desvio era utilizado.

Por fim, ao se optar pelo emprego da ECMO com desvio artério-venoso, há a necessidade de se promover a canulação de uma artéria, por onde o sangue passa até chegar ao oxigenador, e de uma veia, que faz o retorno sanguíneo para o organismo. Um acesso muito utilizado é a canulação femoral arterial e venosa, sempre buscando utilizar um oxigenador de membrana de baixa resistência (LIEBOLD et al., 2002). O desvio artério-venoso mostra-se excelente na remoção do CO₂, sendo possível remover a metade da sua produção metabólica total sob condições fisiológicas basais. E à medida que se eleva a tensão de CO₂ arterial, o sistema torna-se ainda mais eficaz (DE SOMER et al., 1999). A grande vantagem é que este tipo de desvio cardiopulmonar reduz o trauma sanguíneo significativo provocado pelos demais, que necessitam de assistência circulatória, ou seja, utilizam máquina de circulação extracorpórea, com o uso de bomba centrífuga ou de rolete, e tendem a produzir hemólise e desordens de coagulação. O desvio artério-venoso utiliza o gradiente de pressão para impulsionar o sangue através do sistema. Ele é simples, de baixo custo, fácil de instalar e relativamente seguro, sem a necessidade de cuidados intensivos ou de profissionais muito especializados (GANDOLFI; BRAILE, 2003).

Outra particularidade positiva do desvio artério-venoso é a portabilidade do sistema, característica conveniente em casos de emergência e diante da necessidade de se promover o transporte do paciente entre o hospital e um centro mais especializado (Hung, Vuylsteke e Valchanov, 2012). Zimmermann et al., (2006) publicaram um artigo relatando suas experiências com o emprego da ECMO AV para o transporte de pacientes portadores de grave diminuição funcional dos pulmões, cujas condições clínicas não permitiam um transporte convencional. Eles adotaram, em sua maioria, o uso de helicóptero, embora tenham utilizado ambulância com unidade de terapia intensiva em caso de curta distância ou más condições climáticas. Os únicos requisitos para o transporte foram monitoramento hemodinâmico, ventilador e um sistema simples de fornecimento de oxigênio para o oxigenador de membrana. As contraindicações respeitadas incluíram depressão hemodinâmica de origem cardíaca e desordens de coagulação extensas, com sangramento agudo. As cânulas conectaram a artéria e a veia femorais ao

oxigenador de membrana. A heparina foi utilizada no revestimento interno das cânulas, em *bolus* de 5.000UI e em infusão intravenosa contínua (200-600UI.h⁻¹) na linha arterial, antes da troca gasosa. E para alcançar pressão arterial média acima de 70mmHg, resultando em um adequado fluxo sanguíneo através do sistema e na estabilização hemodinâmica durante o transporte, adotou-se a infusão contínua de drogas vasoativas, como 0,1 a 0,8mg.Kg.min⁻¹ de norepinefrina. De 10 a 12 litros de oxigênio por minuto chegavam ao oxigenador. Os autores destacaram que o sistema, ao contrário dos demais, não necessita de uma equipe técnica de suporte numerosa, apenas de um período de aprendizado e ganho de experiência; nem tampouco apresenta as considerações econômicas como fator-limitante, e que a principal vantagem é justamente a simplicidade da técnica, não havendo necessidade de se interromper a terapia de suporte durante o transporte. Este desvio cardiopulmonar, segundo os autores, é eficaz para pacientes com SARA quando hemodinamicamente estáveis.

2.3.4 Faixa etária

A ECMO é utilizada com maior frequência em neonatos (HANEKAMP et al., 2006). Somente nos Estados Unidos da América, um a cada 4 mil a 5 mil recém-nascidos vivos é submetido à ECMO, com sobrevivência de 77% e uma melhor qualidade de vida no futuro (KATTAN et al., 2005). A aplicação mais comum para este perfil de pacientes destina-se a promover a recuperação da falência respiratória e da hipoxemia associadas à síndrome da aspiração de mecônio, hipertensão pulmonar persistente do neonato, deficiência severa de surfactante e sepse neonatal envolvendo particularmente o *Streptococcus beta hemolítico do grupo B* (COOK, 2004). Ao contrário de crianças mais velhas e adultos, a falência respiratória de neonatos é causada mais frequentemente por imaturidade, anormalidades das vias aéreas ou da circulação pulmonar do que por doença do parênquima pulmonar propriamente dita. Desta forma, o tratamento convencional com ventilação mecânica por si só pode provocar danos aos pulmões destes pacientes, sendo por isso que a ECMO e o descanso pulmonar obtêm sucesso neste grupo de pacientes (BARTLETT et al., 1986). Segundo Petrou et al., (2006), a sua aplicação em bebês portadores de uma afecção desta natureza resulta em uma diminuição da mortalidade sem aumentar os riscos de incapacidade entre os sobreviventes.

Pacientes neonatais, diante de certas condições cirúrgicas, como a hérnia diafragmática congênita e os suportes pré e pós-operatório para diversas lesões cardíacas recebem o suporte de ECMO para que possam ser tratados adequadamente. Mais recentemente, esta técnica tem sido empregada como terapia pré-transplante e em casos de pneumonite viral, miocardite, cardiomiopatia, hipoplasia pulmonar reversível entre outras condições (COOK, 2004).

Um estudo de Bartlett et al. publicado em 1986 ilustra bem a eficácia desta terapia em recém-nascidos com falência respiratória ao relatar 100 casos de ECMO veno-venoso ou veno-arterial. Eles dividiram os pacientes em três grupos de risco: o primeiro composto por indivíduos moribundos, quando todas as outras terapias falharam; o segundo por pacientes de alto risco e o terceiro por bebês de risco moderado a alto. No primeiro grupo, 54% dos pacientes sobreviveram, no segundo e no terceiro grupos este número aumentou para 90%.

Menos frequente do que em neonatos, a falência respiratória aguda em crianças, apesar das diversas estratégias de ventilação existentes, apresenta uma taxa de mortalidade acima de 40%. O emprego do suporte extracorpóreo à vida nesta população tem crescido ao longo do tempo, sendo considerada uma opção razoável para aqueles pacientes pediátricos com falência respiratória severa que não apresentam resposta às demais modalidades de terapia intensiva (SWANIKER et al., 2000). Cerca de 200 crianças com problemas respiratórios são colocadas em ECMO todo ano somente nos Estados Unidos da América, com uma sobrevida de 56%. Os índices de sobrevida não são maiores devido à gravidade dos quadros clínicos destes pacientes e às potenciais complicações inerentes ao desvio cardiopulmonar (KATTAN et al., 2005). Na ausência de uma contra-indicação médica severa, teoricamente todo paciente pediátrico após operação cardíaca também pode ser candidato a esta forma de suporte. Para estes casos, as taxas de sobrevivência estão entre 40 e 50% (CHATUVERDI et al., 2004).

Em 2007, Taoka et al. relataram uma experiência de sucesso na aplicação da ECMO em uma criança de 6 anos de idade com miocardite fulminante. Eles realizaram uma esternotomia mediana promovendo, com o auxílio de bomba propulsora, um desvio cardiopulmonar entre a aorta ascendente e o átrio direito durante 42 horas. Eles concluíram que a ECMO aplicada no momento apropriado é útil para assistência circulatória em casos nos quais a miocardite fulminante resiste

ao tratamento convencional, e se tornará reconhecida no futuro como um método de tratamento eficaz para quadros como esses.

No ano seguinte, médicos brasileiros publicaram um artigo relatando suas experiências com 11 pacientes pediátricos com idades entre 3 dias e 8 anos colocados em ECMO como modo de suporte circulatório e/ou respiratório. Desse total, 10 pacientes eram portadores de cardiopatias congênitas. A principal indicação foi instabilidade hemodinâmica grave no pós-operatório, situação esta manifestada por hipoperfusão sistêmica e disfunção ventricular grave, apesar de reposição volêmica, suporte inotrópico e manejo ventilatório. A introdução das cânulas foi preferencialmente central, na aorta ascendente e no átrio direito em 80% dos casos. O tempo médio de permanência em ECMO foi de 58 ± 37 horas. Todos os pacientes submetidos à ECMO mantiveram o tórax aberto pelo período total de suporte, além de um tempo adicional para estabilização hemodinâmica e controle de eventual sangramento. O suporte cardiopulmonar foi retirado com sucesso em 50% dos pacientes. Os autores concluíram que a ECMO no período perioperatório de cirurgia cardiovascular é um método eficaz no controle de alterações hemodinâmicas ou respiratórias graves em crianças, possibilitando a recuperação de órgãos-alvo ou representando uma ponte para o transplante cardíaco em casos selecionados (ATIK et al., 2008).

Já em relação aos pacientes adultos com insuficiência respiratória ou choque cardiogênico, ainda há controvérsias sobre a efetividade desta técnica. Alguns autores afirmam que os resultados imediatos são inferiores se comparados com aqueles descritos em recém-nascidos e crianças (COLAFRANCESCHI et al., 2008). Outros relatam de 50% a 80% os percentuais de sobrevivência em pacientes tratados nos centros de maior experiência (PERALTA et al., 2005). Segundo Liebold et al., (2002), o tratamento de escolha para a insuficiência respiratória em adultos é a ventilação mecânica. A reposição de surfactante também é utilizada. Mas diante da incapacidade de melhorar a condição do paciente, a troca gasosa extracorpórea pode ser considerada como uma ferramenta temporária capaz de fazer o organismo superar a acidose, a hipoxemia e a hipercapnia.

Em circunstâncias de afogamento, evento comum entre adultos jovens saudáveis, o desenvolvimento da SARA tende a aumentar significativamente a mortalidade. Como a ECMO é capaz de melhorar a oxigenação e remover o CO_2 enquanto permite a recuperação dos pulmões vitimados por uma injúria aguda, pode

ser especialmente favorável em vítimas com danos em um único sistema. Em 2005, Peralta et al. descreveram o uso da ECMO em uma jovem de 21 anos de idade vítima de semi-afogamento, com SARA e pneumonia.

Em 2007, médicos alemães publicaram um relato de assistência pulmonar sem o uso de bomba em dois soldados americanos que desenvolveram SARA enquanto estavam em combate no Iraque. A técnica foi empregada após o desvio cardiopulmonar artério-venoso, onde foram canuladas a artéria e a veia femorais. Os índices de oxigenação melhoraram rapidamente, assim como a eliminação do CO₂, em ambos os pacientes. Os padrões de ventilação mecânica adotados foram calculados para funcionarem apenas como uma estratégia de proteção contra o colapso alveolar e o barotrauma. A oxigenação extracorpórea ininterrupta durou 8 dias em um paciente e 15 dias no outro. Os autores consideraram a técnica de fácil aplicabilidade, eficaz e de baixo custo (ZIMMERMANN, et al., 2007).

No Brasil, Colafranceschi et al., (2008) relataram suas experiências com a utilização da ECMO no Hospital Pró-Cardíaco, no Rio de Janeiro, em 11 adultos com idade média de 63,5 anos, com falência cardíaca primária, aguda e refratária, como choque cardiogênico pós-infarto agudo do miocárdio, cardiectomia ou parada cardíaca. A duração média do suporte foi de 77 horas. Os autores afirmam que, nesse contexto, a ressuscitação inicial com ECMO pode reduzir as taxas de mortalidade hospitalar. As causas de morte dos seis pacientes durante a terapia incluíram falência multiorgânica ou sangramento refratário.

No mesmo ano, outra equipe brasileira publicou um artigo no qual afirma que o uso da ECMO em adultos tem aplicabilidade importante, tanto na insuficiência respiratória grave como na assistência circulatória de curta duração, com intenção de recuperação ou ponte para o transplante (ATIK et al., 2008)

2.3.5 Pré-requisitos e contra-indicações

Existem pré-requisitos para a inclusão de um paciente em ECMO. Para Cook (2004), o paciente neonatal deve apresentar um risco de mortalidade de, pelo menos, 80%. Para chegarem a esta informação, muitas equipes se baseiam no cálculo do índice de oxigenação através da fórmula (Pressão média das vias aéreas x FiO₂ x 100) / PaO₂, sendo FiO₂ a fração inspirada de oxigênio. Considera-se que um resultado igual ou superior a 40, apesar de máxima terapia convencional

possível, por um período de duas a quatro horas, identifique esse risco (ou seja, risco de mortalidade acima de 80%). Outras equipes se baseiam em outros parâmetros como, por exemplo, a PaO_2 abaixo de 50 mmHg por quatro horas, entre outros. O senso comum, no entanto, é que quando a mortalidade calculada é dessa ordem, os potenciais benéficos da ECMO compensam os seus riscos. Não há critérios padronizados para realizar essa estimativa em crianças maiores e adultos (COOK, 2004).

Independentemente da idade, os critérios obrigatórios adotados pela equipe brasileira de Azevedo et al. (2011) para a indicação da ECMO são a necessidade de intubação traqueal e ventilação mecânica; doença pulmonar de início agudo; infiltrado pulmonar bilateral, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, com $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ e, finalmente, a possibilidade de reversão da lesão pulmonar.

As contra-indicações absolutas para o uso da ECMO são dano cerebral irreversível; injúria grave e aguda na cabeça; doença crônica terminal e/ou maligna; hemorragia grave e coagulação intravascular disseminada. As contra-indicações consideradas relativas são supressão imunológica; injúria moderada na cabeça; falha ventricular esquerda e trombocitopenia induzida por heparina (KOOP; DEMBINSKI; KUHLEN, 2006). Da mesma forma, a ECMO não é indicada para a aplicação em pacientes com malformações congênitas irreparáveis e incompatíveis com a vida; doenças metabólicas letais e intratáveis; malformações cromossômicas; hemorragia intracraniana em qualquer grau; falência irreversível do coração, fígado ou rins; utilização prévia de ventilação mecânica por mais de 10 dias e sepse bacteriana. No entanto, com o progresso da tecnologia e a melhora dos protocolos algumas contra-indicações têm sido burladas pelos especialistas e os resultados são animadores. A ECMO já tem sido empregada com sucesso em neonatos selecionados com menos de 31 semanas de gestação e abaixo de 1,9 kg, e muitos recém-nascidos com sepse também têm sido tratados com sucesso (COOK, 2004).

2.3.6 Duração

Dependendo da doença apresentada e do paciente, a duração da ECMO pode variar. Por exemplo, períodos menores costumam ser indicados em condições como a síndrome da aspiração do mecônio e a hipertensão pulmonar persistente do neonato. Já quadros de hérnia diafragmática congênita e sepse demandam períodos

mais longos. Mas em geral, devido ao avanço de outras tecnologias de tratamento e de suporte, são destinados à ECMO pacientes com maiores complicações, aumentando o tempo médio desta terapia ao longo dos anos (COOK, 2004).

Liebold et al. (2002) relataram suas experiências oriundas da aplicação da ECMO sem o auxílio circulatório em 70 pacientes humanos entre 8 e 72 anos, portadores de falência pulmonar severa de causas diversas, como pneumonia, contusão pulmonar, pancreatite, quimioterapia para leucemia aguda e bilobectomia. A duração da terapia variou de um a 35 dias.

Em 2004, Chatuverdi et al. publicaram um estudo retrospectivo sobre 81 pacientes pediátricos, de idade média de 2,4 meses, colocados em ECMO com desvio veno-arterial após cirurgia cardíaca aberta. O tempo médio de duração deste suporte foi de seis dias.

2.3.7 Anticoagulação sanguínea

Outro ponto fundamental a ser definido antes de qualquer tipo de desvio cardiopulmonar é a anticoagulação sanguínea, com o objetivo de prevenir a formação de trombos. A descoberta de heparina em 1916 por Jay Maclean proporcionou um grande avanço na oxigenação extracorpórea. Este estudante de medicina trabalhava em um laboratório da Universidade John Hopkins, em Baltimore, Estados Unidos, e demonstrou que uma substância extraída do músculo cardíaco canino era capaz de prevenir a coagulação do sangue. Subsequentemente, verificou-se que a substância ativa poderia ser extraída do fígado canino em quantidades razoáveis, e foi batizada de heparina. A descoberta da propriedade anticoagulante da heparina pavimentou o caminho para o desenvolvimento da perfusão corporal em animais e, mais tarde, da oxigenação extracorpórea adotada na cirurgia cardíaca (LIM, 2006) já que, durante a circulação extracorpórea, o sangue circula por um conjunto de elementos como oxigenadores, tubos, reservatórios, filtros e conectores, com os quais tem contato íntimo e prolongado. As superfícies de contato dos diversos componentes do circuito extracorpóreo não tem a menor semelhança com o ambiente natural da circulação, o revestimento endotelial do sistema circulatório. E todas as superfícies não endoteliais produzem alterações nos tecidos com que tem contato. Portanto, o contato do sangue com

uma superfície diferente do endotélio invariavelmente resulta em coagulação (SOUZA; ELIAS, 2006).

A dosagem recomendada se modificou ao longo do tempo. Relatou-se desde a administração de bolus de 10.000UI em um experimento com cães (POTTS et al, 1951) até 400UI.Kg⁻¹, no mesmo modelo animal (GOMES et al., 1993). Em seres humanos, é comum administrar nos pacientes a quantidade de heparina suficiente para alcançar o nível de anticoagulação desejado, e isso é conseguido através do tempo de coagulação ativado (TCA). Ou seja, estipula-se o TCA desejado (em segundos), realiza-se o teste de coagulação sanguínea do paciente e, a partir daí, calcula-se a dose de heparina necessária. Liebold et al., (2000), por exemplo, conectaram uma bomba de infusão com heparina à cânula arterial com o objetivo de manter o TCA entre 130 e 150 segundos; Brederlau et al., (2004) relataram um caso em que o mantiveram em 150 segundos. Em ovelhas, Brunston et al. (1997) padronizaram como dose inicial de seus experimentos com ovelhas 300 UI.Kg⁻¹ de heparina sódica, mantendo o TCA entre 300 e 500 segundos por meio de infusão contínua do fármaco ao longo do estudo.

O circuito da ECMO também pode ser revestido de heparina e alguns autores sugerem que esse procedimento possa substituir a heparinização sistêmica (MUELLENBACH et al., 2008). Mas muitos adotam ambas as estratégias de anticoagulação, como Iglesias et al., (2008), que descrevem a aplicação do fármaco nas cânulas diluído em 50ml de solução salina (10 a 20UI.Kg⁻¹ de heparina), além da infusão sanguínea de 5 a 10UI.Kg⁻¹ de heparina. Tamesue et al., (2006), em seu trabalho experimental com modelos caninos, também fizeram esta associação com fluido cristalóide heparinizado (4UI.ml⁻¹) utilizado como *prime* do oxigenador e a aplicação intravenosa de heparina sódica (200UI.Kg⁻¹) como dose inicial readministrando, se necessário, quantidade suficiente para alcançar um TCA acima de 400 segundos. Aliás, a adoção de um *prime* heparinizado, além de proporcionar a incoagulabilidade do sangue, serve também para efetuar a retirada de ar do circuito. É o que afirmam Chapman, Adams e Geha (1990) ao descreverem a solução heparinizada de Ringer com Lactato adotada como *prime* em um experimento com cães.

Em contrapartida, uma terapia anticoagulante inadequada durante a ECMO pode promover complicações relacionadas à perda de uma grande quantidade de sangue. Sugere-se que isso se deva à utilização de uma terapia anticoagulante

exclusivamente sistêmica, sem a adoção concomitante de um circuito heparinizado (LEWANDOWSKI, 2000), capaz de reduzir a quantidade de heparinização sistêmica necessária (KITANO et al., 1997).

No início dos anos 80 foi desenvolvida uma técnica na qual a molécula de heparina era atraída às superfícies sintéticas, permitindo a heparinização de todas as superfícies do circuito de troca gasosa extracorpórea (LEWANDOWSKI, 2000). Com o avanço das pesquisas, alguns produtos para desvios cardiopulmonares revestidos com heparina se tornaram disponíveis no mercado (KITANO et al., 1997), sendo adotados pelos centros europeus especializados em ECMO, com mínima ou nenhuma heparinização sistêmica (LEWANDOWSKI, 2000).

É interessante lembrar que a heparina é excretada parcialmente metabolizada ou intacta na urina e, portanto, as variações na velocidade da produção de urina têm um efeito marcante na velocidade de utilização da heparina. Em neonato em ECMO, por exemplo, a meia-vida da heparina é de cerca de 45 a 70 minutos. Em pacientes oligúricos, pode ser necessária a redução ocasional da utilização deste fármaco (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001).

A heparina é ácida e ao menos teoricamente pode influenciar valores da gasometria, como o potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de dióxido de carbono no sangue ($p\text{CO}_2$) e pressão parcial de oxigênio no sangue ($p\text{O}_2$) (ÉVORA; GARCIA, 2008).

2.3.8 Complicações possíveis

A oxigenação extracorpórea por membrana representa um desafio para a medicina, que busca aperfeiçoar esta técnica para torná-la um procedimento mais seguro, reduzindo suas complicações. Por se tratar de um procedimento altamente invasivo, que provoca perfusão irregular dos tecidos, gera um quadro geral de inflamação ou autoagressão. Inicialmente este quadro foi denominado como síndrome pós-perfusão, sendo posteriormente conceituado como reação inflamatória geral do organismo. As manifestações clínicas se caracterizam por alterações de intensidade variável nas funções pulmonares e renais, acúmulo de líquido no espaço intersticial, febre, leucocitose, vasoconstrição, maior susceptibilidade a infecções e danos musculares extensos, incluindo miocárdio (FERREIRA et al., 2012). A hemólise é um dos problemas mais sérios encontrados na ECMO, que também pode

induzir o organismo a desenvolver uma resposta inflamatória, com a ativação de leucócitos e a liberação de citocinas. Por ser um trauma adicional, esta reação inflamatória pode piorar ainda mais a situação do paciente (GANDOLFI; BRAILE, 2003).

A literatura também descreveu queda na pressão arterial média durante o procedimento, hipotermia, hemodiluição, desvios do equilíbrio ácido-básico, microembolias (FERREIRA et al., 2012), convulsões, infarto e hemorragia intracraniana. A incidência de infecção é surpreendentemente baixa (7%), assim como hemorragia pulmonar (4%) (COOK, 2004). Outras complicações conhecidas são a falha mecânica do oxigenador, da bomba e do permutador de calor (GANDOLFI; BRAILE, 2003), assim como a formação de coágulos sanguíneos na bomba, no oxigenador e nas cânulas e o deslocamento ou a ruptura de componentes, podendo resultar em risco de morte (KOPP; DEMBINSKI; KUHLEN, 2006). Certamente, a morte também deve ser considerada entre as possíveis complicações devido ou apesar da ECMO (COOK, 2004).

Por isso os modelos experimentais devem ser utilizados com o intuito de aperfeiçoar a técnica e reduzir os índices de casos falhos. Além disso, deve-se estar atento ao máximo de informações a respeito do paciente durante e após o procedimento, com o acompanhamento rigoroso dos sinais vitais do paciente (FERREIRA et al., 2012).

2.3.9 Monitorização do paciente durante a ECMO

É importante constatar que a ECMO requer uma equipe multiprofissional experiente e entrosada, responsável pelo cuidado do paciente e assistência ininterrupta, sendo capaz de fornecer o acompanhamento do paciente antes, durante e após a terapia, o que é fundamental para a identificação precoce de complicações que possam abreviar a sua sobrevivência. A canulação, a preparação do circuito, a anticoagulação com heparina e o alcance de objetivos fisiológicos definidos requerem atenção cuidadosa e constante (ATIK et al., 2008; COSTA et al., 2011).

Durante o procedimento, os sinais vitais do paciente são monitorados com frequência. Devem ser mantidos disponíveis medicamentos padrão para ressuscitação, assim como sangue e plasma fresco congelado. É muito importante

manter os princípios de esterilização, isolamento e controle de infecção (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001). A lavagem rigorosa das mãos devido ao risco de infecção (COSTA et al., 2011) é procedimento comum, assim como o uso de antibióticos para o tratamento das infecções, que podem levar, com facilidade, a quadros sépticos. A grande propensão a esses problemas pode ser explicada pela imunossupressão causada pelo próprio procedimento, pelo uso de cateteres e cânulas, pela presença de tórax aberto, quando necessário, pela ventilação mecânica prolongada e pela translocação bacteriana (ATIK et al., 2008).

Deve-se estar atento ao controle sistemático da temperatura do paciente; à realização diária de curativos dos cateteres; ao monitoramento da oximetria através da oximetria de pulso, da capnografia, da hemogasometria arterial, venosa e do circuito da ECMO (pré e pós oxigenador), sendo todas estas condutas adotadas durante o acompanhamento do paciente em ECMO (COSTA et al., 2011).

A avaliação de exames laboratoriais, como as bioquímicas renais, o hematócrito (Ht) e a hemoglobina (Hb) são imprescindíveis durante esta terapia de suporte (COSTA et al., 2011) devido às alterações hematológicas que podem ocorrer (MOSCARDINI et al., 2002). A capacidade de oxigenação dos tecidos pelo sangue está relacionada ao número de glóbulos vermelhos circulantes e à quantidade de hemoglobina que contêm. O hematócrito é a massa de glóbulos vermelhos presente no sangue, ou seja, é o percentual do volume de sangue ocupado pelas hemácias e, portanto, representa um índice da concentração dos glóbulos vermelhos. A hemoglobina é o principal componente da hemácia, sendo o pigmento responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos e confere à hemácia a sua coloração avermelhada. A liberação da hemoglobina para o plasma ocorre com a hemólise, que é a lise das membranas das células sanguíneas vermelhas (SOUZA; ELIAS, 2006), sendo esta considerada um dos mais sérios problemas enfrentados durante o desvio cardiopulmonar (MOSCARDINI et al., 2002). Em seres humanos, a circulação extracorpórea adequadamente conduzida eleva a hemoglobina livre de $6\text{mg}\cdot\%^{-1}$ para 20 a $40\text{mg}\cdot\%^{-1}$ em função da hemólise produzida pelo trauma físico. Mas quando o trauma celular na perfusão é excessivo, a hemoglobinemia é acentuada e supera $100\text{mg}\cdot\%^{-1}$ (SOUZA; ELIAS, 2006). A força exercida pela bomba centrífuga nas hemácias, quando utilizada, é capaz de promover hemólise com conseqüente anemia. Nestes casos, pode ser necessário realizar transfusões sanguíneas para manter a Hb em níveis adequados (COSTA et

al., 2011). Em seres humanos, o valor do Ht ideal durante este tratamento de suporte é acima de 30% (COSTA et al., 2011).

Outra preocupação importante durante a ECMO é o controle e a prevenção de sangramento, que podem ser obtidos com a realização seriada do TCA, conforme mencionado anteriormente (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001). O objetivo deste acompanhamento é promover a anticoagulação sem provocar hemorragia, por isso, sinais de sangramento devem ser exaustivamente investigados pela equipe de enfermagem.

A avaliação da perfusão tissular também deve ser checada e qualquer modificação na coloração prontamente informada à equipe médica. E como, em geral, são mantidas a sedação e o bloqueio neuromuscular, é preciso estar atento também ao nível de sedação alcançado, e isto pode ser monitorado com a escala de Richmond de agitação e sedação (COSTA et al., 2011).

A nutrição enteral garante o aporte calórico e o trânsito intestinal do paciente em ECMO. O controle glicêmico também está entre os cuidados frequentes de monitorização, já que o estresse físico causado pela doença é um fator de risco para a hiperglicemia. A glicemia mantida em níveis adequados é capaz de reduzir a morbidade em pacientes criticamente doentes. Costuma-se realizar esta avaliação a cada hora (COSTA et al., 2011).

Já a monitorização hemodinâmica é considerada de suma importância no cuidado dos pacientes em ECMO, como a aferição da frequência cardíaca e dos valores da PAM. Fármacos como as catecolaminas podem ser utilizados para manter níveis satisfatórios (COSTA et al., 2011). A utilização de um monitor de pressão é de grande auxílio nesses quadros. Ou dois já que, tipicamente, se utiliza um antes e outro após o oxigenador. Normalmente, a queda de pressão através do oxigenador de membranas está entre 100 a 200mmHg. Qualquer gradiente de pressão superior a este valor indica que o fluxo de sangue através do oxigenador encontra uma resistência mais elevada, que ocorre geralmente pela formação de coágulos no oxigenador de membranas (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001).

O detector de bolhas é outro dispositivo indispensável, pois é capaz de fornecer um alarme precoce de que entrou ar no sistema, visto que uma das complicações da ECMO é a embolia aérea (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001).

Também deve-se atentar para a infusão de fluidos intravenosos. Segundo Kaplan e Kellum (2010), estas soluções devem ser encaradas pelos profissionais de

saúde como drogas, capazes de promover benefícios e prejuízos, se utilizados incorretamente, induzindo nestes casos a anormalidades ácido-básicas, potencialmente perigosas para pacientes criticamente doentes (KAPLAN; KELLUM, 2010).

A gasometria, por sua vez, é o exame que permite analisar os gases sanguíneos e o equilíbrio acidobásico do organismo. A avaliação diagnóstica e o tratamento de pacientes com de disfunção pulmonar ou de desequilíbrio acidobásico se tornaram tão dependentes da análise gasométrica que este procedimento tornou-se fundamental e rotineiro na prática clínica (TERRA FILHO, 1998). A análise dos gases sanguíneos após a passagem do sangue pelo oxigenador é um bom indicador da oferta de oxigênio e dióxido de carbono ao paciente (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001) e fornece informações úteis quando se avalia problemas respiratórios (DAY, 2002; YVONNE; BROWN, 2013). O sangue venoso que retorna do paciente é um bom indicador da oferta e do consumo do organismo (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001) e fornece informações úteis sobre estado metabólico do paciente. O sangue venoso pode ser utilizado para substituir o arterial nos exames hemogasométricos, exceto quando se deseja analisar alterações na pO_2 decorrentes de alterações respiratórias (SUCUPIRA; ORTOLANI, 2003). Foi o que observaram autores brasileiros ao compararem as gasometrias venosa e arterial de amostras sanguíneas de 15 cães coletadas da veia cefálica e da artéria femoral. Eles avaliaram os parâmetros pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- , EB e tCO_2 . Segundo a pesquisa, os valores de pH, pCO_2 , HCO_3^- , EB e tCO_2 não foram significativamente diferentes nas amostras de sangue arterial ou venoso, apenas o pO_2 . No entanto, a correlação linear foi positiva para este parâmetro, demonstrando que os valores de amostras venosas, embora não sendo adequados para avaliar o estado de oxigenação, podem representar um indicativo de alteração, e deve ser considerado na ausência de gasometria arterial (FERREIRA et al., 2005).

Amostras venosas periféricas não são representativas nos estados de baixo fluxo e as amostras arteriais nem sempre o são com relação às alterações que ocorrem nos tecidos periféricos (YVONNE; BROWN, 2013). O sangue arterial apresenta maiores pH e pO_2 , e o venoso tende a apresentar a pCO_2 , a tCO_2 (dióxido de carbono total) e o HCO_3^- (bicarbonato) mais elevados do que o sangue arterial. O maior teor de HCO_3^- no sangue venoso é decorrente do próprio aumento na geração de CO_2 da respiração celular, já que parte desse gás pode ser transportado na forma

de bicarbonato. Portanto, quanto maiores forem as pressões de CO_2 , maiores os teores de HCO_3^- e de tCO_2 no sangue. As concentrações de EB (excesso de base) costumam ser similares no sangue venoso e no sangue arterial (SUCUPIRA; ORTOLANI, 2003).

A gasometria mede diretamente das amostras sanguíneas e por meio de eletrodos, a pO_2 , a pCO_2 e o pH. A partir destes resultados, podem ser calculados indiretamente, por exemplo, o HCO_3^- , a sO_2 e o EB (ILKIW; ROSE; MARTIN, 1991; TERRA FILHO, 1998).

Durante a monitorização do paciente em ECMO, a oferta de O_2 no ventilador e no misturador de gases (blender) da ECMO deve ser controlada para corrigir a acidose, manter a sO_2 em torno de 80mmHg e a pCO_2 abaixo de 50mmHg. Também é necessário realizar ajustes dos parâmetros ventilatórios, detectar sinais de desconforto ventilatório e a presença de secreções traqueobrônquicas, assim como realizar o controle do balanço hídrico para evitar edema e congestão pulmonar, detectar e corrigir a oligúria com o uso, se necessário, de diurético (COSTA et al., 2011).

A colheita do sangue para a gasometria é um procedimento invasivo e, portanto, não isento de riscos, como sangramentos, hematomas e infecções (TERRA FILHO, 1998). Por sua vez, a correta manipulação da amostra sanguínea é tão importante quanto a adequada manutenção técnica dos aparelhos de medição, mesmo que se utilizem aparelhos automatizados (VIEGAS, 2002). Quando possível, deve-se evitar aspirar o sangue, permitindo que este flua espontaneamente para o interior da seringa, preferencialmente de vidro, que oferece menor resistência ao enchimento que as seringas de plástico (mais permeável ao CO_2) (TERRA FILHO, 1998).

Também é imprescindível a anticoagulação da amostra sanguínea com heparina, mas uma quantidade excessiva desta substância pode alterar os resultados da gasometria (VIEGAS, 2002). Há cerca de 50 anos, pesquisadores já haviam relatado que a coleta de amostras sanguíneas em seringas contendo o anticoagulante causava erro dilucional. Ainda hoje, não há uma padronização na coleta de amostras sanguíneas heparinizadas no que se refere ao volume de heparina e de sangue, além dos tamanhos variados de agulhas e seringas utilizadas. A Federação Internacional de Química Clínica (IFCC) recomenda lubrificar a parede da seringa, desprezando o seu excesso, permitindo que permaneça

apenas a quantidade referente ao espaço morto da seringa, que é definido como o volume de líquido restante na ponta da seringa e na agulha após o seu esvaziamento. Segundo descrições na literatura, o espaço morto das seringas de 1ml tem a capacidade de volume de 0,09ml. Deve-se também preencher totalmente a capacidade da seringa utilizada com a amostra sanguínea e, quando possível, adotar seringas contendo heparina seca que, teoricamente, evitam os erros dilucionais (KÜME et al., 2012).

Além de alterar os níveis do pH, se a quantidade de heparina na seringa representar 10% ou mais do total do volume da amostra, pode alterar também a $p\text{CO}_2$, o HCO_3^- e o EB. O HCO_3^- e o $p\text{CO}_2$ demonstram uma relação inversa com o volume da heparina usada. Um erro pode ser particularmente significativo com amostras pequenas, nas quais há um grande risco de diluição (DUERBECK; CHAFFIN; SEEDS, 1992).

Após a coleta da amostra sanguínea, outro cuidado importante a ser tomado é extrair rapidamente as bolhas de ar da amostra, com a seringa na posição vertical, realizando-se, em seguida, um ligeiro movimento de rotação na seringa, assegurando o efeito do anticoagulante (VIEGAS, 2002). A exposição do sangue ao ar atmosférico deve ser evitada, obstruindo-se a ponta da seringa logo após a coleta (TERRA FILHO, 1998).

Entre a coleta da amostra e sua análise não deve ultrapassar 10 a 15 minutos em condições normais, mantendo a hermeticidade da agulha todo o tempo. Se não há a possibilidade de se realizar a análise no referido tempo, a amostra deve ser acondicionada em gelo moído para diminuir o metabolismo eritrocitário, evitando a diminuição da $p\text{O}_2$ e o aumento da $p\text{CO}_2$ (VIEGAS, 2002).

Os parâmetros comumente avaliados na análise dos gases sanguíneos arteriais são a saturação da hemoglobina ($s\text{O}_2$), a $p\text{O}_2$, a $p\text{CO}_2$, o pH, o EB e o HCO_3^- .

A $s\text{O}_2$ constitui um indicador da oxigenação do sangue, sendo definida pela quantidade de hemoglobina que está combinada com oxigênio em relação à quantidade total de hemoglobina presente em 100ml de sangue (TERRA FILHO, 1998). A maior parte do O_2 transportado pelo sangue é ligada à hemoglobina. Portanto, é muito importante manter níveis adequados deste parâmetro (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001).

Sua relação com a pO_2 é definida por uma curva sigmoide, que sofre influências principalmente do pH, da pCO_2 e da temperatura. Seu valor normal no sangue arterial está entre 95% e 97% e se altera dentro de limites fisiológicos com as variações da pO_2 no sangue arterial entre 60 e 100 mmHg. Abaixo de 60 mmHg, a sO_2 passa a sofrer quedas significativas. Níveis de pO_2 e sO_2 inferiores aos normais medidos no sangue arterial representam hipoxemia arterial (TERRA FILHO, 1998).

Os valores normais de pO_2 para seres humanos adultos variam de 75 a 100mmHg (SMITH; TAYLOR, 2008). No entanto, eles diminuem com o avançar da idade do paciente e com a maior altitude do local (TERRA FILHO, 1998). A pressão parcial de O_2 dissolvido no plasma tem pouca importância na determinação da quantidade de O_2 disponível no sangue (THAKAR; SINHA; WENKER, 2001). A menos que se esteja diante de um quadro de hipoxemia de grau leve: devido à forma sigmoide da curva de dissociação do O_2 , não é difícil observar que a diferença entre uma pO_2 normal (por exemplo, 100 mmHg) e uma claramente anormal (60 mmHg) é de 40 mmHg. Já a alteração na sO_2 é de apenas 8,5% (diferença entre 97,5 e 89%) (VIEGAS, 2002).

Por melhor que seja a técnica de circulação extracorpórea, o uso do O_2 puro no oxigenador leva, muitas vezes, a uma acentuada diminuição da pCO_2 (ÉVORA; GARCIA, 2008). Já do ponto de vista clínico, quanto às alterações da pCO_2 no sentido da hipocapnia ou da hipercapnia, estas são decorrentes de distúrbios da ventilação alveolar. Os fatores que alteram a ventilação alveolar também alteram o valor da pCO_2 , e a sua elevação tem sido utilizada clinicamente para o diagnóstico laboratorial de hipoventilação alveolar. Paralelamente à ventilação alveolar reduzida também está associada à queda da pO_2 (hipoxemia), se em respiração de ar atmosférico (TERRA FILHO, 1998).

O dióxido de carbono total (tCO_2) mensura todas as formas de CO_2 dissolvidas no plasma e, segundo Smith e Taylor (2008), raramente fornece qualquer informação útil.

O pH é um índice criado para representar a concentração de íons hidrogênio existente em uma solução: quanto maior a concentração, mais baixo é o pH. O valor do pH arterial normal, em seres humanos, situa-se entre 7,35 e 7,45, sofrendo variações decorrentes das alterações na quantidade de ácidos do organismo, de acordo com a equação de Hendersen-Hasselbalch, que correlaciona o pH com o

CO₂ (principal ácido volátil produzido pelo organismo) e o HCO₃⁻ (principal tampão dos ácidos não voláteis produzidos pelo organismo). Valores de pH inferiores a 7,35 representam excesso de ácidos no sangue, isto é, acidose, enquanto que valores superiores a 7,45 representam deficiência de ácidos no sangue, ou seja, alcalose. Tanto os estados de alcalose quanto os de acidose podem decorrer de desvios da ventilação alveolar, situação em que a acidose ou a alcalose são denominadas de respiratórias e sempre se acompanham de alterações da pCO₂. Outros estados de acidose e de alcalose, que não são de origem respiratória, são chamados não respiratórios ou metabólicos e sempre se acompanham de alterações na concentração do HCO₃⁻. (TERRA FILHO, 1998).

O EB é a quantidade (em mmol.l⁻¹) de ácido ou base necessária para restaurar um litro de sangue ao pH normal a uma determinada pCO₂ e temperatura (SMITH; TAYLOR, 2008). A concentração de base reflete o componente metabólico de um distúrbio ácido-base (RIBEIRO FILHO et al., 2008). O valor é negativo e abaixo da faixa de normalidade, conhecido como excesso de base negativo ou déficit de base, na acidose metabólica (ou seja, o organismo perde bases devido a um distúrbio metabólico primário ou devido a um mecanismo compensatório, com a excreção renal de HCO₃⁻ para compensar a diminuição da pCO₂ de uma alcalose respiratória). O contrário também é verdadeiro: se o valor for positivo e estiver acima da faixa de normalidade há uma alcalose metabólica (ou seja, o organismo está retendo bases devido a um distúrbio metabólico ou a um mecanismo compensatório, capaz de realizar uma retenção renal de HCO₃⁻ para compensar o aumento da pCO₂ de uma acidose respiratória crônica) (SMITH; TAYLOR, 2008).

Há também o HCO₃⁻. O pH plasmático é determinado pela alteração do HCO₃⁻ e do CO₂. Essas substâncias fazem parte do sistema tampão do plasma, cujo intuito maior é evitar variações bruscas no pH. O CO₂ é considerado ácido, é eliminado pelos pulmões e pode ser regulado por alterações na respiração. O HCO₃⁻ por sua vez, é considerado uma base, pode ser filtrado e reabsorvido pelos rins, alcalinizando o sangue (SMITH; TAYLOR, 2008). Este parâmetro diminui principalmente quando há excesso de ácidos não voláteis no organismo, como no diabetes *mellitus* descompensado, na diminuição da eliminação de ácidos não voláteis pelo rim, como na insuficiência glomerulotubular renal e na compensação da alcalose respiratória crônica, na acidose lática e nas perdas de álcalis por diarreias profusas. O HCO₃⁻ costuma elevar-se em caso de perda de ácidos por vômitos

incoercíveis, na administração exagerada de HCO_3^- com finalidades terapêuticas e nos casos em que há excesso de excreção de ácidos pelos rins para tentar compensar a acidose respiratória crônica (TERRA FILHO, 1998).

E, por fim, há o exame do lactato durante a terapia da ECMO. O lactato é produzido pelas células sob condições anaeróbicas, sendo um produto da glicólise. Durante períodos de hipóxia, os tecidos são forçados a usar a glicólise como sua fonte de produção de energia (ALLEN; HOLM, 2008). Em uma primeira fase, que ocorre no citoplasma das células e não requer oxigênio, a glicose é transformada em piruvato, que pode ser transformado em lactato ou entrar na mitocôndria para participar de uma segunda fase de reações, gerando ATP, H_2O e CO_2 . Esta segunda fase requer a presença de oxigênio. Em condições normais, a maior parte do piruvato entra na mitocôndria, mas em condições anaeróbicas, isto não ocorre, e quantidades massivas de lactato podem ser produzidas. Este é rapidamente metabolizado pelo fígado, pelos rins e pelo músculo esquelético (DE BAKER, 2003).

A hiperlactatemia é uma elevação na concentração de lactato e a acidose láctica é a hiperlactatemia acompanhada de uma diminuição do pH sanguíneo (ALLEN; HOLM, 2008). A acidose láctica é um achado comum na hipóxia tecidual associada à falha circulatória aguda (DE BAKER, 2003). Ela ocorre sempre que a liberação de oxigênio para os tecidos é prejudicada por causa da má perfusão tecidual ou de conteúdo reduzido de oxigênio (DAY, 2002). Já a hiperlactatemia pode ocorrer devido a outras causas (DE BAKER, 2003).

Praticamente todos os tecidos são capazes de sintetizar ou utilizar o lactato. Em condições fisiológicas, ele é produzido em maior parte pela pele, músculo esquelético, leucócitos e células sanguíneas vermelhas, sendo metabolizado, principalmente, pelo fígado e pelos rins. Em situações normais, a sua produção pelos pulmões não pode ser detectada e somente se torna evidente em determinados estágios de doenças, especialmente em pacientes com injúria pulmonar aguda ou SARA, sendo a extensão de sua liberação relacionada à severidade da injúria pulmonar. Nestas condições, os mecanismos potenciais de produção de lactato pelos pulmões podem incluir não somente o metabolismo anaeróbico em zonas de hipóxia, mas também a ação direta de citocinas nas células pulmonares e a aceleração do metabolismo da glicose tanto no parênquima quanto nas células inflamatórias que infiltram o tecido pulmonar. Curiosamente, um processo inflamatório pulmonar sempre está associado ao aumento na produção de

lactato por este órgão, mas a presença de infecção pulmonar não aumenta a produção de lactato. Além disso, o processo inflamatório deve ser severo e envolver todo o órgão, já que a produção de lactato não aumenta em processos inflamatórios localizados (ISCRA; GULLO; BIOLO, 2002).

A mensuração do lactato em pacientes veterinários criticamente doentes pode fornecer informações a respeito da gravidade da doença apresentada (ALLEN; HOLM, 2008). Concentrações de lactato mensurados em amostras sanguíneas venosas são de maior valor do que as concentrações arteriais de lactato, porque a amostra venosa indica a condição da perfusão tecidual. No entanto, espera-se que os valores sejam bastante similares (DAY, 2002). A hipóxia tecidual, comumente associada a uma diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos e também a alterações hemodinâmicas severas, pode levar a uma falência múltipla dos órgãos, daí porque a sua detecção precoce deve ser usada para evitar um quadro falência circulatória (DE BAKER, 2003).

Atik et al., (2008) mensuraram os níveis séricos de lactato de todos os seus pacientes pediátricos candidatos à ECMO. E relataram a presença de hipoperfusão tecidual grave, com lactato sérico médio de $12,4 \pm 4,4 \text{ mmol.l}^{-1}$.

Diante da quase universal combinação hipóxia-isquemia vista em pacientes neonatais candidatos à ECMO, Cheung e Finer (1994) acreditaram que havia boas razões para crer, nestes casos, na existência de um déficit significativo na oxigenação tecidual. Eles imaginaram que os níveis plasmáticos de lactato poderiam quantificar estes déficits e representar um valor de prognóstico para a sobrevivência destes pacientes. Realizaram, então, um estudo retrospectivo com 29 neonatos submetidos à ECMO com desvio veno-venoso ou veno-arterial. Os bebês que não sobreviveram apresentavam-se, antes de instituída a terapia, mais acidóticos, com níveis séricos de HCO_3^- mais baixos, necessitaram de maiores dosagens de epinefrina e níveis séricos de lactato significativamente mais altos (11,5 a 39,8 mmol/l) do que aqueles que sobreviveram (1,1 a 23,2 mmol.l⁻¹). Entre os sobreviventes, pôde-se observar que os níveis de lactato caíram significativamente para 2,5 a 19,8 mmol.l⁻¹ 12 horas após o início da ECMO. Nos demais, não houve mudança significativa nos níveis plasmáticos de lactato nas primeiras horas. O estudo demonstrou uma forte correlação estatística entre a severidade da hiperlactatemia e a subsequente morte destes pacientes, fato explicado pelo dano irreversível promovido aos órgãos em casos assim, ocasionando a morte. Os

pesquisadores afirmaram, também, que os níveis séricos de lactato são parâmetros melhores do que o pH sanguíneo e o bicarbonato sérico na avaliação do prognóstico destes pacientes. Já informações hemodinâmicas, de oxigenação e de ventilação foram consideradas pobres para este fim.

Na Medicina Veterinária, o uso clínico da mensuração de lactato tem apresentado maior aceitação e popularidade nos últimos anos, em razão da fácil acessibilidade e do custo acessível dos analisadores portáteis. As alterações na concentração de lactato em casos de choque, por exemplo, são úteis para monitorar o êxito da terapia. Em alguns casos, a concentração de lactato pode aumentar transitoriamente após o início do tratamento, à medida que a melhora da perfusão resulta na coleta de catabólitos que previamente não tinham acesso ao sistema vascular (DAY; BATEMAN, 2007).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAL DOS EXPERIMENTOS

Os experimentos foram realizados no Setor de Patologia Clínica do Hospital Veterinário e na Unidade de Experimentação Animal da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, no município de Campos dos Goytacazes, RJ.

3.2 MODELO EXPERIMENTAL E PRINCÍPIOS ÉTICOS DO USO DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

O modelo experimental adotado foi o cão (*Canis familiaris*). Originários do Centro de Controle de Zoonoses do município de Campos dos Goytacazes (RJ), os animais se deixaram conter e submeter à realização de exames clínicos.

Os princípios éticos do uso de animais para experimentação foram respeitados, de acordo com a legislação vigente (Lei 11.794, de 08.10.2008). As cadelas ficaram aos cuidados de um veterinário responsável, foram alojadas em baias coletivas e receberam ração comercial duas vezes ao dia e água *ad libitum*. Não houve provocação de dor ou sofrimento. Mesmo com o curto período de manuseio dos animais, o acesso a cuidados veterinários estiveram disponíveis em todas as etapas de maneira que poderiam ser empregados em caso de necessidade.

O presente projeto de pesquisa experimental foi submetido à avaliação do Comitê de Experimentação e Uso de Animais da Universidade Estadual do Norte Fluminense, sob o número de protocolo 038, sendo aprovado. A proposta de que os resultados deste estudo sejam aplicáveis à saúde animal e que representem, em algum grau, um avanço no conhecimento científico justifica a utilização de animais de experimentação nos protocolos propostos.

3.3 AMOSTRAGEM

Participaram deste estudo seis animais adultos (Quadro 1):

Animal	Raça	Sexo	Peso (Kg)
1	Sem raça definida	Fêmea	21,0
2	Sem raça definida	Fêmea	11,0
3	Sem raça definida	Fêmea	16,0
4	Sem raça definida	Fêmea	10,0
5	Sem raça definida	Fêmea	10,0
6	Sem raça definida	Fêmea	10,0

Quadro 1: Características de raça, sexo e peso dos animais que participaram do experimento.

3.4 PROTÓTIPO DE PULMÃO ARTIFICIAL

Um hemoconcentrador¹ foi adaptado para servir como um reservatório cilíndrico de sangue para o protótipo de oxigenador de bolhas. O hemoconcentrador é utilizado para evitar a hemodiluição de pacientes submetidos a procedimentos que envolvem a circulação extracorpórea. Originalmente, este dispositivo remove seletivamente uma grande quantidade de líquido plasmático e seus solutos dissolvidos, conservando os elementos celulares e proteínas do plasma. Para tanto, possui em seu interior uma membrana semipermeável de polissulfina, biocompatível, que, no entanto, foi retirada para o presente estudo, já que o intuito era utilizar o aparelho apenas como base para o oxigenador de bolhas proposto.

Com um diâmetro interno da unidade de 3cm e comprimento total de 13,8cm, em seu interior foi disposta, em forma de novelo, 40cm de uma cânula flexível oriunda de um equipo macrogotas², sendo ela composta de cloreto de polivinila (PVC) flexível. Uma de suas extremidades permaneceu externamente ao dispositivo, em sua saída superior, sendo conectada à fonte de O₂. A outra permaneceu em seu

¹ Hemocor HPH® 400 – Minntech – Minneapolis – MN – USA. Distribuído por Terumo Medical do Brasil Ltda.

² Embramed. Jurubatuba – SP.

interior, com a luz obliterada com o auxílio de quatro *endoclips* de 5mm de titânio³ (Figura 1). Esta cânula funcionaria como um dispersor de gás e recebeu, previamente, 400 furos de aproximadamente 0,33mm de diâmetro cada um, executados manualmente com o auxílio de uma agulha de insulina tamanho 29G⁴ (Figura 2).

Uma segunda entrada, lateral superior, serviu para o ingresso do sangue no dispositivo. A ela foi conectada a porção inicial de um equipo macrogotas, mais precisamente a lanceta perfurante próxima à câmara de visualização de gotejamento. Com o auxílio de uma torneira de três vias, esta pequena parte do equipo foi conectada a uma cânula flexível de 106cm, com agulha de 88,2mm de comprimento, diâmetro externo de 4,06mm e interno de 2,7mm, que faria o acesso venoso no animal. Esta cânula, originária de uma bolsa de coleta de sangue⁵, também é composta de PVC flexível. Este material, usado tanto no dispersor de O₂ quanto no equipo macrogotas e na cânula de coleta do sangue, é muito utilizado em produtos médico-hospitalares por ser leve, passível de esterilização, impermeável a gases e líquidos, resistente a fungos e bactérias e capaz de conservar as propriedades do sangue.

³ Strattner. Rio de Janeiro – RJ.

⁴ BD – Becton e Dickison – São Paulo – SP.

⁵ JP Indústria Farmacêutica – São Paulo – SP.

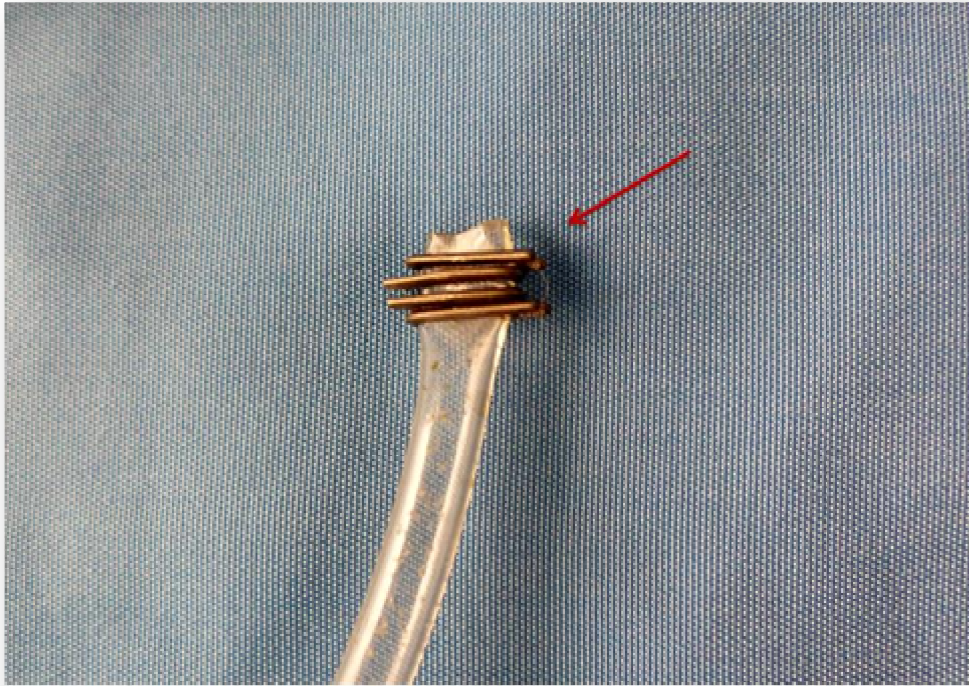


Figura 1: Extremidade de cânula de cloreto de polivinila flexível obliterada com o auxílio de quatro *endoclips* de 5mm titânio. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

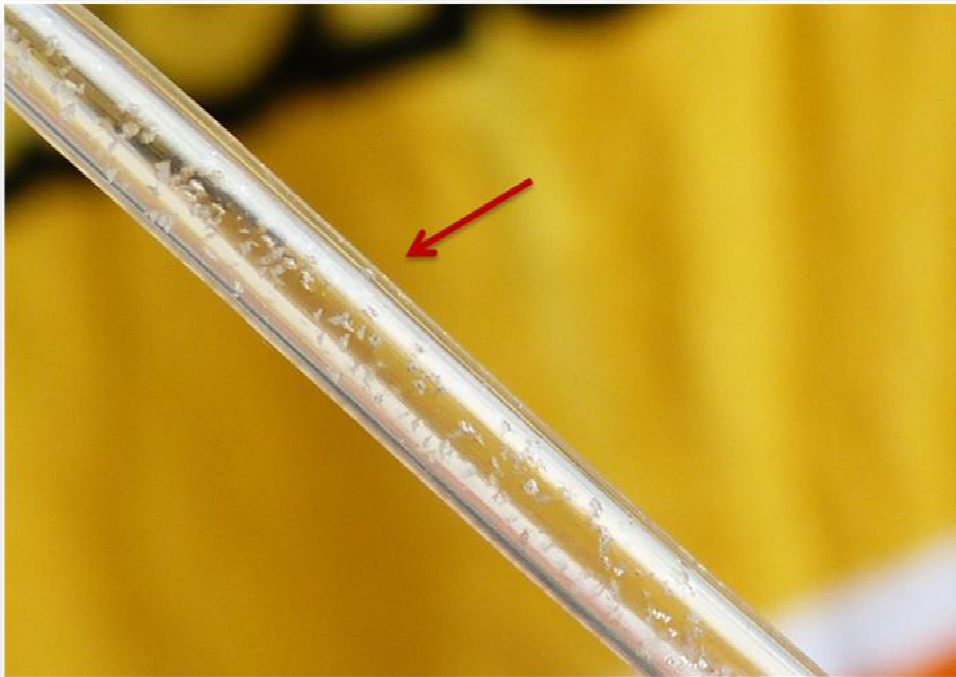


Figura 2: Dispersor de bolhas composto de cânula flexível de cloreto de polivinila com 400 orifícios realizados com agulha 29G. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

O protótipo de pulmão artificial a ser testado foi devidamente autoclavado e, posteriormente, montado com o auxílio de fita adesiva (Figuras 3 e 4).

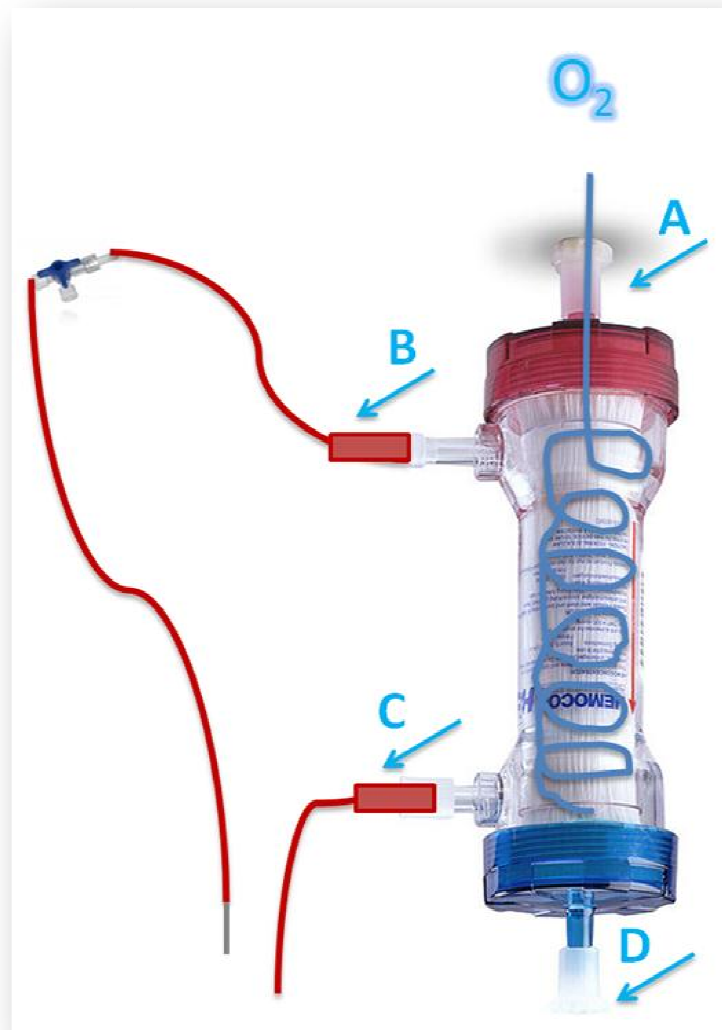


Figura 3: Esquema do protótipo de pulmão artificial. A - Entrada para o O₂. B – entrada do sangue e conexão para coleta de amostras sanguíneas. C – Conexão para coleta de amostras sanguíneas. D – Saída obliterada. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

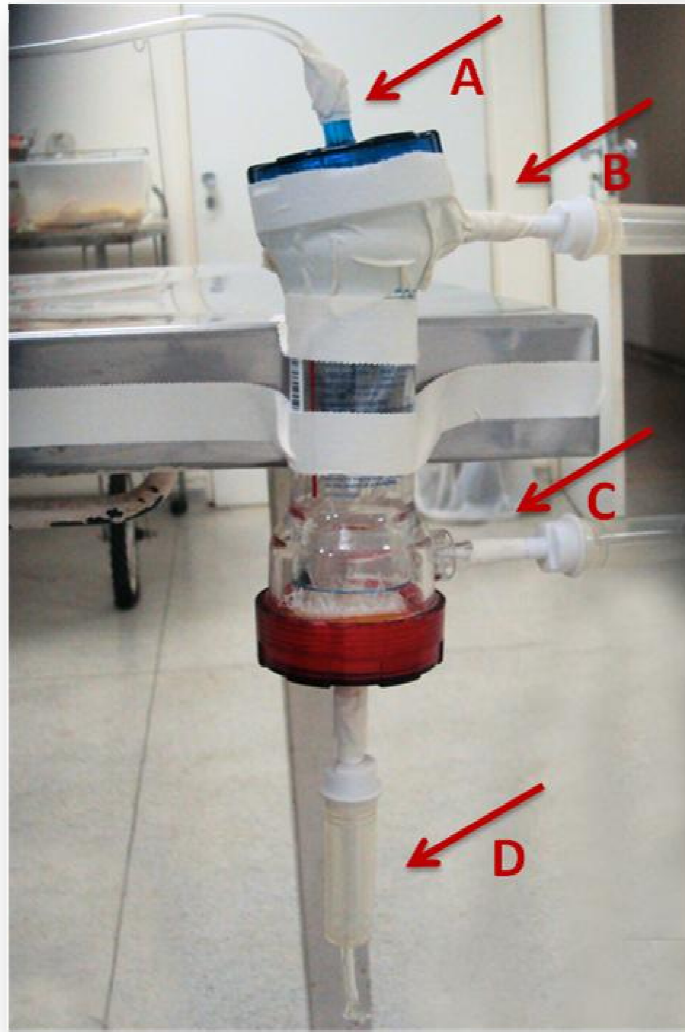


Figura 4: Protótipo de pulmão artificial. A - Entrada para o O_2 . B – entrada do sangue e conexão para coleta de amostras sanguíneas. C – Conexão para coleta de amostras sanguíneas. D – Saída obliterada. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

3.5 ANTICOAGULAÇÃO SANGUÍNEA E *PRIME*

A anticoagulação sanguínea foi estabelecida no *prime* do pulmão artificial – solução presente no dispositivo antes da entrada do sangue – pela adição de 1ml de heparina sódica⁶⁶ (5.000UI) em 35ml de solução de NaCl a 0,9%. É importante observar que no dispositivo coube um volume maior de *prime* do que originalmente o hemoconcentrador comportava devido à retirada das membranas.

⁶⁶ Heparin®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP.

3.6 CANULAÇÃO DOS ANIMAIS

Os animais foram deitados em decúbito lateral direito em uma mesa de procedimentos de aço inoxidável, forrada com um pano de campo (Figura 5). Após a antisepsia do local com álcool iodado, realizou-se a canulação da veia jugular com agulha descrita no item 3.6 até o preenchimento do dispositivo testado.



Figura 5: Canulação da veia jugular de cadela. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

3.7 FUNCIONAMENTO DO PROTÓTIPO DE PULMÃO ARTIFICIAL

O preenchimento do oxigenador com 68ml de sangue venoso iniciou-se imediatamente após a canulação da veia jugular do animal. A oxigenação sanguínea foi efetuada com FiO_2 de 100% e fluxo de 5 litros de O_2 por minuto, durante 1 minuto. Durante todo o período, certificou-se de que o aparelho e todas as ligações estavam em perfeito funcionamento e livres de vazamentos.

3.8 DIVISÃO DOS TEMPOS DE COLETA DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS

Como mencionado anteriormente, de cada animal foi obtido o volume de 68ml de sangue venoso, o suficiente para preencher o protótipo de oxigenador de bolhas testado. As amostras sanguíneas foram coletadas diretamente do pulmão artificial.

Os tempos de coleta estabelecidos para cada experimento foram:

A – antes de o sangue passar pelo oxigenador.

B – depois de o sangue preencher o dispositivo, porém sem receber O₂.

C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea

Os locais e os momentos de coleta das amostras sanguíneas são assinalados na figura 6.

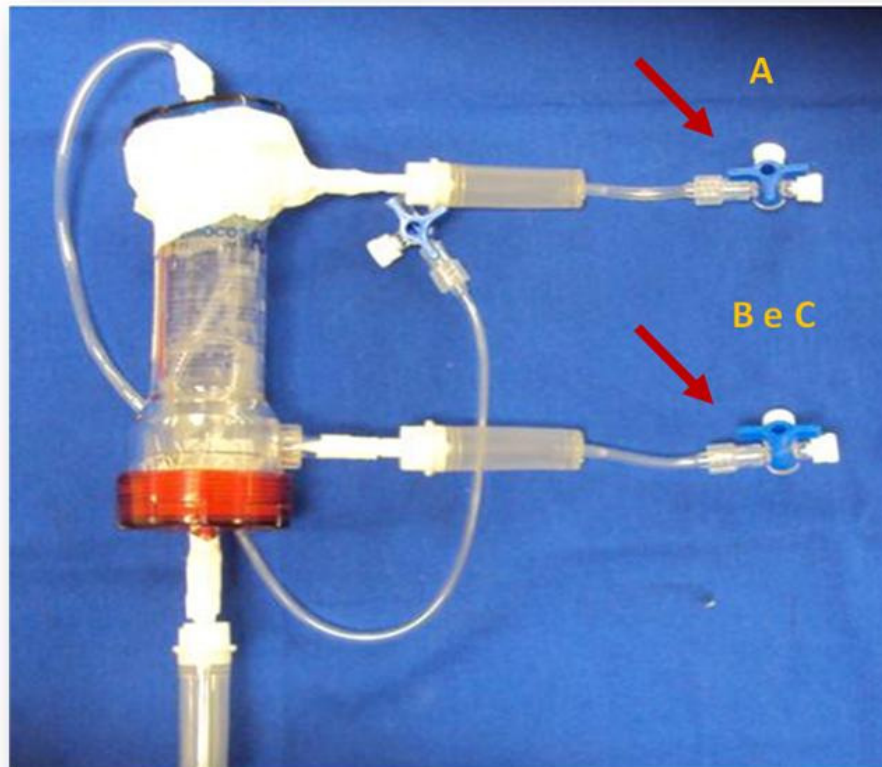


Figura 6: Locais e momentos de coleta das amostras sanguíneas. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber oxigênio. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

3.9 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS

A coleta das amostras sanguíneas foi realizada no próprio oxigenador em pontos e momentos pré-estabelecidos, descritos no item 3.10. Houve rigor nestes procedimentos, com a utilização de luvas de procedimento e seringas descartáveis, ambas desprezadas em recipiente especiais para materiais contaminados. O processamento das amostras foi imediato.

De cada amostra sanguínea foram avaliados o hematócrito, a hemogasometria (pH, pCO₂, pO₂, EB, tCO₂ e sO₂) e o lactato.

Para a avaliação do hematócrito coletou-se 1ml de sangue em seringas com a mesma capacidade de volume. O processamento do exame foi feito através do método de centrifugação. Diante da heparinização do sangue presente no oxigenador, não foi necessário utilizar frasco com anticoagulante nos momentos B e C. No momento A, como o sangue ainda não havia entrado em contato com o prime heparinizado, realizou-se o procedimento de umidificação do êmbolo e da seringa, desprezando-se o conteúdo, restando apenas o volume do anticoagulante presente em seu espaço morto.

Para a avaliação da hemogasometria e do lactato, padronizou-se a coleta de 1ml de sangue em seringa de 1ml em cada momento pré-estabelecido. Da mesma forma como ocorreu com a coleta das amostras para a verificação do microhematócrito, neste caso também se utilizou heparina nas seringas destinadas à coleta de amostras sanguíneas no momento A de cada experimento e seringas sem anticoagulante nos demais momentos. As extremidades das seringas foram ocluídas até o momento de transferência do sangue para o cartucho, com o intuito de não permitir o seu contato com o ar ambiente.

Para o processamento da hemogasometria e do lactato, utilizou-se o aparelho *i-STAT Point of Care*⁷, um analisador sanguíneo portátil capaz de fornecer os resultados em dois minutos. O sistema empregado requer a utilização de cartuchos de uso único dotados de tecnologia de microssensores, que fornecem o resultado com a análise de apenas 0,1ml de amostra sanguínea, colhida por micro fluidez. O CG4+, modelo de cartucho utilizado nos experimentos, fornece os resultados dos parâmetros pH, pCO₂, pO₂, EB, tCO₂, sO₂ e lactato.

⁷ Abbott. São Paulo-SP.

A portabilidade do hemogasômetro permitiu que sua disposição se desse ao lado da mesa de aço inoxidável onde se encontrava o pulmão artificial minimizando, desta maneira, o tempo entre a coleta e a análise de cada amostra. Os resultados foram impressos em uma impressora também portátil⁸ – com saída e transmissão de dados por sistema de infravermelho –, identificados, colados em folha de papel A4 e arquivados para posterior verificação e análise.

⁸ Abbot. São Paulo – SP.

4 RESULTADOS E ESTATÍSTICA

O programa SPSS versão 17 foi utilizado para a realização do tratamento estatístico dos resultados coletados. Foram utilizadas metodologias não paramétricas, inicialmente o teste de Friedman, para determinar se houve diferença estatística entre os três momentos de coleta das amostras para cada parâmetro avaliado. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. Nestes casos, aplicou-se o teste de Wilcoxon, com o intuito de comparar os tempos de coleta pareadamente e, desta forma, indicar o ponto onde houve a diferença admitida no teste anterior. Para tanto, os valores obtidos devem ser menores ou iguais a 0,02 (Tabela 1).

A análise estatística dos resultados teve por objetivo buscar um entendimento a respeito dos efeitos do presente protótipo de pulmão artificial no hematócrito, nos gases sanguíneos e no lactato.

Tabela 1: Comparação entre os valores dos parâmetros mensurados a partir de amostras sanguíneas retiradas antes e após preencher o protótipo de pulmão artificial em três momentos ao longo dos experimentos. Valores expressos em média \pm desvio padrão. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Parâmetro	A	B	C	P^{TF}	P^{BA}	P^{CA}	P^{CB}
Ht	28,00 \pm 9,274	12,83 \pm 2,714	11,33 \pm 2,582	0,002*	0,031	0,031	0,188
Ph	7,20450 \pm 0,184524	6,71750 \pm 0,078048	6,65183 \pm 0,123935	0,06	-	-	-
sO ₂	66,33 \pm 14,278	78,83 \pm 15,817	93,00 \pm 9,508	0,000*	0,031	0,031	0,031
pO ₂	44,17 \pm 12,875	97,00 \pm 29,428	191,33 \pm 75,654	0,000*	0,031	0,031	0,031
pCO ₂	49,467 \pm 22,4844	46,133 \pm 11,3973	37,950 \pm 12,1100	0,570	-	-	-
tCO ₂	19,83 \pm 0,983	7,33 \pm 1,966	5,67 \pm 1,506	0,000*	0,031	0,031	0,063
HCO ₃ ⁻	18,350 \pm 1,3590	5,950 \pm 1,6670	4,317 \pm 1,6388	0,000*	0,031	0,031	0,063
EB	-8,67 \pm 4,803	-29,33 \pm 1,506	-30,50 \pm 0,837	0,001*	0,031	0,031	0,250
Lactato	1,4433 \pm 0,74118	0,3917 \pm 0,17770	0,3600 \pm 0,11713	0,003*	0,031	0,031	0,375

Ht = hematócrito. pH = potencial hidrogeniônico. sO₂ = saturação de oxigênio. pO₂ = pressão parcial de oxigênio. pCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono. tCO₂ = dióxido de carbono total. HCO₃⁻ = bicarbonato. EB = excesso de base. Os valores de P^{TF} foram calculados através do Teste de Friedman, considerando-se diferença significativa entre os três tempos se \leq a 0,05. Os valores de P^{AB} , P^{AC} e P^{BC} foram calculados através do teste de Wilcoxon, comparando-se os momentos A e B; A e C, e B e C respectivamente, considerando-se diferença significativa se \leq 0,02. * representa significância.

4.1 HEMATÓCRITO

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 1):

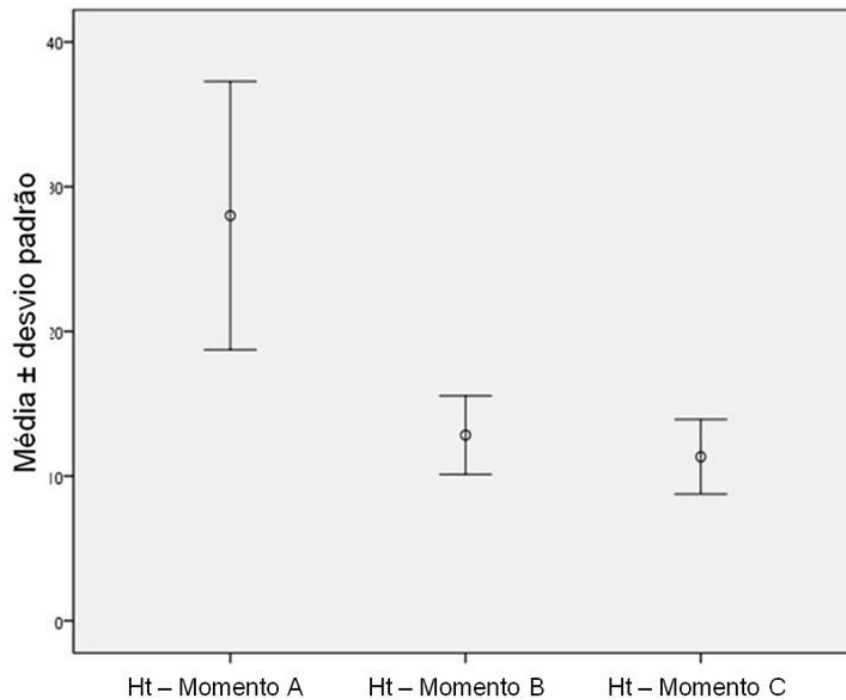


Gráfico 1: Média \pm desvio padrão dos valores do hematócrito (Ht) obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O_2 . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,002. É possível admitir, portanto, que houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se os seguintes resultados: 0,031 ao serem comparados os momentos A e B; 0,031 ao serem comparados os momentos A e C, e 0,188 ao serem comparados os momentos B e C. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

4.2 HEMOGASOMETRIA

4.2.1 pH

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 2):

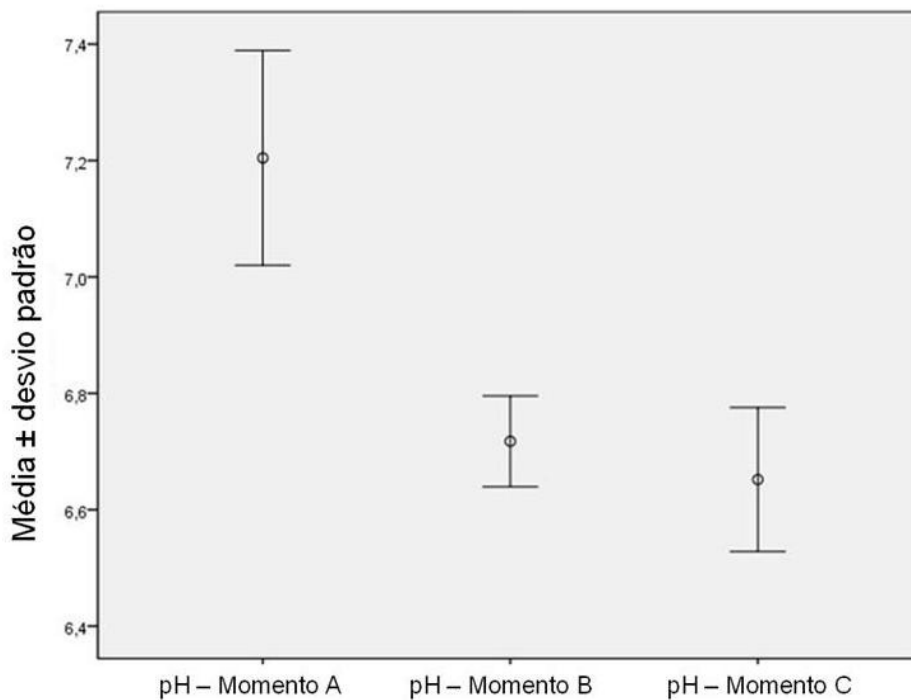


Gráfico 2: Média \pm desvio padrão dos valores do pH obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O_2 . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,06. É possível admitir, portanto, que não houve uma diferença estatística entre os três momentos de coleta para este parâmetro, não havendo necessidade de se aplicar o teste de Wilcoxon.

4.2.2 sO₂

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 3):

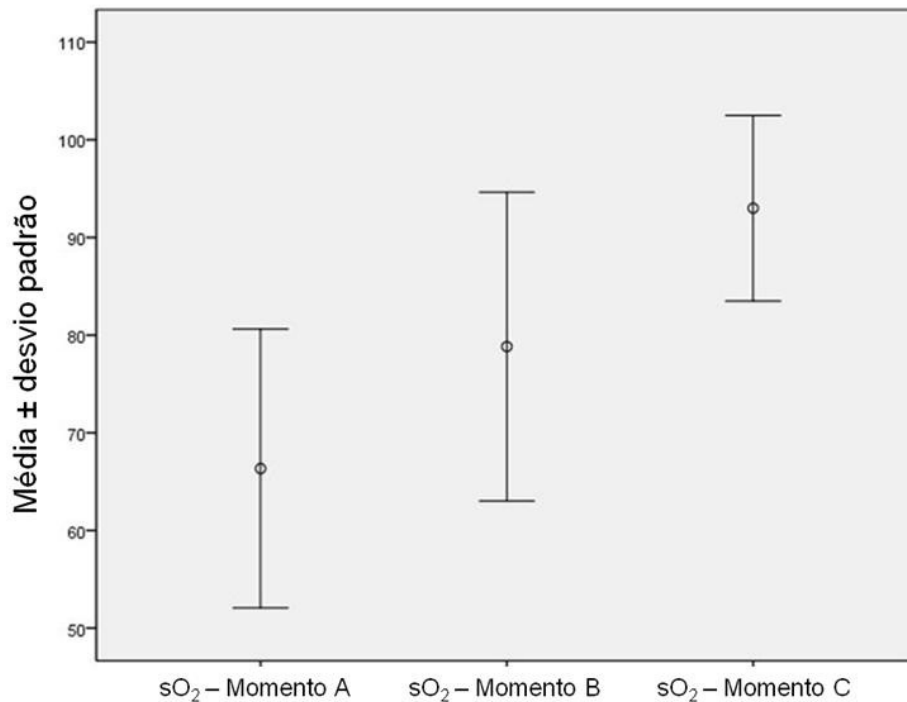


Gráfico 3: Média \pm desvio padrão dos valores da sO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,000. É possível admitir, portanto, que houve diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se os seguintes resultados: 0,031 ao serem comparados os momentos A e B; 0,031 ao serem comparados os momentos A e C, e 0,031 ao serem comparados os momentos B e C. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

4.2.3 pO₂

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 4):

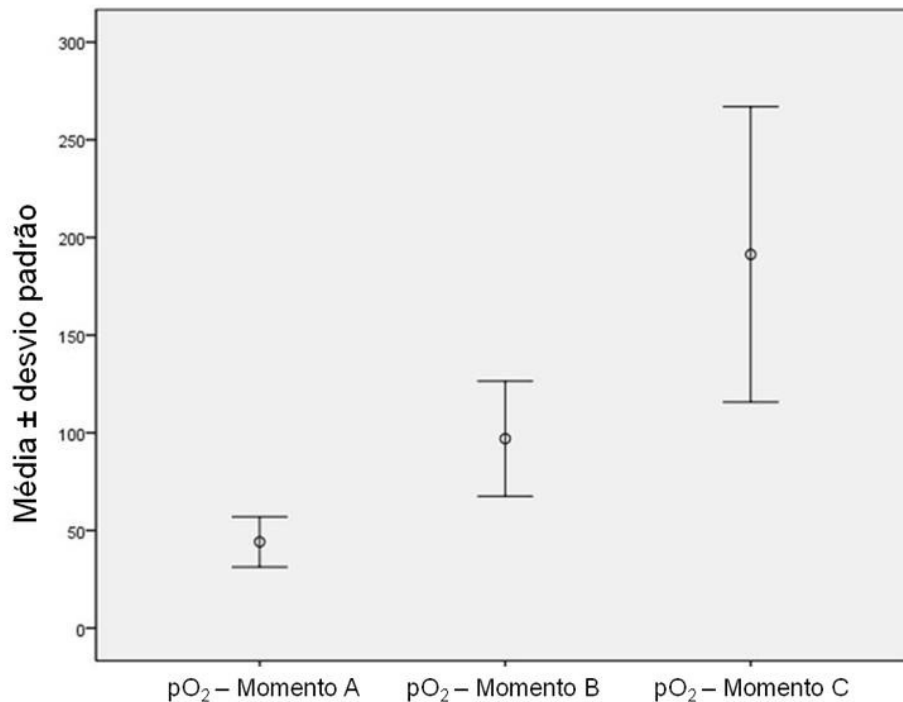


Gráfico 4: Média \pm desvio padrão dos valores da pO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,000. É possível admitir, portanto, que houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se o resultado 0,31 para todos os momentos. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

4.2.4 pCO₂

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 5):

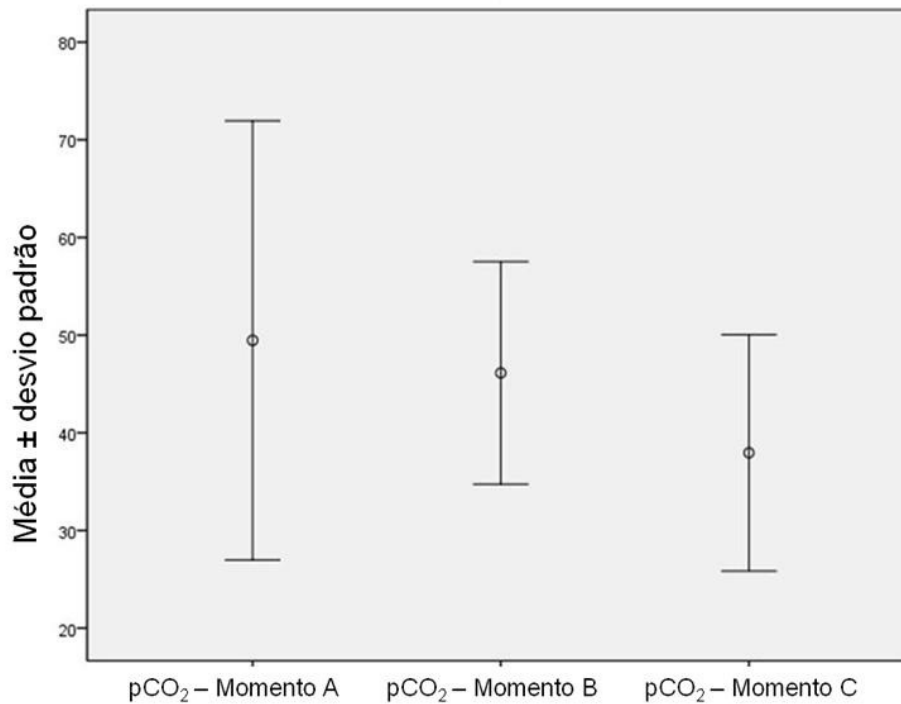


Gráfico 5: Média \pm desvio padrão dos valores da pCO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,570. É possível admitir, portanto, que não houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro, não havendo necessidade de se aplicar o teste de Wilcoxon.

4.2.5 tCO₂

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 6):

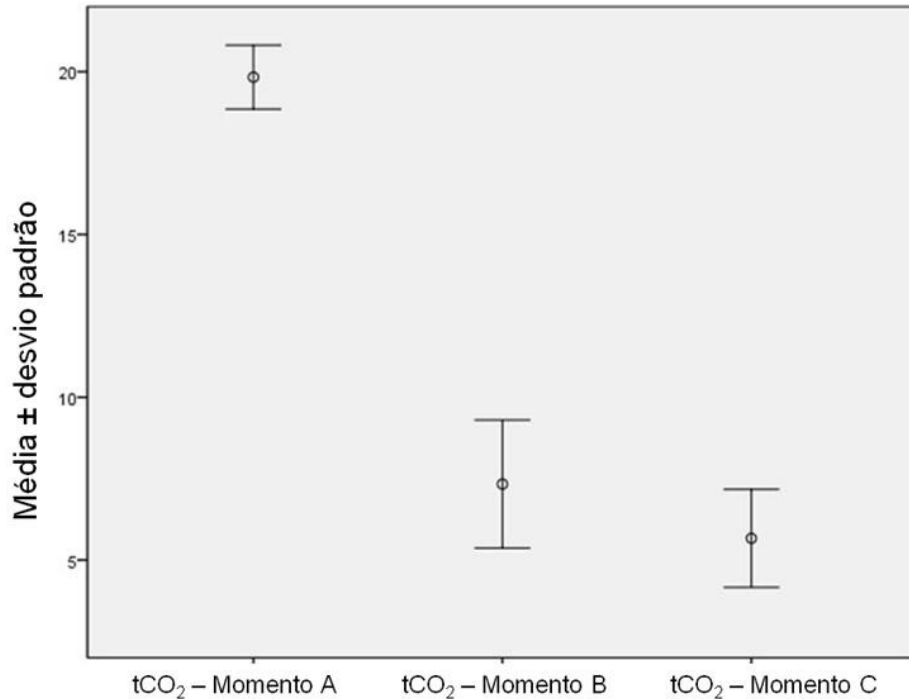


Gráfico 6: Média \pm desvio padrão dos valores da tCO₂ obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O₂. C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,000. É possível admitir, portanto, que houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se os seguintes resultados: 0,031 ao serem comparados os momentos A e B; 0,031 ao serem comparados os momentos A e C, e 0,063 ao serem comparados os momentos B e C. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

4.2.6 HCO_3^-

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 7):

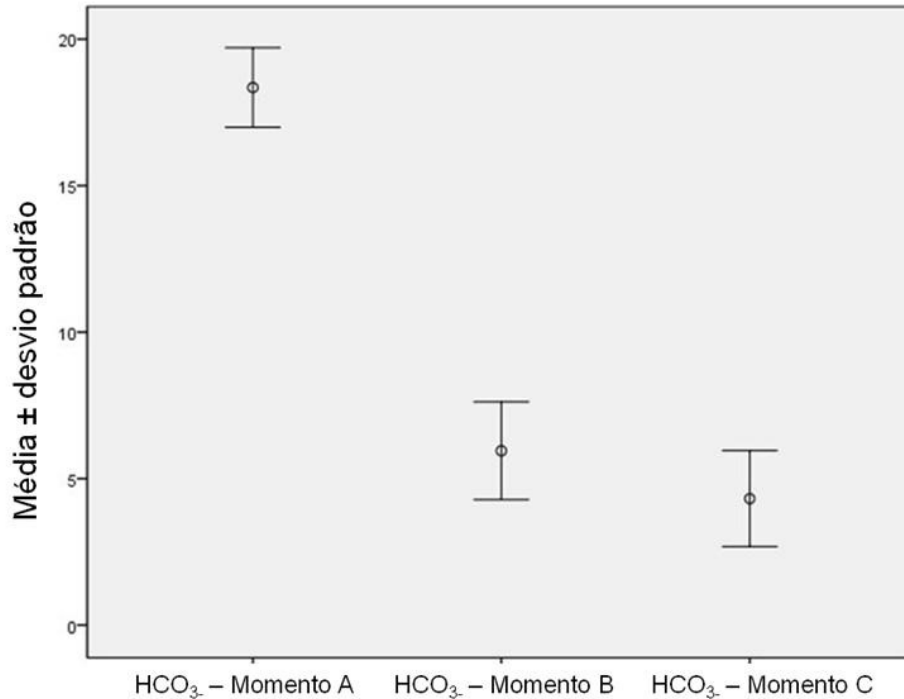


Gráfico 7: Média \pm desvio padrão dos valores do HCO_3^- obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O_2 . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,000. É possível admitir, portanto, que houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se os seguintes resultados: 0,031 ao serem comparados os momentos A e B; 0,031 ao serem comparados os momentos A e C, e 0,063 ao serem comparados os momentos B e C. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

4.2.7 EB

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 8):

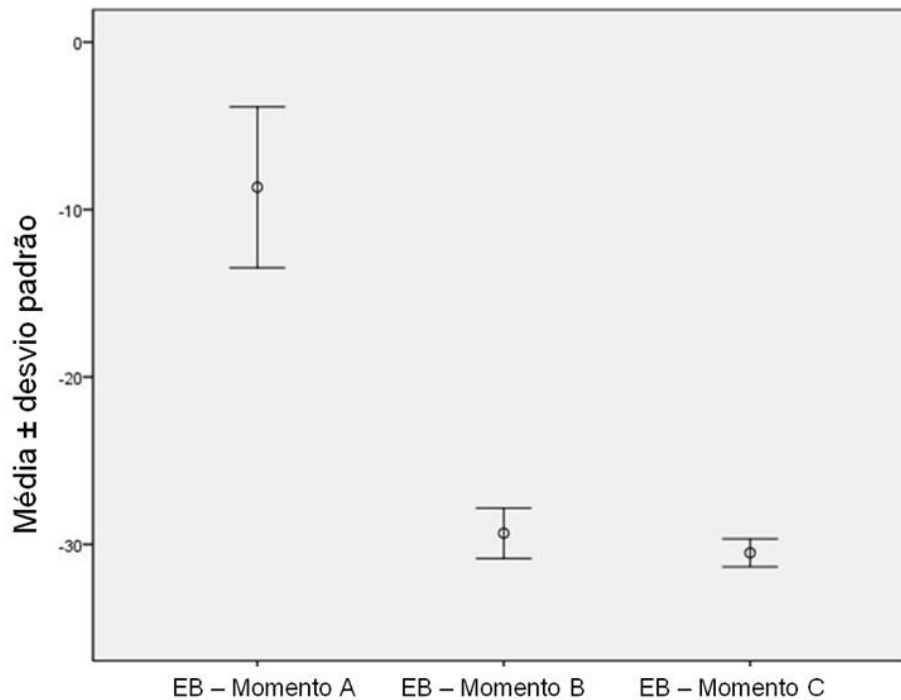


Gráfico 8: Média \pm desvio padrão dos valores do EB obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O_2 . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,001. É possível admitir, portanto, que houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se os seguintes resultados: 0,031 ao serem comparados os momentos A e B; 0,031 ao serem comparados os momentos A e C, e 0,250 ao serem comparados os momentos B e C. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

4.3 LACTATO

O gráfico criado a partir da obtenção dos valores deste parâmetro se encontra abaixo (Gráfico 9):

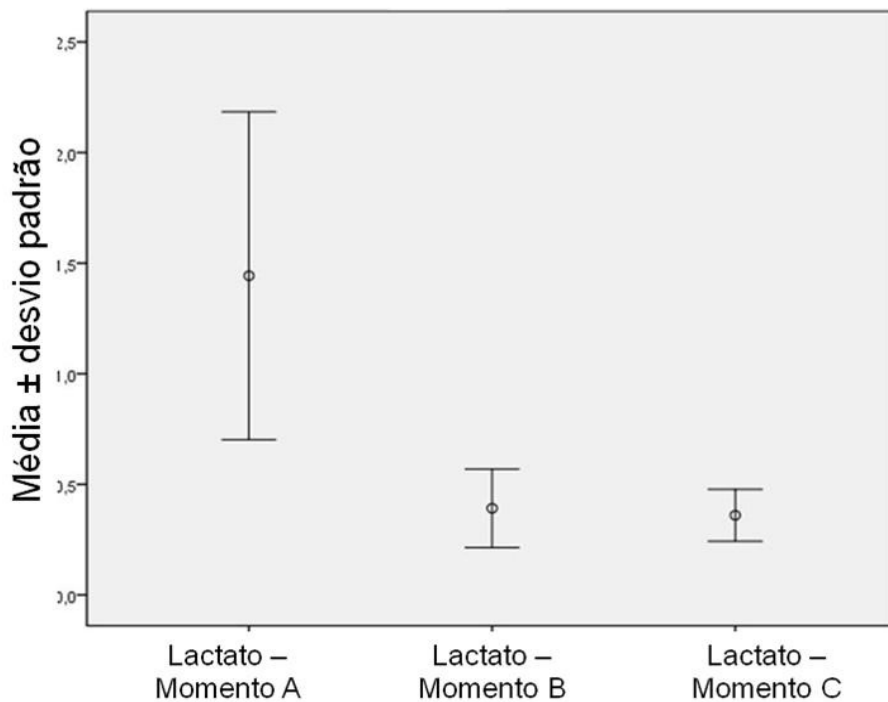


Gráfico 9: Média \pm desvio padrão dos valores do lactato obtidos nos momentos A, B e C de coleta das amostras sanguíneas do pulmão artificial. A – Antes de o sangue passar pelo oxigenador. B – Depois de o sangue preencher o dispositivo sem receber O_2 . C – 1 minuto após o início da oxigenação sanguínea. Espécie canina. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 2013.

O resultado obtido no teste de Friedman foi 0,003. É possível admitir, portanto, que houve uma diferença estatística entre os momentos de coleta para este parâmetro. Ao se aplicar o teste de Wilcoxon, verificou-se os seguintes resultados: 0,031 ao serem comparados os momentos A e B; 0,031 ao serem comparados os momentos A e C, e 0,375 ao serem comparados os momentos B e C. Este segundo teste foi inconclusivo, pois não acusou onde se encontra a diferença significativa apontada no teste de Friedman.

5 DISCUSSÃO

A análise dos dados do presente estudo levou em consideração os valores de normalidade para a hemogasometria de cães descritos no Quadro 2:

Parâmetros (unidades de medida)	Sangue venoso	Sangue arterial
pH (unidade) ^A	7,31-7,42	7,36-7,44
pCO ₂ (mmHg) ^A	32-49	31-44
pO ₂ (mmHg) ^A	24-48	90-100
HCO ₃ ⁻ (mmol.l ⁻¹) ^A	20-29	18-24
EB (mmol.l ⁻¹) ^B	-5 a + 5	-5 a +5
tCO ₂ (mEq.l ⁻¹) ^B	23,2 ± 2.1	22,4 ± 1,8
sO ₂ (%) ^B	70-75	Aproximadamente 98
Ht (%) ^C	37-55	37-55
Lactato ^D	0,8 – 2,9mmol.l ⁻¹	0,8 – 2,9mmol.l ⁻¹

A – McGrotty & Brown (2013). B – Dugdale (2011). C - Freitas et al. (2012). D - Thorneloe et al. (2007).

Quadro 2: Valores de normalidade de parâmetros de hemogasometria e lactato em cães.

Ao longo dos experimentos, não houve episódio de vazamento de sangue. Todas as conexões foram reforçadas com tiras de esparadrapo o que, segundo Souza e Elias (2006), contribui para aumentar a resistência das conexões.

5.1 HEMATÓCRITO

Como o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos do dispositivo testado sobre o sangue, é possível considerar as coletas feitas no momento A como as amostras controle. Portanto, ao analisar os valores obtidos do hematócrito, apesar do teste de Wilcoxon ter sido inconclusivo, é possível suspeitar fortemente que a diferença estatística apontada no teste de Friedman se encontre entre os momentos B e A e C e A. Em outras palavras, pode-se dizer que o preenchimento do oxigenador pelo sangue foi o bastante para promover uma queda brusca dos valores deste parâmetro. O *prime* utilizado nos experimentos – 1ml com 5.000UI de heparina

sódica adicionados a 35ml de solução fisiológica – foi o provável responsável, pois representa 34,6% do conteúdo do oxigenador.

Os presentes dados corroboram a afirmação de Drummond et al (2005) segundo a qual o *prime* realmente pode promover uma hemodiluição excessiva e indesejada, reduzindo os níveis séricos de hematócrito. O ideal é utilizar apenas o necessário para a operação do aparelho. A queda no hematócrito também foi observada por Moscardini et al. (2002) em seu estudo experimental com ECMO em ovinos, especialmente no grupo cuja composição do *prime* não previa a utilização de sangue, assim como o presente estudo. Da mesma forma, Silveira et al. (2010), em estudo experimental sobre oxigenação extracorpórea por membrana em cães, destaca que os valores do hematócrito caíram imediatamente após o início da ECMO, e credita este acontecimento a uma hemodiluição transitória no momento em que o sangue entrou em contato com a solução presente no *prime* utilizado.

As amostras estudadas no presente estudo foram coletadas diretamente do oxigenador ou imediatamente antes de seu ingresso, não havendo retorno sanguíneo para o animal. Isso leva a crer que, ao repetir as mesmas condições e protocolos em um cão submetido à oxigenação extracorpórea, o *prime* seria diluído na circulação sanguínea do paciente e, provavelmente, não afetaria os valores do hematócrito nas proporções vistas nestes experimentos.

Küme et al. (2012) alertaram que a falta de padronização na coleta de amostras sanguíneas – especialmente na utilização de diferentes volumes de heparina e de sangue no interior da seringa, assim como os tamanhos variados de agulhas e seringas – promove erros dilucionais importantes, levando a interpretações equivocadas dos resultados dos exames. No entanto, não foi o que ocorreu no estudo em questão, já que houve uma padronização na heparinização das seringas utilizadas no momento A, conforme recomendado pela Federação Internacional de Química Clínica (IFCC): as seringas foram apenas lubrificadas e todo o excesso da heparina desprezado, assim como também foi preenchida toda a capacidade da seringa com a amostra sanguínea avaliada. Adicionalmente, a queda do hematócrito ocorreu principalmente no momento B.

Outra hipótese a ser levantada para a queda do hematócrito ocorrida imediatamente após o sangue preencher o oxigenador é a ocorrência de hemólise contribuindo, desta forma e em algum grau, para o declive do hematócrito. Segundo Moscardini et al. (2002), o aumento nos níveis de hemoglobina livre ocorre mais

acentuadamente após 48 horas do desvio cardiopulmonar e, neste caso, provavelmente não seriam encontradas alterações em virtude de serem fenômenos tardios, e os experimentos terem ocorrido por um breve período. No entanto, a hemoglobina não foi mensurada.

A preocupação com os danos aos elementos sanguíneos como a hemólise é muito antiga e são evidenciados por Souza e Elias (2006), que atentam para a importância da seleção dos materiais na construção dos diversos aparelhos, equipamentos e tubos para a circulação extracorpórea. Segundo eles, os materiais que entram em contato com o sangue não devem reagir quimicamente com os componentes sanguíneos, nem liberar resíduos químicos. As superfícies dos materiais com os quais o sangue entra em contato devem ser polidas ou muito lisas e apresentar potencial de cargas elétricas negativas para diminuir a formação de grumos celulares. As peças e demais componentes que entram em contato com o sangue devem ser construídos com bordas arredondadas ou boleadas, sem arestas e sem recessos onde grumos celulares ou fibrina podem ser acumulados.

No presente estudo, utilizou-se basicamente material projetado especialmente para entrar em contato com o sangue, não havendo suspeita de que os materiais utilizados para a confecção deste protótipo de pulmão artificial possam ser responsabilizados pela queda brusca do hematócrito observada após o preenchimento do dispositivo pelo sangue. A agulha trifacetada eletropolida, hemorrepeleante, com marca para indicação da posição do bisel, projetada para produzir o menor trauma à punção e uma boa fluidez na coleta originava-se de uma bolsa de coleta sanguínea, assim como o tubo de PVC flexível que fazia a conexão com o equipo e a base do hemoconcentrador. Souza e Elias (2006) lembram também que, para as cânulas venosas, é importante que a espessura da parede seja fina, porque o diâmetro externo é limitado pelo calibre dos vasos, e o diâmetro interno deve ser suficiente para minimizar a resistência ao fluxo. A agulha utilizada nestes experimentos, com espessura de parede de 0,65mm, foi considerada adequada para a realização do acesso venoso nos animais do experimento, compatível com o porte das cadelas e, conseqüentemente, com o diâmetro da veia jugular, pois não houve dificuldade nesta etapa do procedimento.

No entanto, ao adaptar o hemoconcentrador para a confecção deste protótipo, foi necessário serrá-lo e lixá-lo, com a finalidade de retirar as arestas que porventura permanecessem no material. Da mesma forma, foi necessário cortar a membrana de

polissulfina que havia originalmente em seu interior com uma tesoura. Apesar do material da membrana ser altamente biocompatível com o sangue, certamente foram criadas superfícies com pontas que permaneceram como resquício dentro do dispositivo. Acredita-se que, provavelmente, estas características – superfície cortada e lixada do hemoconcentrador e os resquícios das membranas – não tenham sido suficientes para promover tamanho declive no hematócrito, mas podem ter contribuído em menor dimensão para causar algum grau de trauma às células sanguíneas.

Mais um ponto a ser lembrado foi que o preenchimento do oxigenador se deu pela abertura lateral superior, já que houve a necessidade de se contar com a ajuda da gravidade, pois o acesso vascular utilizado foi o venoso. Com isso, ao ingressar no oxigenador, o sangue sofria uma queda até a solução de *prime*. Apesar de não serem suspeitas fortes, são necessários estudos futuros com um dispositivo fabricado a partir do modelo deste protótipo, sem bordas nem arestas, e com a entrada do sangue pelo orifício inferior para que seja possível verificar e, provavelmente corrigir, estes eventuais danos.

De acordo com Costa et al. (2011), a hemólise é uma complicação comum durante a oxigenação extracorpórea principalmente devido à força exercida pela bomba centrífuga nas hemácias. Este certamente não foi o caso, pois os preenchimento do oxigenador se deu sem o uso de bomba.

Finalmente, Souza e Elias (2006) admitem que, apesar de todos os critérios empregados na seleção dos materiais e na construção dos equipamentos e tubos, é praticamente impossível impulsionar e circular o sangue fora do organismo sem causar-lhe nenhum tipo de injúria.

5.2 HEMOGASOMETRIA

5.2.1 pH

A queda do pH observada nos experimentos não foi estatisticamente significativa. É possível observar, no entanto, que como ocorreu com o hematócrito, a variação foi mais acentuada entre os momentos A e B, comparada a uma diferença menos importante entre os momentos B e C.

Kaplan e Kellun (2010) afirmaram que, embora soluções cristaloides sejam compostas à base de água, contêm uma variedade de eletrólitos. Cada eletrólito carrega uma carga em meio aquoso. Em pH fisiológico e em um meio aquoso, os íons são chamados de íons fortes, separam-se de seus parceiros e contribuem com uma carga capaz de influenciar o pH do plasma. Segundo Ribeiro Filho et al (2008), a solução de NaCl a 0,9% possui propriedades acidificantes. Da mesma forma, sabe-se que a heparina é ácida e pode reduzir os níveis do pH (ÉVORA; GARCIA, 2008).

Uma vez que o pH registrado imediatamente após o sangue ter preenchido o oxigenador de bolhas (momento B) tenha sofrido uma redução mais acentuada, comparado ao pH sanguíneo das amostras coletadas antes da entrada do sangue no dispositivo (momento A), acredita-se na associação de ambos os fatores, ou seja, que a acidez da heparina e a acidez da solução de NaCl a 0,9% sejam as responsáveis pela redução dos valores deste parâmetro, já que o protocolo adotado utilizou o fluido cristalóide heparinizado como solução de *prime*, na mesma dosagem relatada por Zimmermann et al., (2006) no revestimento das cânulas, com 5.000 UI de heparina. Tamesue et al., (2006) também fizeram a associação de fluido cristalóide e heparina em seu trabalho experimental com modelos caninos no *prime* do oxigenador, além da aplicação de heparina intravenosamente.

Não obstante, ao se colocar um cão em oxigenação extracorpórea, o *prime* utilizado no oxigenador certamente não influenciaria o pH do paciente nestas proporções, visto que haveria sua diluição no sangue, além da reação tampão do próprio organismo. Mais importante seria atentar para a infusão de fluidos durante o procedimento, pois há risco de se exceder a quantidade administrada. Como lembram Kaplan e Kellum, (2010), fluidos intravenosos devem ser prescritos cuidadosamente, pois podem causar tanto benefícios quanto prejuízos, já que são capazes de corrigir ou induzir anormalidades ácido-básicas, e em casos de pacientes criticamente doentes, contribuir para a sua morbidade e, até mesmo, mortalidade.

5.2.2 pO₂ e sO₂

Estes são os parâmetros para os quais as atenções foram voltadas mais atentamente ao longo de todos os experimentos, especialmente a sO₂. Isso porque,

para que o protótipo de oxigenador de bolhas atendesse aos propósitos do estudo seria imprescindível que o dispositivo oxigenasse o sangue de maneira adequada. Segundo Terra Filho (1998), a sO_2 constitui um bom indicador da oxigenação sanguínea. Thakar, Sinha e Wenker (2001) disseram mais: como a maior parte do O_2 transportado pelo sangue está ligada a hemoglobina (97%, contra apenas 3% do O_2 dissolvido no plasma), a sO_2 acaba sendo um melhor parâmetro a ser avaliado para este fim. A pressão parcial de O_2 dissolvido no plasma tem pouca importância na determinação da quantidade de O_2 disponível no sangue.

De qualquer forma, antes de se analisar os valores apresentados durante as mensurações da sO_2 , é possível observar que o item 5.2.3 apresenta um acréscimo significativo das médias \pm desvios padrões dos valores da pO_2 obtidos ao longo dos experimentos, sendo representados no gráfico 4. Os valores obtidos no primeiro momento de coleta ($44,17 \pm 12,875$) estão de acordo com aqueles esperados de normalidade para amostras de sangue venoso da espécie canina. Após o sangue preencher o oxigenador, ainda sem o contato com o O_2 , os valores se elevaram ($97,00 \pm 29,428$). Este fato será discutido mais adiante, pois o mesmo ocorreu na mensuração da sO_2 . E, por fim, após a devida exposição do sangue ao O_2 pelo período de um minuto foi possível observar um acréscimo ainda maior ($191,33 \pm 75,654$), superando até mesmo os índices de normalidade para a espécie. Apesar do teste de Wilcoxon não ter sido capaz de apontar qual ou quais desses aumentos foi estatisticamente relevante, é possível suspeitar fortemente do acréscimo da pO_2 entre os momentos A e C.

Ao se observar o gráfico apresentado no item 5.2.2, é possível visualizar claramente que houve um aumento da sO_2 em todos os momentos. Da saturação apresentada no momento A ($66,33 \pm 14,278$), ou seja, amostra controle de sangue venoso, para a saturação apresentada no momento B ($78,83 \pm 15,817$), após o sangue preencher o dispositivo, mas sem ainda receber o O_2 , houve um aumento que pode ser explicado pelo contato do sangue com o ar ambiente contido no interior do oxigenador, especialmente durante o turbilhonamento do sangue ocorrido durante o preenchimento do reservatório pois, neste momento, devido à ação da gravidade, o sangue passa da cânula conectada ao dispositivo para a base de seu interior, onde se encontra a solução de *prime*. No momento C, após o contato direto do sangue com o gás O_2 a 100% durante um minuto, a sO_2 se eleva ainda mais, para $93,00 \pm 9,508$, atingindo os níveis desejados.

A análise estatística revela que houve diferença significativa na sO_2 entre os momentos de coleta das amostras sanguíneas. Portanto, os resultados revelam a eficácia do protocolo adotado no presente estudo, que prevê o uso da FiO_2 de 100%, como foi recomendado por Costa et al. (2011). Mas o teste de Wilcoxon não foi capaz de detectar o ponto exato onde houve esta relevância, ou mesmo, se isto ocorreu em todas as etapas. Pode-se supor fortemente, no entanto, que esta diferença tenha ocorrido, pelo menos, entre os momentos A e C ($66,33 \pm 14,278$ e $93,00 \pm 9,508$, respectivamente).

É interessante lembrar as informações publicadas por Souza e Elias (2006) de que a transferência de O_2 para a hemoglobina das hemácias não é instantânea. São necessários de 3 a 30 segundos para que o gás se difunda no plasma que circunda a hemácia, atravesse a membrana da hemácia, passe para o seu interior e, finalmente, efetue a combinação química do O_2 com a hemoglobina, promovendo a saturação. Com isto, pode-se dizer que o tempo ocorrido entre o momento A e o B foi, de certa forma, foi suficiente (aproximadamente 20 segundos), já que houve um aumento dos valores de sO_2 nesta etapa, assim como o período de 1 minuto de contato do sangue com o O_2 antes da última coleta de amostra sanguínea.

Souza e Elias (2006) destacam que o oxigenador de bolhas cria uma superfície de contato muito grande a partir de um volume de sangue pequeno (interface sangue/ O_2 através das bolhas), ideal para ser utilizado em animais de pequeno porte, como o cão e o gato. E apesar de os orifícios do dispersor terem sido confeccionados com o auxílio de um único tamanho de agulha (29G), estes não apresentaram uma exatidão no padrão dos diâmetros devido à sua execução manual. Segundo os mesmo autores, a variação no tamanho das bolhas é uma característica positiva: as bolhas de menor diâmetro são mais eficientes para a captação do O_2 pelo sangue e aquelas maiores, para a remoção do CO_2 . Diante dos resultados da sO_2 , a captação de O_2 foi adequada permanecendo dentro dos padrões de normalidade e, como será visto mais adiante, o pulmão artificial testado também foi capaz de eliminar o CO_2 .

5.2.3 pCO_2

De acordo com Évora e Garcia (2008), por melhor que seja a técnica de circulação extracorpórea, o uso do O_2 puro no oxigenador leva, muitas vezes, a uma

diminuição exagerada da $p\text{CO}_2$. Não foi, no entanto, o que se observou no estudo. Estatisticamente, a queda nos valores de $p\text{CO}_2$ observada entre os momentos A, B e C não foram relevantes no Teste de Friedman, sendo este decréscimo representado no gráfico 5, no item 5.2.4. Apesar disso, os valores observados tanto no momento A ($49,467 \pm 22,4844$) quanto no momento B ($46,133 \pm 11,3973$), para sangue venoso e no C ($37,950 \pm 12,1100$), para sangue arterial, se encontram dentro dos limites de normalidade para a espécie. Costa et al. (2011) sugerem que durante a oxigenação extracorpórea, a oferta de O_2 no ventilador mecânico e no oxigenador seja controlada para, entre outros motivos, manter a $p\text{CO}_2$ abaixo de 50mmHg. Os valores de normalidade da $p\text{CO}_2$ de seres humanos (35 – 45mmHg) são muito parecidos com o de cães, estando o presente estudo dentro do limite estabelecido pelos autores.

Segundo Souza e Elias (2006), este gás é rapidamente eliminado pelo oxigenador por causa do seu grande coeficiente de solubilidade, sendo o fluxo do O_2 instilado no dispersor o responsável por esta remoção no oxigenador. O fluxo de O_2 adotado foi de 5 litros por minuto, como o recomendado por Costa et al. (2011) e, portanto, suficiente para remover o CO_2 satisfatoriamente.

Viegas (2002) advertem ainda que, para evitar que o metabolismo eritrocitário promova o aumento da $p\text{CO}_2$ e a diminuição da $p\text{O}_2$, mascarando o *status* ácido-básico do paciente, é imprescindível que o período entre a coleta da amostra sanguínea e a realização da gasometria não ultrapasse 10 a 15 minutos, devendo-se manter a hermeticidade da agulha todo o tempo. Este não foi uma questão enfrentada no presente estudo, já que o equipamento portátil utilizado se encontrava no local dos experimentos, permitindo a realização imediata dos exames.

5.2.4 $t\text{CO}_2$, HCO_3^- e EB

Sucupira e Ortolani (2003) citam em seu artigo que quanto maiores forem as pressões de CO_2 , maiores os teores de HCO_3^- e de $t\text{CO}_2$ no sangue, daí porque os valores de ambos os parâmetros são maiores no sangue venoso. Apesar de Smith e Taylor (2008) terem afirmado que o $t\text{CO}_2$ raramente fornece qualquer informação útil, ele é considerado uma forma de determinação indireta do HCO_3^- , já que

mensura todas as formas de CO₂ dissolvidas no plasma, como o HCO₃⁻, o H₂CO₃ e o CO₂. Por isso, o HCO₃⁻ e o tCO₂ são discutidos conjuntamente neste item.

De fato, os parâmetros tCO₂, HCO₃⁻ e EB apresentam o mesmo comportamento ao longo dos experimentos, o que foi representado nos correspondentes gráficos 6, 7 e 8 dos itens 5.2.5, 5.2.6 e 5.2.7. O momento B registrou uma queda brusca dos valores de todos os parâmetros em relação ao momento A, que representou a amostra controle, pois foi coletada antes do sangue entrar no oxigenador: de 19,83 ± 0,983 para 7,33 ± 1,966, para a tCO₂; de 18,350 ± 1,3590 para 5,950 ± 1,6670 para o HCO₃⁻ e de -8,67 ± 4,803 para -29,33 ± 1,505 para o EB. Os valores continuaram a decrescer, mas não com a mesma intensidade, no momento C: 5,67 ± 1,506 para a tCO₂; 4,317 ± 1,6388 para o HCO₃⁻ e -30,50 ± 0,837 para o EB.

Conforme Évora e Garcia (2008), a heparina tem a capacidade de acidificar o sangue e, portanto, as 5.000UI deste anticoagulante adicionadas à solução de *prime* poderia ter colaborado com a queda brusca de valores registrada entre os momentos A e B. Em contrapartida, de acordo com Duerbeck, Chaffin e Seeds (1992), a quantidade de heparina necessária para alterar os valores de HCO₃⁻ e o EB é de 10% ou mais do total do volume da amostra. A solução de *prime* representou 34,6% do conteúdo do oxigenador no momento B, porém a heparina apenas 0,96% do total do volume do oxigenador.

Uma outra possibilidade é a ação dos 35ml de solução de NaCl a 0,9% utilizados no *prime*, que representam 33,6% do total do volume do oxigenador após o preenchimento com o sangue. Segundo Ribeiro Filho et al (2008), a solução de NaCl a 0,9% possui propriedades acidificantes.

5.3 LACTATO

O lactato manteve-se em níveis dentro da normalidade para a espécie em todos os momentos do estudo. No entanto, o Teste de Friedman revelou uma relevância estatística cujo (s) ponto (s) exato (s) não foi (foram) localizado (s) pelo teste de Wilcoxon. É possível supor que a queda significativa tenha ocorrido entre os momentos A e B (1,44 ± 0,74118 e 0,3917 ± 0,17770, respectivamente), como mostra o gráfico 9, no item 5.3. Depois disso, os níveis se mantiveram praticamente

constantes ($0,3600 \pm 0,11713$). Como foi discutido no item 6.1, admite-se que a queda nos valores deste parâmetro observada no momento B também se deva à hemodiluição excessiva das amostras analisadas visto que, no momento seguinte, esse declínio cessou.

Desta forma, pode-se dizer que o oxigenador de bolhas propriamente dito não interferiu negativamente nos níveis de lactato e, sim, a solução de *prime*. Em outras palavras, em estudos futuros, provavelmente não haverá interferência do dispositivo no sangue já que, ao se realizar o retorno sanguíneo para o organismo do paciente, essa hemodiluição será breve e transitória, não ocasionando nenhum prejuízo ao animal. Esta informação deve ser recebida positivamente, já que, segundo Allen e Holm (2008), a mensuração do lactato em pacientes veterinários criticamente doentes fornece informações importantes a respeito da gravidade da doença apresentada. De Baker (2003) lembra a importância da detecção precoce da hipóxia tecidual através da mensuração do lactato, pois esta condição pode estar associada à diminuição da oferta de O_2 aos tecidos, às alterações hemodinâmicas e, mais gravemente, à falência múltipla dos órgãos. Cheung e Finer (1994) vão mais além, afirmando que os níveis séricos de lactato são parâmetros melhores do que o pH sanguíneo e o bicarbonato sérico na avaliação do prognóstico destes pacientes.

7 CONCLUSÕES

As análises dos resultados obtidos neste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- O uso do pulmão artificial proposto mostra-se viável para a oxigenação e remoção do CO₂ do sangue venoso, utilizando-se um volume de 5 litros de O₂ por minuto a uma FiO₂ de 100%.
- O período de 1 minuto de contato entre o O₂ e o sangue foi o suficiente para promover a oxigenação sanguínea em níveis fisiologicamente aceitáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, S. E.; HOLM, J. L. Lactate: physiology and clinical utility. **Journal of Emergency and Critical Care**. v. 18, n. 2, p. 123-132. 2008.

ANKE, P.C. et al. Changes in buccal microcirculation following extracorporeal membrane oxygenation in term neonates with severe respiratory failure. **Critical Care Medicine**. v. 37, n. 3, p. 1121-1124. 2009.

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

AZEVEDO, L. C. P. et al. Oxigenação extracorpórea por membrana na hipoxemia grave: hora de revermos nossos conceitos? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 37, n. 6, p. 7-12. 2011.

BARTLETT, R. H. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Neonatal Respiratory Failure: 100 Cases. **Annals of Surgery**. v. 204, n. 3, p. 236-244. 1986.

BRAILE, D. M.; GODOY, M. F. História da cirurgia cardíaca no mundo. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. v. 27, n. 1, p. 125-134. 2012.

BREDERLAU, J. et al. Pumpless extracorporeal lung assist in severe blunt chest trauma. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**. v. 18, n. 6, p. 777-779. 2004.

BRITO, A. A. S. Quem tramou Robert Hooke? **Ciência e Tecnologia dos Materiais**. v. 20, n. 3/4, p.35-50. 2008.

BRUNSTON, R. L. et al. Prolonged hemodynamic stability during arteriovenous carbon dioxide removal for severe respiratory failure. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. v. 114, n. 6, p. 1107-1114. 1997.

CHAPMAN, J.; ADAMS, M.; GEHA, A. S. Hemodynamic response to pumpless extracorporeal membrane oxygenation. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. v. 99, n. 4, p. 741-750. 1990.

CHATUVERDI, R. R. et al. Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery. **Heart**. v. 90, n. 5, p. 545-551. 2004.

CHEUNG, P.; FINER, N. N. Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. **The Journal of Pediatrics**. v. 125, n.5, p. 763-768. 1994.

COLAFRANCESCHI, A. S. et al. Assistência Circulatória com Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) no Adulto: um Conceito Falido ou Esquecido? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 91, n. 1, p. 36-41. 2008.

COSTA, A. C. et al. Oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) sem auxílio circulatório em canino. **Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária**. v.6, n. 19, p. 293-300. 2008.

COSTA, L. M. B. et al. Cuidado de enfermagem a uma paciente em uso da ECMO. **Revista Baiana de Enfermagem**. v. 5, n. 2, p. 209-220. 2011.

COOK, L. N. Update on extracorporeal membrane oxygenation. **Paediatric Respiratory Reviews**. 5, Suppl. A, p. S329-S337. 2004.

DAVIES, A. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. **The Journal of the American Medical Association**. v. 302, n. 17, p. 1888-1895. 2009.

DAY, K. T. Blood gas analysis. **The Veterinary Clinics – Small Animal Practice**. v. 32, n. 5. p. 1031-1048. 2002.

DAY, T. K.; BATEMAN, S. Síndrome choque. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Ed. Roca, 2007. p.523-546.

DE SOMER, F. et al. Feasibility of a pumpless extracorporeal respiratory assist device. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**. v. 18, n. 10, p. 1014-1017. 1999.

DE BAKER, D. Lactic acidosis. **Minerva Anestesiologica**. v. 69, n. 4, p. 281-284. 2003.

DECLUE, A. E.; COHN, L. A. Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 17, n. 4, p. 340-347. 2007.

DRUMMOND, M. **Projeto, construção e avaliação de um trocador de calor de baixo volume de sangue usado para proteção do miocárdio durante cirurgia cardíaca**. 2001. 63 f. Dissertação (Mestrado em Materiais e Processos de Fabricação). Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2001.

DRUMMOND, M. et al. Desenvolvimento tecnológico dos oxigenadores de membrana. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. v. 20, n. 4, p. 432-437. 2005.

DUERBECK, N. B.; CHAFFIN, D. G.; SEEDS, J. W. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. **Obstetric and Gynecology**. v. 79, n. 6, p. 959-962. 1992.

DUGDALE, A. **Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice**. Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2011. 288 p.

DUNDON, W. G. et al. Serologic evidence of pandemic (H1N1) 2009 infection in dogs, Italy. **Emerging Infectious Diseases Journal**. v. 16, n. 12, p. 2019-2021. 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/EID/content/16/12/2019.htm>>. Acessado em: 22 de agosto de 2011.

ÉVORA, P. R. B.; GARCIA, L. V. Equilíbrio ácido-base. Fundamentos em Clínica Cirúrgica. **Medicina (Ribeirão Preto)**. v. 41, n. 3, p.301-311. 2008.

FERREIRA, F. S. et al. estudo do comportamento da creatino quinase (CK) e creatino quinase-MB (CK-MB) sérica de cães submetidos à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) durante um período de três horas. **Ciência Animal Brasileira**. v. 11, n. 3, p. 705-712. 2010.

FERREIRA, F. S. et al. Atividade da lactato desidrogenase (LDH) sérica em cães submetidos à oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) por um período de três horas. **Ciência Animal Brasileira**. v. 12, n. 3, p. 554-559. 2011.

FERREIRA, F. S. et al. Estudo do comportamento de variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca, pressão arterial média e temperatura corporal) e bioquímicas séricas (glicose e lactato desidrogenase total) em cães submetidos a oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v. 111, n. 581-582, p. 33-42. 2012.

FERREIRA, M. L. G. et al. Comparação entre as gasometrias venosa e arterial em cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v. 27, n. 1, p. 40-44. 2005.

FREITAS, J. C. C. et al. Alterações clínicas e laboratoriais em cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, n. 1, p. 24-29. 2012.

GANDOLFI, J. F.; BRAILE, D. M. Perspective of clinical application of pumpless extracorporeal lung assist (ECMO) in newborn. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. v. 18. n. 4, p. 359-363. 2003.

GOMES, W. J. et al. Respiração artificial com oxigenador de membrana extracorpórea em posição artério-venosa sem bomba: estudo experimental. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 61. n. 2. p. 93-97. 1993.

HAMID, I. A.; HARIHARAN, A. S.; RAVI SHANKAR, N. R. The advent of ECMO and pumpless extracorporeal lung assist in ARDS. **Journal of Emergencies, Trauma and Shock**. v. 4, n. 2, p. 244-250. 2011.

HANEKAMP, M. N. et al. Follow-up of newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide evaluation at 5 years of age. **Critical Care**. v. 10, n. 5. 2006. Disponível em: <<http://ccforum.com/content/10/5/R127>>. Acesso em: 14 fev. 2008.

HUNG, M; VUYLSTEKE, A.; VALCHANOV, K. Extracorporeal membrane oxygenation: coming to an ICU near you. **Journal of the Intensive Care Society**, v. 13, n. 1, p. 31-38. 2012.

IGLESIAS, M. et al. Extrapulmonary ventilation for unresponsive severe acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. **The Annals of Thoracic Surgery**. v. 85, n. 1, p. 237-244. 2008.

ILKIW, J. E.; ROSE, R. J.; MARTIN, I. C. A. A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood-gas and acid-base status in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v. 5, n. 5, p. 294-298. 1991.

ISCRA, F.; GULLO, A.; BIOLO, G. Bench-to-bedside review: Lactate and the lung. **Critical Care.** v. 6, n. 4, p. 327-329. 2002.

KAPLAN, L. J.; KELLUM, J. A. Fluids, pH, ions and electrolytes. **Critical Care.** v. 16, n. 4, p. 323-331. 2010.

KATTAN, J. et al. Oxigenación con membrana extracorpórea en pacientes pediátricos. Comunicación de los 3 primeros casos tratados. **Revista Médica de Chile.** v. 133, n. 9, p. 1065-1070. 2005.

KELMER, E. et al. Successful treatment of acute respiratory distress syndrome in 2 dogs. **The Canadian Veterinary Journal.** v. 53, n. 2, p. 167-173. 2012.

KITANO, Y. et al. Evaluation of an extracorporeal membrane oxygenation system using a nonporous membrane oxygenator and a new method for heparin coating. **Journal of Pediatric Surgery.** v. 32, n. 5, p. 691-697. 1997.

KOPP, R.; DEMBINSKI, R.; KUHLEN, R. Role of extracorporeal lung assist in the treatment of acute respiratory failure. **Minerva Anestesiologica.** v. 72, n. 6, p. 587-595. 2006.

KÜME, T. et al. The effects of syringe volume, needle size and sample volume on blood gas analysis in syringes washed with heparin. **Biochemia Medica,** v. 22, n. 2, p. 189-201. 2012.

LEWANDOWSKI, K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. **Critical Care**. v. 4, n. 3, p.156-168. 2000.

LIEBOLD, A. et al. Pumpless extracorporeal lung assist – experience with the first 20 cases. **European Journal Cardiothoracic Surgery**. v. 17. n. 5, p. 608-613. 2000.

LIEBOLD, A. et al. Pumpless extracorporeal lung assist using an arterio-venous shunt: applications and limitations. **Minerva Anestesiologica**. v. 68, n. 5, p. 387-391. 2002.

LIM, M. W. The history of extracorporeal oxygenators. **Anaesthesia**. v. 61, n. 10, p. 984-995. 2006.

LITWAK, R. S.; CLARK I. C. C.; GOLLAN, F.: Bubble oxygenators and perfusion hypothermia. **The Annals of Thoracic Surgery**. v. 72, n. 2, p. 612-614. 2002.

MCGROTTY, Y.; BROWN, A. Blood gases, electrolytes and interpretation 1. Blood gases. **In Practice**. v. 35, n. 2, p. 59-65. 2013.

MOSCARDINI, A. C. et al. Oxigenação extracorpórea por membrana e alterações hematológicas em estudo experimental. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 2, p. 97-104. 2002.

MUELLENBACH, R. M. et al. Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care. **European Journal of Anaesthesiology**. v. 25, n. 11, p.897-904. 2008.

NOLAN, H.; WANG, D.; ZWISCHENBERGER, J. B. Artificial lung basics. Fundamental challenges, alternative designs and future innovations. **Organogenesis**, v. 7, n. 2, p. 23-27. 2011.

POTTS, W. J. et al. An experimental study of respiration maintained by homologous lungs. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. v. 38, n. 2, p. 281-285. 1951.

PERALTA, R. et al. Oxigenação com Membranas Extracorpóreas e Remoção de CO₂ em um adulto após afogamento. **Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorpórea**. v.12. n. 3, p. 200-230. 2005.

PETROU, S. et al. Cost-effectiveness of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on 7-years results from the United Kingdom collaborative ECMO trial. **Pediatrics**. v. 117. n. 5, p. 1640-1649. 2006.

RIBEIRO FILHO, J. D. et al. Hemogasometria em cães com desidratação experimental tratados com soluções eletrolíticas comerciais administradas por via intravenosa. **Ciência Rural**. v. 38, n. 7, p. 1914-1919. 2008.

SILVEIRA, L. L. **Oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO): Parâmetros hematológicos e bioquímicos em cães (*Canis familiaris*) com e sem auxílio de terapia intensiva**. 2010. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, 2010.

SMITH, A.; TAYLOR, C. Analysis of blood gases and acid–base balance. **Surgery**. v. 26, n.3, p. 86-90. 2008.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. E. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio. 2006. 809 p.

SUCUPIRA, M. C. A.; ORTOLANI, E. L. Uso de sangue arterial e venoso no exame do equilíbrio ácido-básico de novilhos normais ou com acidose metabólica. **Ciência Rural**. v. 33, n. 5, p. 863-868. 2003.

SWANIKER, F. et al. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure. **Journal of Pediatric Surgery**. v. 35, n. 2, p. 197-202. 2000.

SWENSON, S. L. et al. Natural cases of 2009 pandemic H1N1 Influenza A virus in pet ferrets. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 22, n. 5, p. 784-788. 2010.

TAMESUE, K. et al. An Experimental Study on Pumpless Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support in a Canine Model. **Acta Medica Okayama**. v. 60. n. 3, p. 167-172. 2006.

TAOKA, M. et al. Child with fulminant myocarditis survived by ECMO support – report of a child case. **Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. v. 13, n. 1, p. 60-64. 2007.

TERRA FILHO, J. Avaliação laboratorial da função pulmonar. In: SIMPÓSIO: DOENÇAS PULMONARES, 31, 1998, Ribeirão Preto. p. 191-207.

THAKAR, D. R.; SINHA, A. C.; WENKER, O. C. Concepts of neonatal ECMO. **The Internet Journal of Perfusionists**. v. 1, n. 2. 2001. Disponível em: <<http://archive.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-perfusionists/volume-1-number-2/concepts-of-neonatal-ecmo-2.html#sthash.oCUWv4e1.dpbs>>. Acesso em: 25 mar. 2013, 21:48:00.

THORNELOE, C.; BÉDARD, C.; BOYSEN, S. Evaluation of a hand-held lactate analyser in dogs. The **Canadian Veterinary Journal**. v. 48, n. 3, p. 283-288. 2007.

VIEGAS, C. A. Gasometria arterial. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 28, n. 3, p. 233-238. 2002.

WEBB, S. A. R. et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. **New England Journal of Medicine**. v.361, n. 20, p. 1925–34. 2009.

WILKINS, P. A. et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: Consensus definitions: The Dorothy Russell Havemeyer Working Group on ALI and ARDS in Veterinary Medicine. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 17, n. 4, p. 333-339. 2007.

ZIMMERMANN, M. et al. Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist. **British Journal of Anaesthesia**. v. 96, n. 1. p. 63-66. 2006. Disponível em: <<http://ccforum.com/content/10/2/R56>>. Acesso em: 14 fev. 2008..

ZIMMERMANN M. et al. From Baghdad to Germany: use of a new pumpless 3extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. **ASAIO J**. v. 53, n. 3, p. 4-6. 2007.

ANEXOS

ANEXO A – Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 1. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Nº de identificação: 1

Parâmetro	Momento A	Momento B	Momento C
pH	7,328	6,721	6,686
pCO ₂	34,9	56,1	56,2
pO ₂	50	135	153
EB	-8	-29	-30
HCO ₃ ⁻	18,3	7,3	6,7
tCO ₂	19	9	8
sO ₂	83	93	95
Lactato	1,06	<0,30	<0,30
Hematócrito	29	12	14

ANEXO B – Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 2. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Nº de identificação: 2

Parâmetro	Momento A	Momento B	Momento C
pH	7,211	6,733	6,54
pCO ₂	44,1	31,8	22,7
pO ₂	50	90	249
EB	-3,46	<-30	<-30
HCO ₃ ⁻	17,7	4,2	1,9
tCO ₂	19	5	<5
sO ₂	77	82	98
Lactato	1,33	<0,30	<0,30
Hematócrito	38	14	10

ANEXO C – Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 3. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Nº de identificação: 3

Parâmetro	Momento A	Momento B	Momento C
pH	6,842	6,752	6,759
pCO ₂	94,2	59,7	32,4
pO ₂	62	80	280
EB	-18	-27	<-30
HCO ₃ ⁻	16,1	8,3	4,6
tCO ₂	19	10	6
sO ₂	67	76	99
Lactato	0,82	0,31	<0,30
Hematócrito	25	14	13

ANEXO D – Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 4. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Nº de identificação: 4

Parâmetro	Momento A	Momento B	Momento C
pH	7,336	6,569	6,547
pCO ₂	34,9	47,1	37,7
pO ₂	32	103	243
EB	-7	<-30	<-30
HCO ₃ ⁻	18,7	4,3	3,3
tCO ₂	20	6	<5
sO ₂	58	79	98
Lactato	0,83	0,3	<0,30
Hematócrito	12	8	7

ANEXO E – Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 5. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Nº de identificação: 5

Parâmetro	Momento A	Momento B	Momento C
Ph	7,231	6,8	6,827
pCO ₂	47,6	33,7	31,2
pO ₂	44	121	128
EB	-8	-29	-29
HCO ₃ ⁻	20	5,2	5,2
tCO ₂	21	6	6
sO ₂	70	93	94
Lactato	1,91	0,42	0,43
Hematócrito	28	13	11

ANEXO F – Arquivo dos dados referentes à gasometria, ao lactato e ao hematócrito mensurados ao longo do experimento. Animal 6. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2013.

Nº de identificação: 6

Parâmetro	Momento A	Momento B	Momento C
pH	7,279	6,73	6,552
pCO ₂	41,1	48,4	47,5
pO ₂	27	53	95
EB	-7	-29	<-30
HCO ₃ ⁻	19,3	6,4	4,2
tCO ₂	21	8	8
sO ₂	43	50	74
Lactato	2,71	0,74	0,57
Hematócrito	36	16	13