

Avaliação de oxigenador de membrana infantil em ovinos

Evaluation of infant membrane oxygenator in sheep

Renata Geron FINOTI¹, Domingo Marcolino BRAILE², Ulisses Alexandre CROTI³, Marcos Aurélio Barboza de OLIVEIRA⁴, Moacir Fernandes de GODOY⁵, João Carlos Ferreira LEAL⁶, Sebastião Rodrigues POLICARPO⁷, Marden Leonardi LOPES⁸

RBCCV 44205-1000

Resumo

Objetivo: Analisar a segurança e a eficácia de um novo oxigenador de membrana denominado OXM -1500.

Métodos: No período de maio de 2005 a setembro de 2006, foram estudados seis ovinos da raça Santa Inês, sendo cinco machos e uma fêmea, com peso corpóreo médio de 14,1 (± 5) kg, superfície corpórea de 0,6 ($\pm 0,2$) m² e idade média de 3,8 ($\pm 1,5$) meses. Todos foram submetidos a circulação extracorpórea (CEC) com avaliação nos tempos 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, obtendo-se os valores de taxa de transferência de oxigênio (TTO₂) e de taxa de transferência de gás carbônico (TTCO₂), hemoglobina sérica (HBS) e livre (HBL), plaquetometria, leucometria e taxa de transferência de calor.

Resultados: Houve adequadas TTO₂ e TTCO₂. A lesão da maioria dos elementos figurados do sangue foi insignificante, sem alterações dos níveis de HBS, HBL, plaquetas e o número de leucócitos diminuíram com o tempo. A troca de calor foi efetiva ($p < 0,05$).

Conclusão: O oxigenador de membrana infantil OXM-1500, testado em ovinos, mostrou-se com capacidade adequada de oxigenação, remoção de gás carbônico e pequena alteração da hemoglobina e plaquetas, com diminuição do número de leucócitos de forma esperada. O trocador de calor

acoplado ao oxigenador foi eficaz nas variações de temperatura.

Descritores: Circulação extracorpórea com oxigenador de membrana. Circulação extracorpórea. Ovinos.

Abstract

Objective: To analyze the security and efficacy of a new membrane oxygenator, the so-called OXM - 1500.

Methods: From May 2005 to September 2006, six sheep of Santa Inês breed (five male and one female, respectively) were studied. The average body weight was 14.1 (± 5) kg, body surface 0.6 (± 0.2) m² and a mean age 3.8 (± 1.5) months. All of them were submitted to extracorporeal circulation (CEC) with evaluation at 10, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes. The following values were obtained: values of oxygen transference (TTO₂) and carbon dioxide transference (TTCO₂), haemoglobin (HBS) and free haemoglobin (HBL), the score of platelets and of leucocytes, and heat transference rate.

Results: TTO₂ and TTCO₂ were adequate. Lesion of the majority formed blood elements was insignificant; there no modifications in HBS, HBL levels; platelets and leucocytes

1. Perfusionista. Serviço de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica de São José do Rio Preto – Hospital de Base – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.
2. Livre Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e Unicamp. Editor da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
3. Cirurgião cardiovascular pediátrico. Serviço de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica de São José do Rio Preto – Hospital de Base – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.
4. Médico residente. Serviço de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica de São José do Rio Preto – Hospital de Base – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.
5. Livre Docente. Vice-diretor da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.
6. Cirurgião Cardiovascular. Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Instituto Domingo Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil.
7. Perfusionista. Serviço de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica de São José do Rio Preto – Hospital de Base – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

8. Engenheiro da Empresa Braile Biomédica S/A®, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

CONFLITO DE INTERESSES: A autora declara haver conflito de interesse, pois a empresa Braile Biomédica S/A®, da qual é funcionária, financiou o estudo.

Trabalho realizado no biotério da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Renata Geron Finoti
Avenida São Judas Tadeu, 790 - apto 34, bloco C - São José do Rio Preto - SP - Brasil. CEP: 15075-290
E-mail: geron@braile.com.br

Artigo recebido em 27 de maio de 2008
Artigo aprovado em 25 de agosto de 2008

decreased over time. Heat exchange was effective ($p < 0.05$).

Conclusions: The membrane OXM – 1500 infant oxygenator, tested in sheep, showed adequate oxygenation capacity, CO₂ removal capacity, and small alteration of haemoglobin and platelets without significant decrease of

leucocytes, as expected. Heat exchanger connected to the oxygenator was efficient in temperature changes.

Descriptors: Extracorporeal membrane oxygenation. Extracorporeal circulation. Sheep.

INTRODUÇÃO

O oxigenador de membrana foi utilizado pela primeira vez em 1958, em experimento com cães submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos realizados por Clowes e Neville [1]. Nos anos 70, passaram a ser descartáveis e foram miniaturizados para utilização em crianças [2].

No Brasil, uma nova geração de oxigenadores de membrana, construídos especialmente para a perfusão infantil, permitiu a drástica redução dos volumes de perfusato e, conseqüentemente, melhores resultados cirúrgicos [3-5].

Na busca constante de melhoria das cirurgias cardiovasculares pediátricas, um novo oxigenador, denominado OXM-1500, foi desenvolvido pela Braille Biomédica S/A®, tendo sido avaliado em ovinos, quanto a sua segurança e eficácia.

MÉTODOS

No período de maio de 2005 a setembro de 2006, seis oxigenadores de membrana denominados OXM-1500 foram testados em ovinos da raça Santa Inês. Cinco animais eram machos, com idade de 3,8 ($\pm 1,5$) meses, peso corpóreo médio de 14,1 (± 5) kg e superfície corpórea de 0,6 ($\pm 0,2$) m². Todos receberam cuidados de acordo com as recomendações do *Committee of the Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) do National Research Council*, Estados Unidos [6].

Os testes foram realizados no Biotério da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da FAMERP, número 001 00 5067/2006.

O sistema de oxigenação OXM – 1500 é constituído de um oxigenador de membrana, um reservatório venoso e um trocador de calor acoplado ao oxigenador.

O oxigenador de membrana utilizava 65 ml de *prime* para seu preenchimento, sendo constituído de uma câmara de oxigenação de fibra oca de polipropileno microporoso. As fibras eram tecidas de forma a manter uniforme o espaçamento entre elas e o tecido bobinado com tensão constante, controlado por um microprocessador, com intuito de manter a transferência de gás de forma previsível.

O reservatório venoso armazenava volume máximo de 2000 ml e era constituído de policarbonato.

O trocador de calor fabricado com microtubos de poliéster, permitindo excelente desempenho de transferência de calor e baixo volume de preenchimento.

Inicialmente, o animal era pesado e vendado com faixa crepe com a finalidade de evitar estresse. Puncionava-se a veia jugular externa com cateter intravascular periférico 14 (Jelco Medex® - São Paulo - SP).

Realizada anestesia com administração de cloridrato de ketamina, na dose de 7,0 mg/kg, e sulfato de atropina, na dose de 0,02 mg/kg.

Em seguida, o animal era intubado com cânula endotraqueal (Portex® - USA) de calibre de acordo com o diâmetro da traquéia e a ventilação mecânica instituída com aparelho Samurai III modelo 674 (Takaoka® - São Paulo - SP). Utilizava-se, também, sonda nasogástrica de 22 Fr (Sondoplast® - São Paulo - SP).

A indução anestésica era continuada com propafenona, na dose de 0,02 mg/kg, thiopental sódico, na dose de 0,4 mg/kg, maleato de midazolam, na dose de 0,15 mg/kg, e atracúrio, na dose de 0,04 mg/kg. A manutenção era realizada com sevoflurano inalatório associado a propafenona e atracúrio endovenoso, de acordo a necessidade e plano anestésico desejado. Também sulfato de amicacina, na dose de 7 mg/kg, e cefalotina sódica, na dose de 25 mg/kg, era administrados por via endovenosa como profilaxia antibiótica.

Para monitorização, a artéria femoral era dissecada para controle da pressão arterial média e conectada ao monitor de pressão modelo BPM 2000 (Braille Biomédica S/A® - São José do Rio Preto - SP). Realizado eletrocardiograma e saturação periférica foi mensurada pelo monitor Dixtal modelo DX - 2010. Com sensor esofágico, monitorizava-se a temperatura do animal com a Unidade de Medição Braille Biomédica modelo 62009 - TAG - UM - 002L.

Realizados posicionamento em decúbito lateral direito, tricotomia e anti-sepsia do tórax com polivinilpirrolidona iodo (PVPI) com a finalidade de preparar o animal para a incisão. Iniciava-se a toracotomia esquerda e administrava-se 4mg/kg de heparina sódica visando à anticoagulação do sangue.

Nesse momento, coletavam-se os primeiros exames laboratoriais de gasometria, hematometria, leucometria, plaquetometria e tempo de coagulação ativado (TCA). Verificava-se, também, a temperatura do animal.

Introduzia-se, então, cânula arterial na aorta e venosas nas veias cavas superior e inferior (Braile Biomédica® - São José do Rio Preto - SP). O diâmetro era escolhido de acordo com o peso do animal.

O circuito de circulação extracorpórea (CEC) com o novo oxigenador em teste (OXM-1500) era preenchido com solução de ringer-lactato de sódio (Baxter® - São Paulo - SP), com volumes entre 340 a 800 ml, de acordo com o peso do animal, 5 ml/kg de manitol a 20% e 0,6 ml de heparina sódica.

Com o intuito de mensurar as pressões no oxigenador, eram instalados na entrada e na saída conectores tipo *Luer* de 3/16 polegadas. Imediatamente após o início da CEC e estabilização da drenagem venosa, o fluxo sanguíneo era padronizado em 2,6 l/min/m².

Com auxílio de um cronômetro Unidade de Medição Braile Biomédica modelo 62009 - TAG - UM - 0001L obtinham-se os tempos de CEC e as temperaturas que o animal apresentava. As coletas de sangue realizavam-se nos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos de CEC.

No início da CEC, foram fixados a mistura de gás (FiO₂) em 80% e o fluxo de O₂ em 1 litro para cada litro de fluxo do sangue, sendo alterado posteriormente de acordo com a variação da temperatura e as necessidades do organismo ovino, os quais eram baseados nos resultados das gasometrias arterial e venosa.

O analisador de gases Roche® modelo OMNIC TAG - G5 - 001 IL, calibrado para utilização em ovinos, foi utilizado em todo o procedimento para mensurar os dados gasométricos (pH, PCO₂, PO₂, BE) do sangue arterial e venoso.

O hematócrito, hemoglobina, leucometria e plaquetometria do sangue arterial foram mensurados de forma habitual, analisando-se a HBS e HBL.

A fração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) foi mensurada com um capnógrafo Dixtal® modelo DX - 1265.

A concentração oxigênio/ar comprimido medicinal utilizado no OXM - 1500 era efetuada com o misturador de gases calibrado (Blender - Braile Biomédica® - São José do Rio Preto - SP).

Após 210 minutos de CEC, os animais eram submetidos a hipotermia de 25°C e mantidos a essa temperatura por 10 minutos, sendo posteriormente aquecidos com a finalidade de testar a eficácia do trocador de calor acoplado ao oxigenador OXM-1500.

A interrupção da perfusão ocorria aos 240 minutos de CEC, sendo as cânulas arterial e venosa retiradas e a heparina sódica neutralizada com sulfato de protamina na proporção de 1:1.

O tórax do animal era drenado com tubo de diâmetro 1/4 de polegada e suturado em planos.

O relaxante muscular era revertido com metilsulfato de neoprostigmina na dose de 0,01 a 0,02 mg/kg. O animal era

colocado em posição supina até acordar completamente, quando era extubado, e após a retirada do dreno de tórax, retornava à baía, onde ficava em observação por 24 horas.

Na análise dos dados, calculou-se a taxa de transferência de oxigênio (TTO₂) e a taxa de transferência de dióxido de carbono (TTCO₂) com as fórmulas: $TTO_2 = Q_s * (PO_2 - A / 760) - (PO_2 - V / 760) * aO_2 + ((SaO_2 - SvO_2) / 100) * (1,34 * 12 / 100)$, onde "Q_s" é a vazão (ml/min), "A" é arterial, "V" é venoso, "Sa" é saturação arterial e "a" solubilidade do oxigênio no plasma (valor fixo de 0,0031). $TTCO_2 = 10 * FS(L / mim) * ETCO_2(%) * (Rel G/S)$, onde "FS" é fluxo de sangue, "ET" a fração de dióxido de carbono expirado, "Rel G/S" é a relação entre o gás e o sangue.

Os dados estatísticos consideraram significativo um valor de p > 0,05. O teste Kruskal-Wallis foi utilizado para análise de dados não paramétricos utilizando-se o software estatístico StatDirect 1.6.0 for Windows®.

RESULTADOS

Após a circulação extracorpórea todos os animais permaneceram vivos.

A TTO₂ nos diferentes tempos mostrou-se estatisticamente inalterada (p=0,82), sendo de 75,8 ml/min, 111,3 ml/min, 67,7 ml/min, 82,9 ml/min, 95,6 ml/min, 91,3 ml/min, nos respectivos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, conforme a Figura 1.

A TTCO₂ nos diferentes tempos também se mostrou inalterada estatisticamente (p=0,50), sendo de 36,5 ml/min, 24,5 ml/min, 33,5 ml/min, 25,5 ml/min, 32,5 ml/min, 35,0 ml/min, nos respectivos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, conforme a Figura 2.

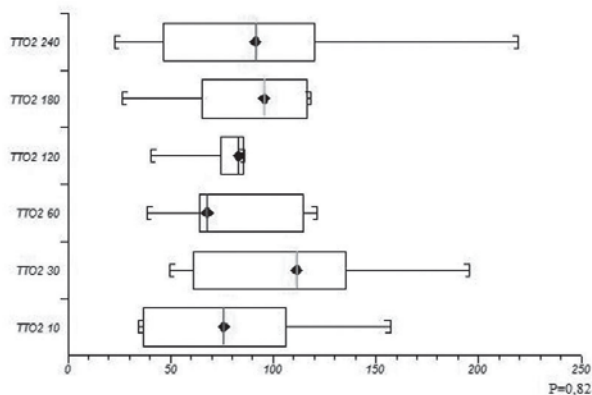


Fig. 1 – Taxa de transferência de oxigênio (TTO₂) em relação aos tempos de circulação extracorpórea

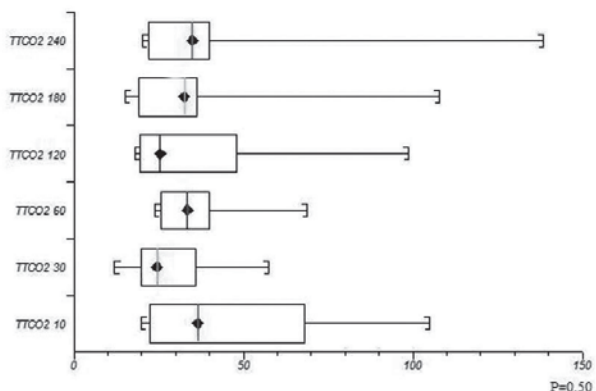


Fig. 2 – Taxa de transferência de dióxido de carbono (TCO₂) em relação aos tempos de circulação extracorpórea

Os níveis de HBS e HBL não se alteraram estatisticamente $p=0,94$ e $p=0,85$, respectivamente. A HBS prévia à CEC foi de 7,1 mg/dl, os valores foram de 6,5 mg/dl, 6,5 mg/dl, 6,5 mg/dl, 6,6 mg/dl, 6,4 mg/dl e 6,0 mg/dl. A HBL prévia à CEC foi de 19,6 mg/dl, estando após a CEC em 17,2 mg/dl, 18,3 mg/dl, 16,6 mg/dl, 19,1 mg/dl, 19,1 mg/dl e 20,0 mg/dl, nos respectivos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, conforme indicam as Figuras 3 e 4.

A contagem de plaquetas previa à CEC foi de 42800, não se alterando com o maior tempo de CEC ($p=0,07$) e sendo de 33200, 27400, 25300, 22800, 17350, 21200, nos respectivos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, conforme a Figura 5.

A dosagem de leucócitos previa foi de 5745, porém após a CEC mostrou-se alterada de forma significativa ($p=0,02$), sendo de 3185, 3200, 5605, 4860, 4855, 3840, nos respectivos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, conforme a Figura 6.

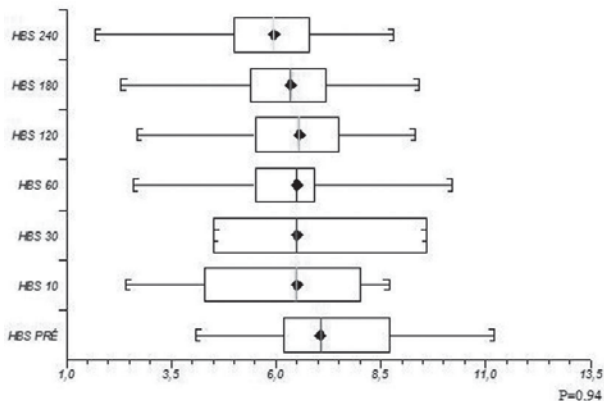


Fig. 3 – Dosagens de hemoglobina sérica (HBS) previamente e nos diferentes tempos da circulação extracorpórea

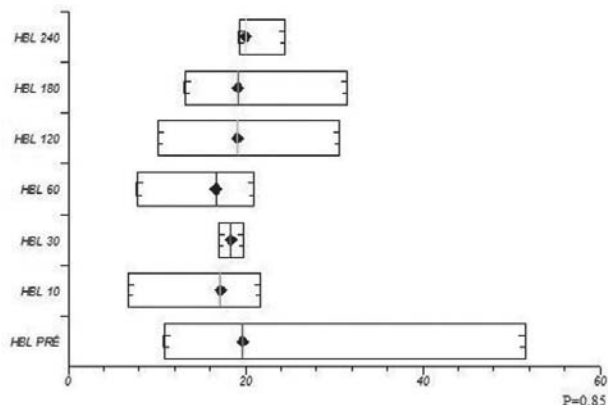


Fig. 4 – Dosagens de hemoglobina livre (HBL) previamente e nos diferentes tempos da circulação extracorpórea

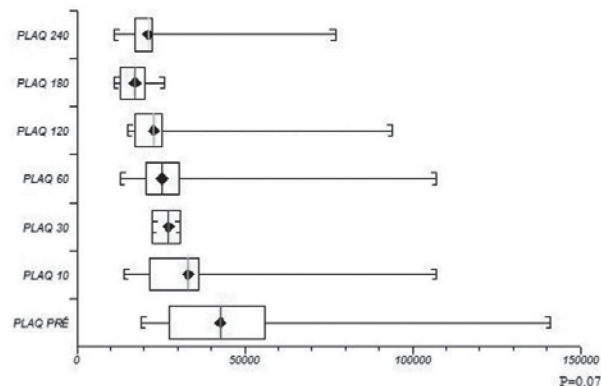


Fig. 5 – Dosagens de plaquetas (PLAQ) previamente e nos diferentes tempos da circulação extracorpórea

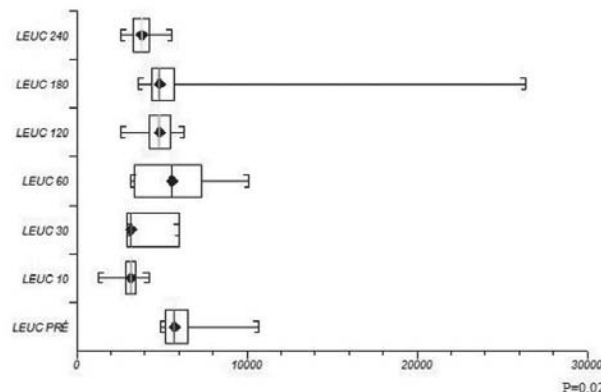


Fig. 6 – Dosagens de leucócitos (LEUC) previamente e nos diferentes tempos da circulação extracorpórea

A troca de calor foi efetiva, observando-se que a temperatura mediana previamente à CEC foi de 37,6°C e durante a CEC apresentou variação significativa ($p=0,01$),

sendo 35,5°C; 34,9°C; 33,7°C; 33,0°C; 31,2°C e 35,1°C, nos respectivos tempos de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, conforme a Figura 7.

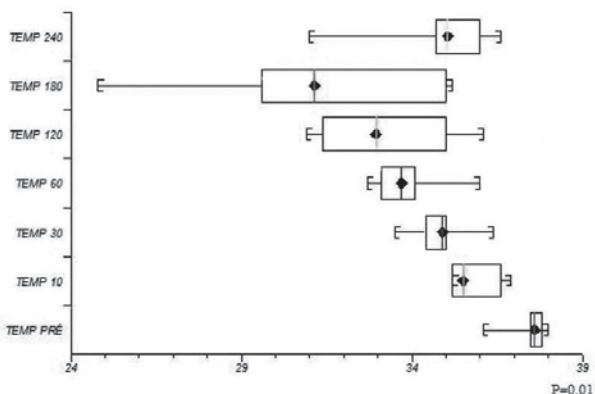


Fig. 7 – Temperatura (TEMP) prévia e no decorrer da circulação extracorpórea

DISCUSSÃO

Os oxigenadores de membrana, desde seu desenvolvimento, mostraram-se superiores aos oxigenadores de bolha. A evolução da medicina associada ao da engenharia permitiu grande melhoria, diminuindo o tamanho dos produtos e melhorando significativamente o desempenho, o que permitiu a utilização em crianças cada vez menores.

A volemia e capacidade de desempenho sempre foram dificuldades para serem superadas, assim há uma gama enorme de pessoas e empresas em constante busca para desenvolver e melhorar os oxigenadores para a cirurgia cardiovascular pediátrica.

Pensando na facilidade com que os sistemas orgânicos podem ser afetados durante a perfusão infantil, o OXM-1500 foi testado em ovinos, pois estes animais são adequados por mimetizarem condições semelhantes às encontradas nos seres humanos durante a CEC. Não houve acidentes nem complicações técnicas durante nossos procedimentos com os ovinos.

Durante as cirurgias de “coração aberto”, o uso dos oxigenadores é de fundamental importância na oxigenação do sangue e remoção do dióxido de carbono. Na tentativa de promover uma oxigenação o mais próximo possível da fisiológica, os oxigenadores de membrana foram construídos e idealizados [7,8].

Esses tipos de oxigenadores permitem controlar de forma independente a transferência de oxigênio para o sangue e a remoção de dióxido de carbono.

A transferência de oxigênio ocorre por difusão e

depende da permeabilidade da membrana e da diferença de pressão do gás entre os dois lados da mesma. Preferencialmente, são utilizados na atualidade os oxigenadores de membrana capilar no qual o sangue flui externamente ao feixe de fibras, visando à diminuição da resistência da transferência do gás para o sangue [9].

Para que ocorra a oxigenação sanguínea, o oxigênio deve atravessar a membrana do oxigenador, misturar-se ao plasma, difundir-se nas hemácias e assim ligar-se à hemoglobina. Com relação aos exames gasométricos, podemos observar que o OXM - 1500 apresentou, no decorrer de todo o procedimento, alta capacidade de oxigenação com TTO_2 satisfatória ao longo do tempo de CEC.

A remoção de CO_2 dos tecidos para o oxigenador ocorre de maneira mais simples em decorrência de sua solubilidade ser 20 vezes maior que a do oxigênio. O oxigenador ideal deve evitar a retenção de CO_2 , que desencadeia o processo de acidose respiratória ou sua eliminação excessiva e que leva o organismo a um quadro de alcalose respiratória. Deve ainda manter a tensão parcial no sangue compatível com a temperatura e o nível do metabolismo existente, o que pode ser observado no OXM-1500 quando apresentou excelente $TTCO_2$, demonstrando ser um oxigenador de fácil manejo e segurança.

Como o organismo entende a CEC como grande agente agressor, muitas reações de natureza hemodinâmica, física e química ocorrem durante o processo de perfusão. As células sanguíneas estão sujeitas a ações diversas e diferentes da circulação normal. As hemácias, os leucócitos e as plaquetas são profundamente afetados pelo trauma físico e pelo contato do sangue com a superfície do circuito [10,11]. Com o intuito de mensurar essas lesões, analisamos o comportamento celular, conforme mostraram as Figuras 3 a 6.

Intimamente relacionada à hemácia, a hemoglobina transporta oxigênio dos pulmões para os tecidos e dos tecidos transporta o dióxido de carbono para os pulmões por inúmeras reações químicas. Formada por quatro radicais *heme* ligados à proteína globulina, ela desempenha importante papel nas trocas gasosas realizadas pelo oxigenador durante a CEC.

Quando ocorre a lesão da hemácia, a HBS é liberada para o plasma, sendo então denominada de HBL. A quantidade de HBL no plasma humano normal é cerca de 8 mg% e durante a perfusão, com alguma frequência, chega a atingir 50 mg%. O valor alcançado depende da qualidade do equipamento, da técnica utilizada e da duração da perfusão. Ao atingir valores próximos a 100-150 mg%, a HBL começa a ser eliminada pela urina e a produção de hemoglobinúria indica trauma celular intenso [12,13]. Os resultados por nós obtidos mostraram-se dentro dos padrões esperados para um adequado desempenho de um oxigenador pediátrico.

Com fundamental importância nos processos de hemostasia e coagulação, as plaquetas são profundamente afetadas durante a perfusão devido ao circuito extracorpóreo e até mesmo pela anticoagulação planejada e efetuada na previamente à CEC. Logo nos primeiros dois minutos de CEC, existe diminuição das plaquetas de aproximadamente 20% do valor inicial [14,15]. Essa variação plaquetária ficou bem representada pela Figura 5, que mostrou a deleção plaquetária acentuada quando compara o número de plaquetas pré-CEC com as encontradas após os 180 minutos de perfusão.

Além disso, a lesão plaquetária libera mediadores inflamatórios, como o tromboxano A2 e as interleucinas, que promovem vasoconstrição e hipoxemia dos tecidos, levando a acidose tecidual. Os oxigenadores de membrana apresentam menor lesão plaquetária quando comparados aos de bolhas, devido à interface entre o sangue e o gás, sugerindo um melhor comportamento em relação ao seqüestro e à inativação plaquetária [9].

Importante agente protetor do organismo, os leucócitos são unidades capazes de migrar para locais onde sua ação seja necessária. A ativação do sistema complemento acarreta a ativação dos leucócitos, produzindo diversas vezes a interrupção da barreira endotelial normal, edema tissular e falência de órgãos [16,17]. Dos elementos sangüíneos, o que mais sofre influência destrutiva do circuito da CEC são os leucócitos pelo trauma direto, seguido de destruição celular ou déficit de função. Durante a CEC, migram para o pulmão, liberando produtos tóxicos que causam aumento da permeabilidade vascular e edema intersticial. A CEC freqüentemente está associada à neutropenia inicial, seguida por neutrofilia no pós-operatório imediato [16,17].

De maneira geral, os resultados relatados para os leucócitos não apresentaram significância estatística, mas quando comparados isoladamente observou-se a ativação leucocitária quando comparados em números os leucócitos pré-CEC e após 180 minutos de perfusão.

A única variável que apresentou significância estatística foi a temperatura, fato esse já esperado, pois, a partir do início da CEC, o ovino perde calor por radiação com o meio pelos tubos (isotermia) e pouco antes de 180 minutos foi realizado o resfriamento para desencadear hipotermia, atingindo temperatura mínima de 24,8°C, com o intuito de testar o permutador de calor acoplado nesse oxigenador, aquecendo a seguir até o tempo 240 minutos. Dados estes confirmados e facilmente visibilizados pela Figura 7.

Os permutadores de calor são dispositivos acoplados aos oxigenadores que permitem a realização de trocas térmicas entre o sangue e o meio circulante (água) por convecção. Além disso, são construídos com materiais bons condutores de calor e com grande superfície de contato com a finalidade de favorecer as trocas térmicas [18]. No oxigenador descrito, o permutador foi construído de fibra

o de poliéster, assim como outros oxigenadores já existentes, apresentando excelente desempenho de transferência de calor, com baixo volume de preenchimento.

CONCLUSÃO

O oxigenador de membrana infantil OXM-1500, testado em ovinos, mostrou-se com capacidade adequada de oxigenação, remoção de gás carbônico e pequena alteração da hemoglobina e plaquetas, com diminuição do número de leucócitos de forma discreta. O trocador de calor acoplado ao oxigenador foi eficaz nas variações de temperatura.

REFERÊNCIAS

1. Clowes GHA, Neville WE. Membrane oxygenator. In: Alle JG, ed. Extracorporeal circulation. Springfield:CC Thomas;1958.
2. Peirce EC 2nd, Thebaut AL, Kent BB, Kirkland JS, Goetter WE, Wright BG. Techniques of extended perfusion using a membrane lung. *Ann Thorac Surg.* 1971;12(5):451-70.
3. Novello WP. Dispositivo para oxigenação e remoção de dióxido de carbono do sangue em circuitos de circulação extracorpórea [Tese de doutorado]. Campinas:Universidade Estadual de Campinas;1996. 102p.
4. Moscardini AC, Godoy MF, Braile DM, Godoy JMP, Soares MJ, Brandi AC, et al. Oxigenação extracorpórea por membrana e alterações hematológicas em estudo experimental. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2002;24(2):97-104.
5. Gandolfi JF, Braile DM. Perspective of clinical application of pumpless extracorporeal lung assist (ECMO) in newborn. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2003;18(4):359-63.
6. Committee on Care and Use of Laboratory Animals - Institute of Animal Resources - Commission on Life Sciences - National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals;1996. p.125.
7. Björk VO, Sternlieb JJ, Davenport C. From the spinning disc to the membrane oxygenator for open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;19(3):207-16.
8. Gaylor JD. Membrane oxygenators: current developments in design and application. *J Biomed Eng.* 1988;10(6):541-7.
9. Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. 2ª ed. Rio de Janeiro:Centro editorial Alfa Rio;2006.

-
10. Siderys H, Herod GT, Halbrook H, Pittman JN, Rubush JL, Kasebaker V, et al. A comparison of membrane and bubble oxygenation as used in cardiopulmonary bypass in patients. The importance of pericardial blood as a source of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):708-12.
 11. Ward BD, Beny GL. Comparative platelet function during prolonged extracorporeal bubble and membrane oxygenation. *Amsect Proc.* 1975;7(1):1-14.
 12. Fleisch H. Quantitative determination of methemoglobin and of methemalbumin in the blood. *Helv Physiol Pharmacol Acta.* 1959;17:318-28.
 13. Heide K, Haupt H, Stoeriko K, Schultze HE. On the heme-binding capacity of hemopexin. *Clin Chim Acta.* 1964;10:460-9.
 14. Addonizio VP Jr, Macarack EJ, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH Jr. Preservation of human platelets with prostaglandin E1 during in vitro simulation of cardiopulmonary bypass. *Circ Res.* 1979;44(3):350-7.
 15. Addonizio VP Jr, Strauss JF 3rd, Colman RW, Edmunds LH Jr. Effects of prostaglandin E1 on platelet loss during in vivo and in vitro extracorporeal circulation with a bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77(1):119-26.
 16. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(2):552-9.
 17. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion.* 1999;14(4):269-77.
 18. High KM, Snider MT, Bashein G. Principles of oxygenator function: gas exchange, heat transfer, and blood – artificial surface interaction. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice.* Baltimore:Williams & Wilkins;1993.