

PLACENTA ARTIFICIAL: UM MÉTODO ALTERNATIVO NO SUPORTE DE VIDA DE NEONATOS PREMATUROS NA MEDICINA VETERINÁRIA

Gleidson Benevides de Oliveira¹
Lívia Batista Campos²
Muriel Magda Lustosa Pimentel²
Fernanda Araújo dos Santos²
Moacir Franco de Oliveira³
Marcelo Barbosa Bezerra³

RESUMO

O modelo de placenta artificial tem como finalidade recriar o ambiente intrauterino, mantendo a circulação fetal e realizando as trocas gasosas e, ao mesmo tempo, permitir a maturação pulmonar. A placenta artificial apresenta-se como uma estratégia de suporte extracorpórea para neonatos prematuros cujos pulmões ainda não estejam completamente desenvolvidos. Este sistema é composto basicamente por uma bomba centrífuga, um oxigenador de membrana e cânulas inseridas nos vasos fetais para renovação do sangue. As tentativas de desenvolver uma placenta artificial foram abandonadas em meados da década de 80, mas com os avanços tecnológicos, em especial com o surgimento dos oxigenadores de membrana de fibra oca e os oxigenadores não microporosos compostos de biomateriais, deixaram os pesquisadores otimistas no desenvolvimento do modelo ideal de placenta artificial. Este artigo apresenta uma revisão dos fatos históricos e discute os avanços e perspectivas da utilização de modelos de placenta artificial na medicina veterinária.

Palavras-chave: suporte de vida extracorpóreo, assistência pulmonar, neonatologia, animais.

ARTIFICIAL PLACENTA: AN ALTERNATIVE METHOD IN SUPPORT OF LIFE OF PREMATURE INFANTS IN VETERINARY MEDICINE

ABSTRACT

The model of artificial placenta has the intention to recreate the intrauterine environment while maintaining the fetal circulation and gas exchange and at the same time allowing lung maturation. The artificial placenta presents itself as a strategy of extracorporeal support for premature infants whose lungs are not fully developed. This system is basically composed of a centrifugal pump, a membrane oxygenator and cannulas inserted into the fetal vessels for renovation blood. Attempts to develop an artificial placenta were abandoned in the mid-80s, but with technological advances, in particular with the appearance of hollow fiber membrane oxygenators and non microporous oxygenators composite of biomaterials, left hopeful researchers in the development of ideal model of artificial placenta. This article presents a review of the historical facts and discusses the progress and prospects of the use of different models of artificial placenta in veterinary medicine.

Keywords: extracorporeal life support, lung assist, neonatology, animals.

¹ Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido/ Doutorando em Ciência Animal (PPCA). Contato principal para correspondência.

² Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido/ Mestranda em Ciência Animal (PPCA)

³ Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido/ Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPCA/UFERSA)

PLACENTA ARTIFICIAL: UN MÉTODO ALTERNATIVO DE SOPORTE DE VIDA DE PREMATUROS EN MEDICINA VETERINARIA

RESUMEN

El modelo de placenta artificial tiene la intención de recrear el ambiente intrauterino, para mantener la circulación fetal y el intercambio de gas y, al mismo tiempo, permite la maduración pulmonar. La placenta artificial se presenta como una estrategia de apoyo extracorpórea para los prematuros cuyos pulmones no están completamente desarrollados. Este sistema se compone básicamente de una bomba centrífuga, un oxigenador de membrana y cánulas insertadas en los vasos sanguíneos fetales para la renovación de la sangre. Los intentos de desarrollar una placenta artificial fueron abandonadas a mediados de los años 80, pero con los avances tecnológicos, en particular, con la aparición de los oxigenadores de membrana de fibra hueca y los oxigenadores sin microporos compuestos de biomateriales, hicieron los investigadores creer en el desarrollo del modelo ideal de placenta artificial. En este artículo se presenta una revisión de los hechos históricos y se analizan los avances y perspectivas del uso de placenta artificiais en la medicina veterinaria.

Palabras clave: soporte de vida extracorpóreo, asistencia pulmonar, neonatología, animales.

INTRODUÇÃO

As falhas respiratórias em filhotes prematuros contribuem significativamente para altas taxas de mortalidade e morbidade tardia, apresentando-se como um grande desafio para os pesquisadores o desenvolvimento de métodos alternativos que minimizem o trauma dos métodos tradicionais (ventilação mecânica e a reposição de surfactante, entre outros) (1, 2). Quando estes métodos tradicionais falham, surge então como alternativa a terapia de suporte de vida extracorpórea (ECLS) (3), dentre elas destaca-se o modelo de placenta artificial.

A placenta artificial tem como finalidade recriar o ambiente intrauterino, mantendo a circulação fetal e realizando as trocas gasosas, ao mesmo tempo em que permite a maturação pulmonar. Este modelo apresenta-se como uma estratégia de suporte extracorpórea teoricamente ideal para neonatos prematuros cujos pulmões ainda não estão completamente desenvolvidos. Neste aspecto, considerando a importância da placenta artificial como um modelo alternativo para a neonatologia e obstetrícias veterinária e humana, esta revisão de literatura abordará sobre os principais trabalhos realizados em animais ao longo dos últimos 60 anos, os avanços e as limitações da técnica.

REVISÃO DE LITERATURA

Falha respiratória e Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

Apesar dos avanços da medicina perinatal, é certa ainda a dificuldade com os cuidados para tratar neonatos prematuros e, diante dessa limitação, foi desenvolvido no final da década de 80, um sistema de incubação extrauterina aplicado em modelos animais, cujos fetos eram incubados na maioria dos estudos em líquido amniótico artificial e conectados a um oxigenador de membrana extracorpórea, o sistema ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator) (4-10).

O sistema ECMO conecta a circulação do paciente a uma bomba sanguínea externa e a um pulmão artificial para suporte de vida temporária. Este sistema é formado por uma bomba centrífuga, um oxigenador de membrana, cânulas inseridas nos vasos fetais para renovação do sangue e ainda de um dispositivo que serve como um reservatório sanguíneo. As trocas gasosas

de oxigênio e gás carbônico são realizadas no oxigenador, o qual retorna ao paciente por meio de veias ou artérias. Uma cânula adicional pode ser colocada na necessidade de hemodiálise ou ultrafiltração (11).

De maneira geral, neste sistema o sangue rico em gás carbônico é levado pelas artérias umbilicais ao oxigenador, enquanto o sangue rico em oxigênio retorna ao feto pelas veias umbilicais (4, 12), sendo o sangue ventilado apresentando uma mistura de O₂, N₂ e CO₂ em concentrações ideais para se obter uma PO₂ (pressão de O₂) e PCO₂ (pressão de CO₂) de 30-35 mmHg nas veias umbilicais, o que torna possível manter estável as condições fisiológicas por um período superior a 165 horas (4).

Existem várias técnicas usadas na ECMO, no entanto estudos mostram que, em cordeiros, o método cuja distribuição sanguínea de oxigênio que melhor correlaciona-se ao fluxo sanguíneo placentário natural parece ser a distribuição pelas cateterizações do átrio direito e artéria umbilical drenando o sangue rico em CO₂ e as veias umbilicais recebendo sangue oxigenado do circuito ECMO (13).

O sistema ECMO é indicado em casos de insuficiências respiratórias, em especial aquelas concernentes a doenças pulmonares reversíveis, cujos métodos tradicionais não se adéquam (14). No entanto, como o tratamento por ECMO evoluiu para além do suporte cardiopulmonar, o termo ECLS (Extracorporeal Life Support) tem sido utilizado para abranger todas as terapias assistidas disponíveis, incluindo os suportes cardiorrespiratório, renal e hepático e ainda em áreas em desenvolvimento tais como o suporte imune (15).

O circuito ECLS representa a placenta durante a gestação, sendo necessário que características fetais sejam preservadas para uso de uma placenta artificial. Neste sistema, a capacidade de transporte de oxigênio é adaptada com a redução da pressão parcial de oxigênio devido principalmente ao aumento da capacidade da hemoglobina fetal ligar-se ao O₂. Além disso, os vasos umbilicais provêm um acesso não traumático ao sistema vascular central, e essa trajetória vascular permite que o coração fetal se adapte ao aumento do volume sistêmico causado pelo circuito extracorpóreo (16).

Placenta Artificial

O domínio da fertilização *in vitro* e os avanços nas técnicas que contribuem para sobrevivência de filhotes prematuros propiciam novas oportunidades para que um dia torne possível a ectogênese, isto é, a implantação e todo desenvolvimento do feto realizados *in vitro*. Para isto, necessita-se da idealização de uma placenta artificial, a qual seria a mediadora, proporcionando as trocas essenciais entre a circulação fetal e o próprio sistema, substituindo o fluxo materno.

A placenta artificial foi inicialmente desenvolvida como um método alternativo para o tratamento da insuficiência respiratória em neonatos prematuros. Essa tecnologia é um dispositivo pulmonar de baixa pressão ligado aos vasos umbilicais, o qual serviria para expandir o espectro terapêutico e suprir situações em que os métodos convencionais (ex.: ventilação mecânica e não-invasiva, procedimento comumente aceito para fornecer suporte respiratório para os recém-nascidos) são ineficazes como nos casos graves de insuficiência respiratória. Além disso, a placenta artificial poderia diminuir a ocorrência de doença pulmonar crônica nos fetos prematuros devido a redução no uso de ventilação mecânica (17).

Os primeiros estudos com placenta artificial foram realizados na década de 60, por Callaghan e Angeles (18) em estudos com cães prematuros. Neste estudo utilizou-se uma bomba de Davol (Daval Rubber Company, Providence, RI, USA) acoplada a um cilindro de oxigênio (Pemco, Inc., Cleveland, OH, USA), sendo canuladas as veias jugulares e femoral, usando como escape para o átrio direito ou ventrículo direito o modelo de suporte de vida extracorpórea (ECLS). Usando este procedimento Callaghan et al. (19) relataram a

sobrevivência de filhotes prematuros de cães por 1 hora. Mais tarde, com os avanços tecnológicos da bomba e usando um oxigenador com membrana de silicone, (20) conseguiram manter fetos de ovinos vivos por mais de dois dias submersos no fluido amniótico artificial e conectados ao circuito pelos vasos umbilicais, sendo realizado ainda a nutrição e infusão de heparina por via parenteral.

Uma placenta artificial ideal deve possuir uma bomba de baixa pressão e somente o coração deve direcionar o sangue pelo circuito extracorpóreo, já que a influência externa de uma bomba sanguínea poderia provocar o desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca congestiva. Também é desejável ligar o dispositivo ao sistema vascular fetal por meio de um acesso natural (ex.: artéria e veias umbilicais), evitando complicações associadas com a implantação cirúrgica de acesso vascular. Nesta configuração, o sangue fluirá desde a aorta pela artéria umbilical para o dispositivo oxigenador e então terá seu retorno feito pela veia umbilical que conduzirá o sangue para o ducto venoso e posteriormente à veia cava caudal (17). Dessa forma, a placenta artificial necessita atender alguns critérios, tais como a manutenção dos parâmetros circulatórios fetais o mais próximo possível do ambiente intrauterino e ser desprovida de respiração mecânica, estando os pulmões fetais repletos de líquido.

As tentativas de desenvolver uma placenta artificial foram abandonadas em meados da década de 80 (21). No entanto, neste mesmo período, modelos de ar com sistema de pressão positiva, ventilação contínua e usando um ventilador mecânico foram introduzidos para tratar a síndrome de angústia respiratória em caprinos recém-nascidos, melhorando acentuadamente o prognóstico de filhotes prematuros (6, 8) e, constatada a permanência de neonatos caprinos por quase 10 dias livres de sangramentos e sem retenção de líquido, problemas comumente encontrados com a aplicação desta técnica (5).

Na década seguinte, um novo sistema denominado incubação fetal extrauterina (EUFI) foi testado em filhotes caprinos extraídos do útero materno por cesárea no terço final de gestação, período em que os pulmões ainda não atingiram sua maturidade, sendo as veias e artéria umbilicais canuladas e conectadas ao circuito (9, 22, 23). Neste campo de pesquisa, destaca-se os resultados obtidos por Unno et al. (24), que relataram a sobrevivência de fetos caprinos, com idade gestacional de 120 a 128 dias, por meio do circuito arteriovenoso de suporte de vida extracorpórea (AV-ECLS). Estes animais eram conectados pelos vasos umbilicais ao circuito, injetado cloreto de pancurônio para suprimir movimentos e deglutição fetais, sendo mantidos submersos em líquido amniótico artificial por um período de até 543 horas e depois desconectados e estimulados a respirar pelos próprios pulmões. Depois de desconectados do circuito, os animais tinham suporte de ventilação mecânica, tendo um quadro estável e, permanecendo vivos por mais de 1 semana. Um resultado excelente, no entanto, até então nenhum outro autor conseguiu repeti-lo até os dias de hoje.

Em 1996, Kamimura et al. (10) mencionaram a possibilidade de manter fetos ovinos vivos incubados em solução salina estéril e conectados ao oxigenador de membrana extracorpóreo, por meio de um cateter colocado na veia jugular e inserido até o átrio direito, onde o sangue era recolhido, mantido a uma temperatura de 38 a 39 °C e direcionado ao oxigenador para as trocas gasosas e, posteriormente retornado pela artéria carótida fetal com tubo inserido em sentido caudal até o arco aórtico. No entanto, apesar deste circuito parecer ser suficiente quanto a oxigenação da circulação cranial fetal, este pode apresentar-se como inadequado na distribuição do sangue oxigenado pelo ventrículo esquerdo, em destaque para uma deficiência na circulação coronária.

Dois anos depois, Yasufuku et al. (25) conseguiram demonstrar a produção de surfactante, a manutenção do transporte de íons entre o epitélio pulmonar, o ganho do peso dos pulmões (crescimento pulmonar) e o aumento no número de pneumócitos tipo II (maturação pulmonar) em quatro fetos caprinos mantidos no modelo de bomba arteriovenosa do sistema ECLS por um tempo médio de 139 horas. Neste mesmo ano, Sakata et al. (26) utilizando o

circuito arteriovenoso (AV-ECLS) conseguiram que fetos caprinos incubados em solução de Ringer lactato, contendo antibióticos e mantidos a 40°C, permanecessem vivos por um período de até 237 horas, sendo possível acreditar que o modelo de placenta artificial pudesse ser extrapolado para além dos laboratórios e no futuro com os avanços tecnológicos, a técnica fosse aplicável na clínica e também como um sistema de apoio às cirurgias neonatais.

Desde então várias pesquisas tem sido realizadas para desenvolver um modelo adequado de placenta artificial que venha a atender as necessidades do tratamento de neonatos prematuros, revolucionando a clínica neonatal veterinária e humana.

Sistemas de suporte de vida extracorpórea

Atualmente existem dois modelos de bombas padronizadas utilizadas para o suporte de vida extracorpórea (ECLS), uma bomba venovenosa ou arteriovenosa com fluxo de saída via veia jugular direita ou artéria umbilical, respectivamente, e ambos com fluxo de entrada nas veias umbilicais (20). Para esse sistema é utilizado um oxigenador de membrana microporosa de fibra oca (Figura 1) ou um oxigenador não microporoso constituído por biomateriais, sendo o primeiro indicado para procedimentos com curto período de tempo e o segundo para um procedimento que requer maior tempo de tratamento (27).

Apesar dos melhores resultados obtidos até o momento utilizando a placenta artificial em modelos animais terem sido conseguidos pelo circuito AV-ECLS (24), alguns problemas são frequentemente relatados neste sistema, tais como hipotensão e a hipoperfusão, decorrente do declínio no fluxo sanguíneo pelo aparelho e também pelos espasmos da artéria umbilical (16).

O circuito VV-ECLS da placenta artificial (Figuras 2 e 3) opera paralelamente com a circulação sistêmica, usando uma bomba externa para realizar as trocas gasosas. Acredita-se que o modelo venovenoso apresenta algumas vantagens quando comparado ao circuito arteriovenoso (AV-ECLS). Primeiro, o circuito VV-ECLS elimina o uso de artérias, as quais são propensas a espasmos. Ao mesmo tempo, que a cânula localizada na veia jugular permite a drenagem de forma passiva, reduzindo o potencial de pressão negativa e cavitação do circuito. Em adição, o VV-ECLS usa o sistema venoso do próprio paciente como reservatório sanguíneo, em vez de requerer um reservatório de sangue externo. Outra vantagem é o uso de uma cânula mais espessa na veia jugular interna em comparação ao aceitável na artéria umbilical, possibilitando uma drenagem adequada (15). É relatado ainda que o sistema AV-ECLS, com um oxigenador localizado em série, tem o potencial de aumentar o estresse no coração fetal e contribuir para falha cardíaca (7).

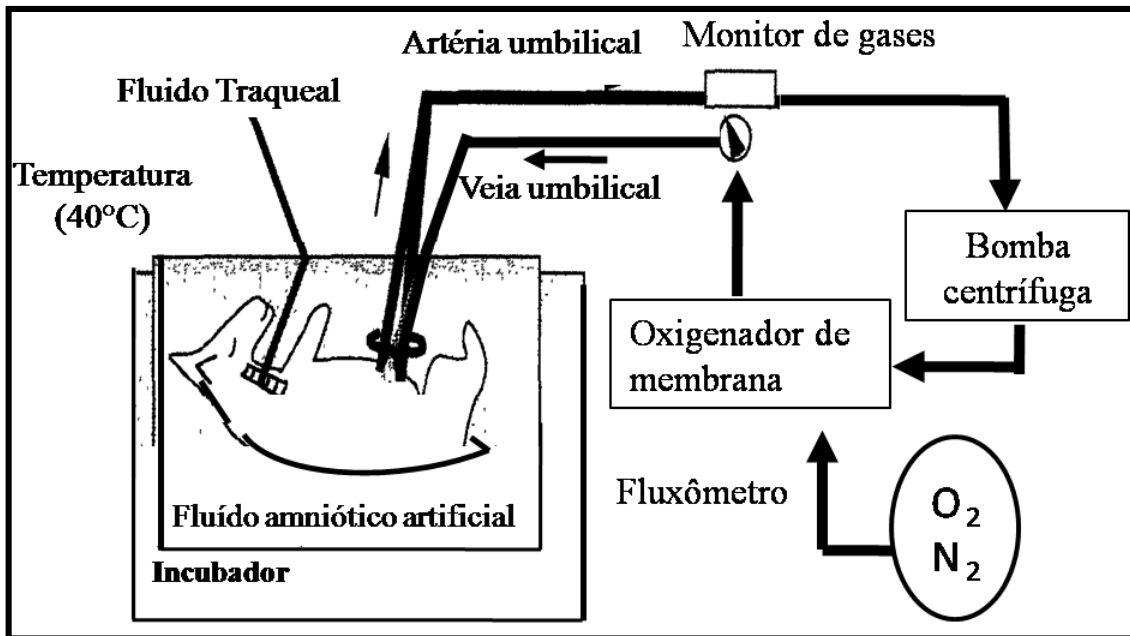


Figura 1. Sistema de suporte de vida extrauterino com circuito arteriovenoso (AV-ECLS) com artéria e veias umbilicais conectadas ao sistema e feto incubado em fluido amniótico artificial, mantido sobre temperatura de 40 °C. Fonte: Adaptada de Yasufuku et al. (25).

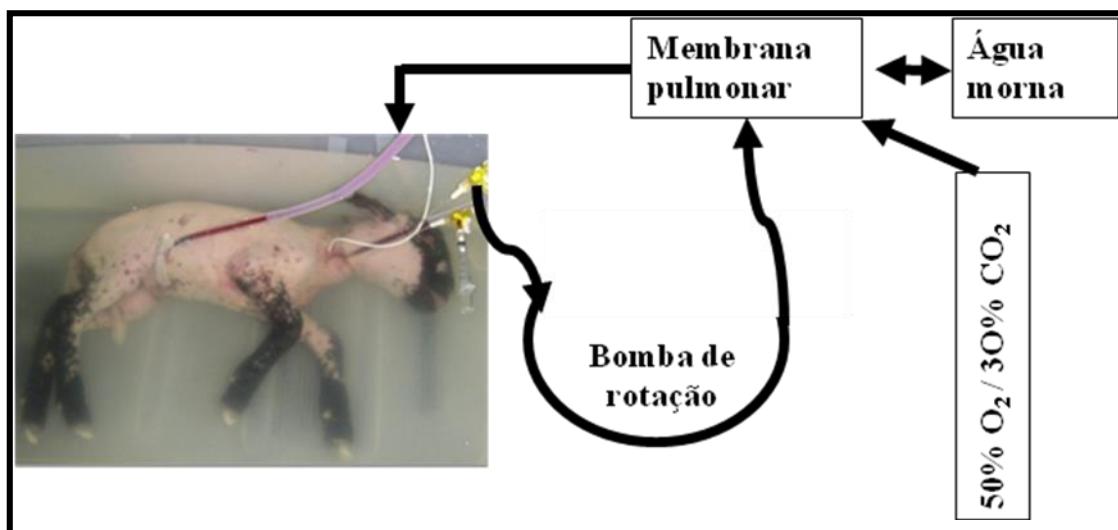


Figura 2. Sistema de suporte de vida extrauterino com circuito venovenoso (VV-ECLS). Feto de ovinho mantido incubado em fluido amniótico artificial sob temperatura de 40 °C. Fonte: Adaptado de Gray, Shaffer e Mychaliska (21).

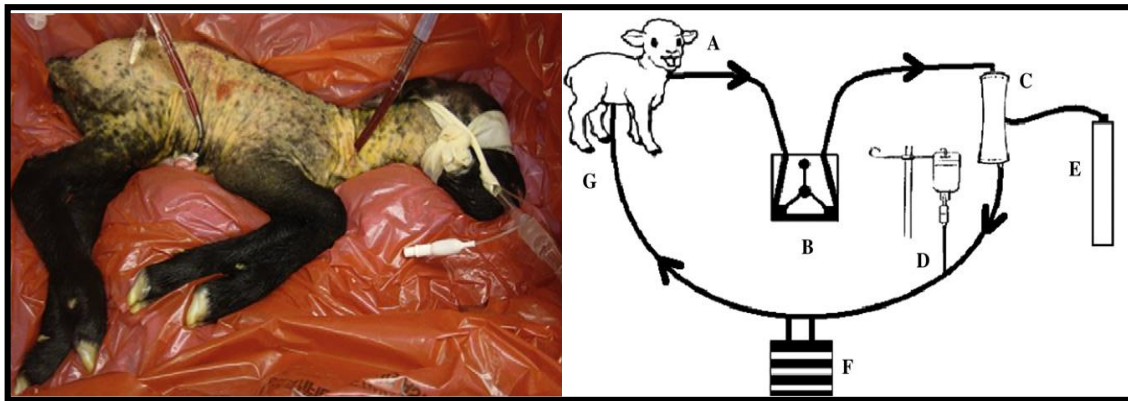


Figura 3. Sistema de suporte de vida extrauterino com circuito venovenoso (VV-ECLS). À esquerda, feto de ovino mantido incubado sobre uma cama seca de água sob temperatura de 40 °C e intubado com sonda repleta de líquido amniótico esterilizado e as veias umbilicais e jugular conectadas ao circuito. À direita, desenho esquemático do circuito. (A) veia jugular; (B) bomba rotacional; (C) oxigenador de membrana; (D) administração parenteral; (E) Ar – 70% de O₂ e 3% de CO₂; (F) Troca de calor; (G) veias umbilicais. Fonte: Adaptado de Gray, Shaffer e Mychaliska (21), Gray et al. (28).

Novos estudos

Nos últimos anos vários estudos foram realizados utilizando alguns modelos animais, sendo encontrado na literatura estudos com coelhos (29), suínos (30) e ovinos (12, 15, 28, 31), cujo intuito era desenvolver um modelo de placenta artificial ideal para animais, atingindo resultados satisfatórios, mas distante dos resultados obtidos por Unno et al. (24) em cães.

Na tentativa de desenvolver um modelo de placenta artificial para recém nascidos Ivascu et al. (29), realizaram um experimento em coelhos utilizando o circuito arteriovenoso com artéria carótida esquerda e veia jugular interna canuladas, e um oxigenador de membrana de fibra oca (Figura 1). Apesar de o fluxo sanguíneo ter sido mantido entre 25 a 30% da potência cardíaca, isto é, um modelo de baixa pressão, os autores relatam que foi possível remover o CO₂ sem comprometimento hemodinâmico, permitindo acreditar que este circuito por meio de uma placenta artificial pudesse ser utilizado como suporte de vida para neonatos com problemas respiratórios.

Anos depois, utilizando um modelo de neonato ovino ligado ao circuito AV-ECLS, tentou-se criar um sistema de bomba extracorpórea com um oxigenador de fibra de baixa resistência, sendo a duração da perfusão de apenas 4 horas. A partir deste estudo os autores concluíram que um circuito de baixa resistência foi suficiente para manter fetos no final da gestação, mantendo-se a circulação sanguínea e as trocas gasosas necessárias para sobrevivência do neonato (12).

No mesmo ano, leitões jovens foram ligados a um dispositivo de assistência pulmonar composto por membrana microporosa (Oxigenador de fibra, Figura 4) pela artéria carótida e veia jugular e os animais mantidos no sistema por 2 horas (30). Mais tarde, Arens et al. (31) foram capazes de fornecer suporte de vida extracorpórea à ovinos prematuros por um período de três horas utilizando um oxigenador de fibra oca, mantendo todos os animais do experimento hemodinamicamente estáveis dentro do período de teste, com pressão arterial média maior que 35 mmHg e frequência cardíaca maior que 140 batimento por minuto.

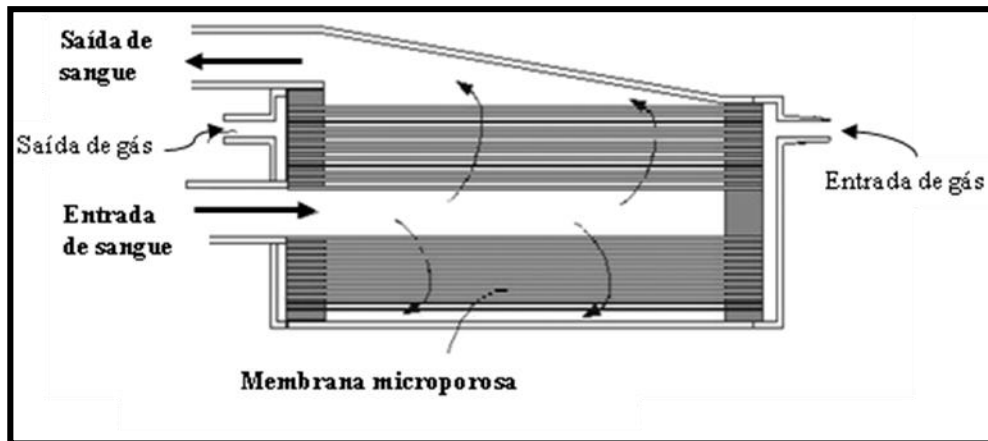


Figura 4. Desenho esquemático de um dispositivo de assistência pulmonar, mostrando o influxo de sangue centralmente distribuindo-se paralelo as fibras microporosas, local onde ocorre as trocas gasosas, e depois o sangue retorna no sentido contra-corrente de volta ao paciente. Fonte: Adaptado de El-Ferzli et al. (30).

Miura et al. (32) fazendo uso do circuito arteriovenoso (AV-ECLS) conseguiram que fetos de ovinos permanecessem vivos por pouco mais de 18 horas submersos em solução salina morna, sendo os vasos umbilicais conectados a placenta artificial. Neste mesmo ano, Gray et al. (15), tentando minimizar os efeitos negativos do circuito AV-ECLS realizaram um estudo utilizando cordeiros neonatos entre 130 e 140 dias de gestação incubados em líquido amniótico e ligados ao circuito pelo modelo venovenoso (VV-ECLS), em que a drenagem do sangue fetal era feita pela veia jugular interna direita e o fornecimento do sangue oxigenado era feito pelas veias umbilicais. Mesmo diante de inúmeros problemas (complicações técnicas na canulação dos vasos fetais e colapso cardiovascular por falha cardíaca ou sepse) que provocaram a morte de alguns fetos, estes pesquisadores conseguiram manter cinco fetos vivos por um período de 24 horas, com os parâmetros hemodinâmicos estáveis.

Gray et al. (28) em estudos com fetos de ovinos prematuros utilizando o circuito VV-ECLS conseguiram manter a circulação fetal, os parâmetros hemodinâmicos, as trocas gasosas e a perfusão cerebral estáveis por 70 horas, sendo os achados de necropsia (ducto arterioso evidente e ausência de hemorragia intracraniana), um indicativo do sucesso da técnica. Esta tecnologia apresenta-se com grande potencial na mudança dos paradigmas da clínica neonatal, trazendo esperança aos pesquisadores para que no futuro esta técnica possa ser implantada como um método auxiliar no tratamento da angústia respiratória em neonatos.

Fatores clínicos e laboratoriais

Os estudos têm mostrado que o uso de uma placenta artificial como um modelo alternativo para atender as necessidades do tratamento de neonatos prematuros apresentaram bons resultados quando observado os parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo sugerido por alguns autores (6) que o metabolismo do oxigênio apresentado em fetos de caprinos ligados a placenta artificial é equivalente ao de fetos quando no útero materno.

O primeiro resultado a ser mensurado no uso do modelo de placenta artificial é o tempo em que os fetos permanecem vivos, no entanto, existem outros parâmetros fisiológicos (pH sanguíneo, hemograma completo, concentração de lactato, tempo de coagulação sanguínea, etc) que devem ser considerados e que até então carecem de informações na literatura e são importantes na avaliação do sucesso da técnica. Sabe-se que apesar das trocas gasosas e a circulação fetal serem mantidas é relatado em neonatos de ovinos incubados em solução salina no sistema arteriovenoso (AV-ECLS) hipotensão e decréscimo do fluxo no dispositivo após 4

horas de incubação, sendo o suporte por tempo prolongado dificultado devido a alta resistência da cânula e principalmente pelo declínio no fluxo sanguíneo pelo equipamento (12). Ainda, acredita-se que o uso de vasoconstritores possa aumentar excessivamente o fluxo sanguíneo do circuito e assim ocasionar falhas na circulação nos órgãos sistêmicos, sendo mais útil o uso de vasodilatadores em vez dos vasoconstritores para manter o fluxo sanguíneo dentro deste circuito (32).

São relatadas também hipertensão e hipóxia nas primeiras horas em fetos de ovinos incubados no circuito VV-ECLS, que depois são normalizadas (15). O desenvolvimento de leucopenia e trombocitopenia é um achado comum entre os pacientes neonatais durante as primeiras 24 horas no sistema ECLS (15, 33, 34). Isto pode ser explicado pelo contato do sangue fetal com superfícies estranhas (cânulas, tubos do circuito, superfície do oxigenador), causando a ativação do sistema de complemento, resultando mais tarde na leucopenia (33). Similarmente, o contato do sangue com a superfície do circuito estimula a ativação plaquetária e consequentemente levando a trombocitopenia (35).

Sakata et al. (26) observaram a presença de ascite, efusão pulmonar, edema periférico ao final do experimento nos fetos caprinos incubados no sistema AV-ECLS. Pak et al. (36) observaram como principal causa da morte de caprinos incubados no sistema AV-ECLS, a insuficiência circulatória, e em alguns casos decorrente de hipóxia por formação de coágulo no circuito ou por problemas com o cateter. Após autópsia, os autores identificaram ainda efusão pleural, ascite, edema subcutâneo, hemorragia intraperitoneal e petéquias intra-abdominais. Acredita-se que estes sinais sejam decorrentes de falha circulatória consequente do sistema AV-ECLS conectado ao feto, pela deficiência na homeostase fetal, função renal imatura e/ou por outra deficiência na função placentária a qual não foi suprida pelo equipamento.

Limitações da Técnica

A placenta artificial é desenvolvida para dar suporte de vida aos neonatos prematuros com insuficiência respiratória grave por vários dias até que tenha ocorrido uma melhora significativa na função pulmonar. É desejável que todos os componentes da placenta artificial (oxigenador, tubos e cateteres) sejam compatíveis com o sangue do neonato para se ter uma perfusão segura e duradoura sem prejudicar o recém nascido (ausência de danos às células e proteínas sanguíneas, sem adsorção de proteínas, ausência de adesão ou ativação de plaquetas e sem provocar respostas adversas) (17). Contudo, não é bem o que ocorre, sendo relatadas ainda inúmeras complicações e questões que devem ser tratadas no laboratório, antes que a placenta artificial possa ser levada ao cenário clínico. O primeiro e mais urgente que deve ser resolvido é o risco de hemorragias cerebrais (hemorragia intracraniana e intraventricular) (37).

Para minimizar os riscos de hemorragia intraventricular deve-se evitar a ventilação por pressão positiva, que pode aumentar a pressão de perfusão cerebral, e ao mesmo tempo, manter os parâmetros hemodinâmicos e as trocas gasosas estáveis, propondo-se ainda a escolha de superfícies não trombogênicas na forma de biomateriais, constando na literatura cinco materiais de revestimento que têm sido utilizados para prevenir a coagulação nos oxigenadores: heparina, óxido nítrico, células endoteliais mistas, silicone e polímeros hidrofílicos (17, 38-42).

A heparina aderida na superfície promove anticoagulação pela ligação a antitrombina e inibe a resposta imune por interferir na ativação das vias clássica e alternativa do complemento (43), bem como promove uma redução na adesão de leucócitos, adsorção de fibrinogênio e diminuição na ligação das plaquetas (44). O óxido nítrico atua inibindo a ativação de plaquetas e reações inflamatórias (39, 40). Já o uso de revestimentos de silicone promove uma ligeira diminuição na ativação do complemento, mas com menor eficácia na redução da coagulação e ativação de plaquetas (45).

O uso de células endoteliais tem se apresentado como uma forma de melhorar a biocompatibilidade dos dispositivos do oxigenador. Por mimetizar o endotélio *ex vivo*, tem sido mencionado que a ativação plaquetária e deposição de proteínas nos oxigenadores são significativamente reduzidas quando este método é utilizado. Além disso, o revestimento do dispositivo com uma camada de células endoteliais não prejudica a troca gasosa no modelo *in vitro* (46). Do mesmo modo, a utilização de polímeros hidrofílicos (polietilenoglicol) como dispositivos extracorpóreos reduz a ativação das plaquetas e também promove uma queda nos níveis de citocinas inflamatórias no sangue, minimizando assim as respostas inflamatórias e a coagulação (47).

Como a placenta artificial apresenta-se como um complexo de sistema de cateteres, oxigenador e tubas, provavelmente a utilização de um único material, com propriedades físicas semelhantes tornasse mais fácil atingir uma biocompatibilidade uniforme em todo o sistema extracorpóreo, o que reduziria alguns problemas ainda presentes no modelo de placenta artificial.

Outra dificuldade é quanto à manutenção do fluxo sanguíneo pelo equipamento, o qual está relacionado com aumento da pressão e queda no fluxo de perfusão, estando influenciados pela própria cânula inserida nos vasos sanguíneos fetais (12, 26). Outro problema comum ao uso do suporte de vida extracorpóreo foi observado em fetos caprinos (5), cujas mortes destes fetos estariam relacionadas a depressão circulatória progressiva, já que os padrões eletrolíticos séricos foram mantidos estáveis e os animais não apresentaram hemorragias e nem retenção de líquido, problemas comuns quando se utiliza o modelo de placenta artificial. De modo a evitar tais problemas, a escolha de uma cânula menos traumática, de parede fina, que se expande e se estende facilmente, feita de polímeros elásticos é imprescindível para o sucesso da técnica (16).

Por fim, para aplicação da ECLS é imprescindível pessoas altamente especializadas, um excelente laboratório, além de ser requerido bastante cuidado e atenção para prevenir possíveis complicações que podem comprometer o experimento, a exemplo a contaminação microbiana (48).

COMENTÁRIOS FINAIS

Estudos recentes têm sido desenvolvidos em alguns modelos animais e servido de prova da eficácia e viabilidade das novas bombas de baixa pressão dos circuitos extracorpóreos. No entanto, se faz necessário a realização de mais estudos que permitam estabelecer um suporte de vida extracorpórea por um tempo maior até a completa maturação pulmonar em pequenos animais. Além do mais, faz-se necessário que as dificuldades atuais, sobretudo aquelas concernentes à otimização da técnica de cateterismo dos vasos, à hemocompatibilidade e ao controle trombogênico, sejam resolvidas para que, num futuro próximo, o modelo de placenta artificial ideal possa se tornar uma realidade na clínica médica e cirúrgica neonatal veterinária e humana.

REFERÊNCIAS

1. Rimensberger PC. Neonatal respiratory failure. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:315-21.
2. Ventre KM, Arnold JH. High frequency oscillatory ventilation in acute respiratory failure. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:323-32.
3. Bahrami KR, Van Meurs KP. ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol.* 2005;29:15-23.

4. Kuwabara Y, Okai T, Imanishi Y, Muronosono E, Kozuma S, Takeda S, et al. Development of extrauterine fetal incubation system using extracorporeal membrane oxygenator. *Artif Organs*. 1987;11:224-7.
5. Kuwabara Y, Okai T, Kozuma S, Unno N, Akiba K, Shinozuka N, et al. Artificial placenta: long-term extrauterine incubation of isolated goat fetuses. *Artif Organs*. 1989;13:527-31.
6. Unno N, Kuwabara Y, Shinozuka N, Akiba K, Okai T, Kozuma S, et al. Development of artificial placenta: oxygen metabolism of isolated goat fetuses with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Fetal Diagn Ther*. 1990;5:189-95.
7. Seo T, Ito T, Lio K, Kato J, Takagi H. Experimental study on the hemodynamic effects of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation with an automatically driven blood pump on puppies. *Artif Organs*. 1991;15:402-7.
8. Unno NK, Kuwabara Y, Shinozuka N, Akiba K, Okai T, Kozuma S, et al. Development of an artificial placenta: optimal extracorporeal blood flow in goat fetuses during long-term extrauterine incubation with umbilical arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs Today*. 1992;2:197-204.
9. Unno NK, Kuwabara Y, Narumiya-Takikawa Y, Takechi K, Masuda H, Ogami Y, et al. Development of an artificial: endocrine responses of goat fetuses during long-term extrauterine incubation with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Endrocr J*. 1994;41Suppl:69-76.
10. Kamimura T, Murata Y, Quilligan EJ, Ibara S, Fujimori K, Nakamura Y, et al. Oxygenation in fetal lambs supported by extrauterine right atrium to artery extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:535-9.
11. Medical Advisory Secretariat - MAS. Extracorporeal lung support technologies - bridge to recovery and bridge to lung transplantation in adult patients: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10:1-46.
12. Reoma JL, Rojas A, Kim AC, Khouri JS, Boothman E, Brown K, et al. Development of an artificial placenta I: pumpless arterio-venous extracorporeal life support in a neonatal sheepmodel. *J Pediatr Surg*. 2009;44:53-9.
13. Fujimori K, Murata Y, Quilligan EJ, Nagata N, Hirano T, Sato A. Distribution of oxygenated blood flow at three different routes of extracorporeal membrane oxygenation in exteriorized fetal lambs. *J Obstet Gynaecol Res*. 2001;27:103-9.
14. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg*. 2008;17:34-41.
15. Gray BW, El-Sabbagh A, Rojas-Pena A, Kim AC, Gadepalli S, Koch KL, et al. Development of an artificial placenta IV: 24-hour venovenous extracorporeal life support in premature lambs. *ASAIO J*. 2012;58:148-54.
16. Schoberer M, Arens J, Lohr A, Seehase M, Jellema RK, Collins JJ, et al. Fifty years of work on the artificial placenta: milestones in the history of extracorporeal support of the premature newborn. *Artif Organs*. 2012;36:512-6.

17. Rochow N, Chan EC, Wu WI, Ponnambalam RS, Fusch G, Berry L, et al. Artificial placenta - Lung assist devices for term and preterm newborns with respiratory failure. *Int J Artif Organs*. 2013;36:377-91.
18. Callaghan JC, Angeles JD. Long-term extracorporeal circulation in the development of an artificial placenta for respiratory distress of the newborn. *Surg Forum*. 1961;12:215-7.
19. Callaghan JC, Cardozo D, Boracchia B, Aleksasuk A. Study of prepulmonary bypass in the development of an artificial placenta for prematurity and respiratory distress syndrome of the newborn. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1962;44:600-7.
20. Zapol WM, Kolobow T, Pierce JG, Vurek GG, Bowman RL. Artificial placenta: two days of total extrauterine support of the isolated premature lamb fetus. *Science*. 1969;166:617-8.
21. Gray BW, Shaffer AW, Mychaliska GB. Advances in neonatal extracorporeal support: the role of extracorporeal membrane oxygenation and the artificial placenta. *Clin Perinatol*. 2012;39:311-29.
22. Unno NK, Kuwabara Y, Okai T, Kozuma S, Nakayama M, Takechi K, et al. Metabolic and endocrine responses to cold exposure in chronically incubated extrauterine goat fetuses. *Pediatr Res*. 1998;43:452-60.
23. Kozuma S, Nishina H, Unno N, Kagawa H, Kikuchi A, Fujii T, et al. Goat fetuses disconnected from the placenta, but reconnected to an artificial placenta, display intermittent breathing movements. *Biol Neonate*. 1999;75:388-97.
24. Unno N, Kuwabara Y, Okai T, Kido K, Nakayama H, Kikuchi A, et al. Development of an artificial placenta: survival of isolated goat fetuses for three weeks with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*. 1993;17:996-1003.
25. Yasufuku MK, Hisano K, Sakata M, Okada M. Arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation of fetal goat incubated in artificial amniotic fluid (artificial placenta): influence on lung growth and maturation. *J Pediatr Surg*. 1998;33:442-8.
26. Sakata M, Hisano K, Okada M, Yasufuku M. A new artificial placenta with a centrifugal pump: long-term total extrauterine support of goat fetuses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1023-31.
27. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*. 2006;61:984-95.
28. Gray BW, El-Sabbagh A, Zakem SJ, Koch KL, Rojas-Pena A, Owens GE, et al. Development of an artificial placenta V: 70 h veno-venous extracorporeal life support after ventilatory failure in premature lambs. *J Pediatr Surg*. 2013;48:145-53.
29. Ivascu FA, Somand DM, Skrzypchak AM, Chambers SD, Bartlett RH, Hirschl RB. Development of an artificial placenta: CO₂ elimination and hemodynamics as a function of arteriovenous blood flow. *J Pediatr Surg*. 2005;40:1034-7.
30. El-Ferzli GT, Philips JB, Bulger A, Ambalavanan N. Evaluation of a pumpless lung assist device in hypoxia-induced pulmonary hypertension in juvenile piglets. *Pediatr Res*. 2009;66:677-81.

31. Arens J, Schoberer M, Lohr A, Orlikowsky T, Seehase M, Jellema RK, et al. NeonatOx: a pumpless extracorporeal lung support for premature neonates. *Artif Organs*. 2011;35:997-1001.
32. Miura Y, Matsuda T, Funakubo A, Watanabe S, Kitanishi R, Saito M, et al. Novel modification of an artificial placenta: pumpless arteriovenous extracorporeal life support in a premature lamb model. *Pediatr Res*. 2012;72:490-4.
33. Zach TL, Steinhorn RH, Georgieff MK, Mills MM, Green TP. Leukopenia associated with extracorporeal membrane oxygenation in newborn infants. *J Pediatr*. 1990;116:440-4.
34. Graulich J, Sonntag J, Marcinkowski M, Bauer K, Kössel H, Bühner C, et al. Complement activation by in vivo neonatal and in vitro extracorporeal membrane oxygenation. *Mediators Inflamm*. 2002;11:69-73.
35. Cheung PY, Sawicki G, Salas E, Etches PC, Schulz R, Radomski MW. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med*. 2000;28:2584-90.
36. Pak SC, Song CH, So GY, Jang CH, Lee KH, Kim JY. Extrauterine incubation of fetal goats applying the extracorporeal membrane oxygenation via umbilical artery and vein. *J Korean Med Sci*. 2002;17:663-8.
37. Hirschl RB, Schumacher RE, Snedecor SN, Bui KC, Bartlett RH. The efficacy of extracorporeal life support in premature and low birth weight newborns. *J Pediatr Surg*. 1993;28:1336-40.
38. Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr*. 1980;96:1060-3.
39. Annich GM, Meinhardt JP, Mowery KA, Ashton BA, Merz SI, Hirschl RB, et al. Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers. *Crit Care Med*. 2000;28:915-20.
40. Zhang H, Annich GM, Miskulin J, Stankiewicz K, Osterholzer K, Merz SI, et al. Nitric oxide-releasing fumed silica particles: synthesis, characterization, and biomedical application. *J Am Chem Soc*. 2003;125:5015-24.
41. Skrzypchak AM, Lafayette NG, Bartlett RH, Zhou Z, Frost MC, Meyerhoff ME, et al. Effect of varying nitric oxide release to prevent platelet consumption and preserve platelet function in an in vivo model of extracorporeal circulation. *Perfusion*. 2007;22:193-200.
42. Wu B, Gerlitz B, Grinnell BW, Meyerhoff ME. Polymeric coatings that mimic the endothelium: combining nitric oxide release with surface-bound active thrombomodulin and heparin. *Biomaterials*. 2007;28:4047-55.
43. Hsu LC. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: current status. *Perfusion*. 2001;16:417-28.

44. Zimmermann AK, Weber N, Aebert H, Ziemer G, Wendel HP. Effect of biopassive and bioactive surface-coatings on the hemocompatibility of membrane oxygenators. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;80:433-9.
45. Watanabe H, Hayashi J, Ohzeki H, Moro H, Sugawara M, Eguchi S. Biocompatibility of a silicone-coated polypropylene hollow fiber oxygenator in an in vitro model. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1315-9.
46. Polk AA, Maul TM, McKeel DT, Snyder TA, Lehocky CA, Pitty B, et al. A biohybrid artificial lung prototype with active mixing of endothelialized microporous hollow fibers. *Biotechnol Bioeng.* 2010;106:490-500.
47. Zimmermann AK, Aebert H, Reiz A, Freitag M, Hussein M, Ziemer G, et al. Hemocompatibility of PMEA coated oxygenators used for extracorporeal circulation procedures. *ASAIO J.* 2004;50:193-9.
48. Awad JA, Cloutier R, Fournier L, Major D, Martin L, Masson M, et al. Pumpless respiratory assistance using a membrane oxygenator as an artificial placenta: a preliminary study in newborn and preterm lambs. *J Invest Surg.* 1995;8:21-30.

Recebido em: 13/05/2014

Aceito em: 12/06/2014