

Efecto del "By Pass" venovenoso prolongado sobre el pulmón, comparación entre oxigenador de burbujas y de membrana

Dres. L. L. GLADYSTON SOUTO *, MIGUEL BARBERO MARCIAL **, GERALDO VERGINELLI **, DELMONT BITTENCOURT ** y E. J. ZERBINI ***

RESUMEN:

Fueron estudiados 24 animales, sometidos a periodos de circulación extracorporea parcial de 5 horas de duración, divididos en dos grupos diferentes, de 12 animales cada uno. En el grupo I fue empleado oxigenador de burbujas. En el grupo II fue empleado oxigenador de membranas (Pierce - Lung G. E.). Fueron realizados estudios de laboratorio durante la circulación extracorporea, y estudio histológico del pulmón después de la misma. Los dos oxigenadores satisficieron en cuanto a oxigenación de la sangre. Con el oxigenador a burbujas la hemólisis fue 5 veces mayor que con el oxigenador de membranas. Con aquel oxigenador hubo significativa desnaturalización de las proteínas plasmáticas, en tanto que con el oxigenador de membranas esto no ocurrió. Los perros sometidos a perfusión con oxigenador de burbujas, presentaron depósito de material lipídico en los pulmones, hemorragias, atelectasias y vacuolización de los pneumocitos II. Son discutidas las causas de estas evidentes diferencias entre los grupos estudiados.

INTRODUCCION

Las alteraciones pulmonares durante y después de circulación extracorpórea, han sido comprobadas experimental y clínicamente (1, 5).

Entre tanto, continúa existiendo dudas con respecto a la etiología de esas alteraciones (6, 7).

Las causas más citadas fueron: liberación de sustancias vasoactivas, sangre homóloga, reducción del flujo sanguíneo pulmonar durante la circulación extracorpórea (9, 10), incompatibilidad de subgrupo sanguíneo (11), hemólisis (12), microburbujas (13, 15), embolia de silicones (16, 18), embolia grasosa (3, 19, 20, 21), embolia leucoplaquetaria (22, 24), etcétera.

Por otro lado, ha sido bien reconocida la importancia de la interfase sangre-gas en el oxigenador, en la etiología de las lesiones de diferentes órganos (25).

Teniendo en consideración las dudas existentes en la etiología de las alteraciones pulmonares después de la circulación extracorpórea, fue realizado el siguiente trabajo experimental que consiste en el estudio comparativo del pulmón luego de perfusión prolongada, con circuitos en condiciones idénticas, donde la única variación consiste en el sistema de oxigenación.

METODO

El estudio consistió en someter perros a 5 horas de circulación extracorpórea parcial, divididos en dos grupos diferentes, conforme al tipo de oxigenador empleado. Fueron hechos estudios de laboratorio durante la circulación extracorpó-

Trabajo elaborado en el Instituto do Coração de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

* Residente. Departamento de Cirugía.

** Profesor Asistente. Departamento de Cirugía.

*** Profesor de Cátedra. Jefe del Departamento de Cirugía.

rea y estudios histológicos después de la misma.

Fueron utilizados 24 perros mestizos con peso variable entre 16 y 19 kilos. Todos los perros fueron anestesiados con Nembutal (30 mg/kg de peso corpóreo) endovenoso y la respiración mantenida con ventilador de presión positiva (20). Durante la perfusión el respirador fue desligado; de hora en hora los pulmones fueron insuflados rítmicamente por un período de 5 minutos. Luego de la perfusión fue reiniciada la respiración artificial.

El By Pass venovenoso fue realizado retirando sangre de vena cava inferior a través de cánula introducida en vena femoral, y reintroducida luego de oxigenada en vena cava superior a través de cateter colocado en vena yugular derecha. Durante la perfusión, fue administrada heparina venosa, 4 mg/kg de peso corpóreo, y de hora en hora dosis suplementarias de 1 mg/kg.

El By Pass fue realizado en normotermia, el flujo sanguíneo varió entre 250 y 700 ml/min y el flujo de oxígeno en los dos oxigenadores fue de 2 litros/min.

Se utilizó sangre total, 600 ml de Priming, recogida 30 minutos antes de la experiencia en solución E.D.T.A.. Se tomó el cuidado de emplear sangre compatible, verificada mediante Cross - Mash. Fueron adicionados en el Priming 30 mg

de Heparina, 100 mg de gluconato de calcio, 1 g de quemimetina, manitol 0,5 g/kg y bicarbonato de sodio al 10 % (2 mg/kg). Durante la perfusión fue administrada dosis adicional de bicarbonato de sodio, conforme el Base-Excess (B.E.) y cuando fue necesario.

La presión venosa central y arterial fueron controladas durante todo el tiempo de la experiencia, procurando siempre mantenerlas dentro de los límites de la normalidad. La diuresis horaria fue medida.

Durante la experiencia fue administrado 70 ml/hora de suero glucosado al 5 %, para compensar las pérdidas hídricas.

Los perros estudiados fueron divididos en dos grupos, conforme el oxigenador empleado en la experiencia:

Grupo I: 12 animales en los cuales fue empleado oxigenador de burbujas.

Grupo II: 12 animales en los cuales fue empleado oxigenador de membranas, Pierce-Lung G.E.

Los datos generales de la perfusión se resumen en los Cuadros I y II.

EXAMENES DE LABORATORIO

Los parámetros de laboratorio evaluados fueron los siguientes: PH, PCO₂, PO₂, B.E., HT, hemoglobina libre del plasma

TABELA I

DADOS GERAIS DA PERFUSÃO - GRUPO I

CÃO nº	PESO kg	LIMITES DE VARIAÇÃO		DIURESE (vol. em ml)	FLUXO DE PERFUSÃO (em ml/min.)				
		P.A.M. (em mmHg)	P.V.C. (em cm H ₂ O)		t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆
1	16,5	8-11	9,5-12	70	650	700	650	600	500
2	17	6-8	5,5-19	290	250	300	250	400	450
3	19	5,5-12	4-13	175	600	700	500	500	500
4	18,5	4-10	1-18	85	400	250	350	300	300
5	17,5	6-8	9-10	280	650	700	650	600	650
6	17	7-11	8-14	150	550	650	650	700	550
7	16	6-10	10-12	110	700	650	700	650	650
8	19	6-9	10-16	220	550	550	700	700	650
9	19	6,5-9,5	8-15	200	450	550	500	650	700
10	16	5,5-9	10-12	115	400	600	650	650	600
11	17	6-9	8-16	80	300	450	600	550	700
12	18	5,5-8	10-14	95	500	700	700	650	700

TABELA II

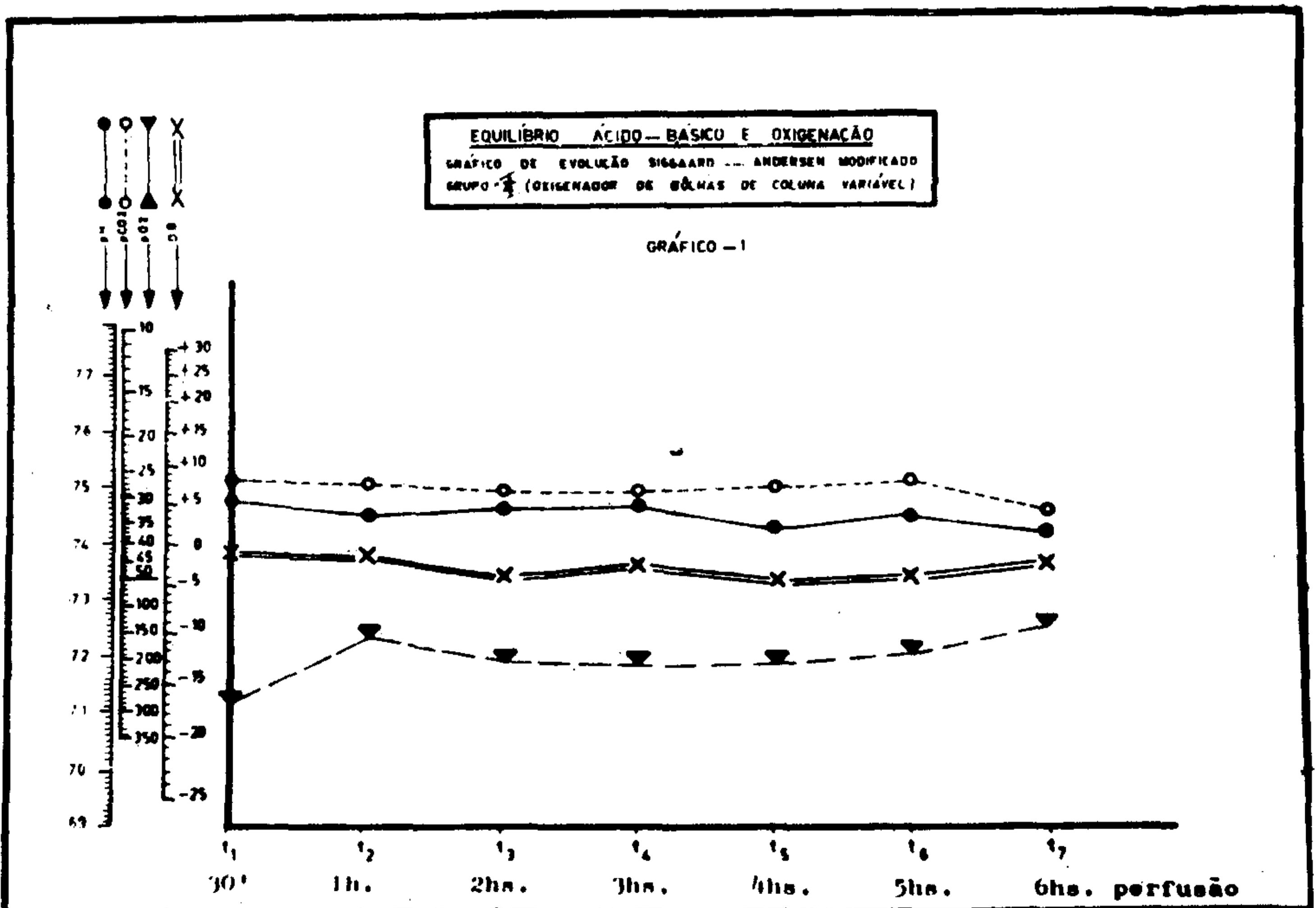
DADOS GERAIS DA PERFUSÃO - GRUPO II

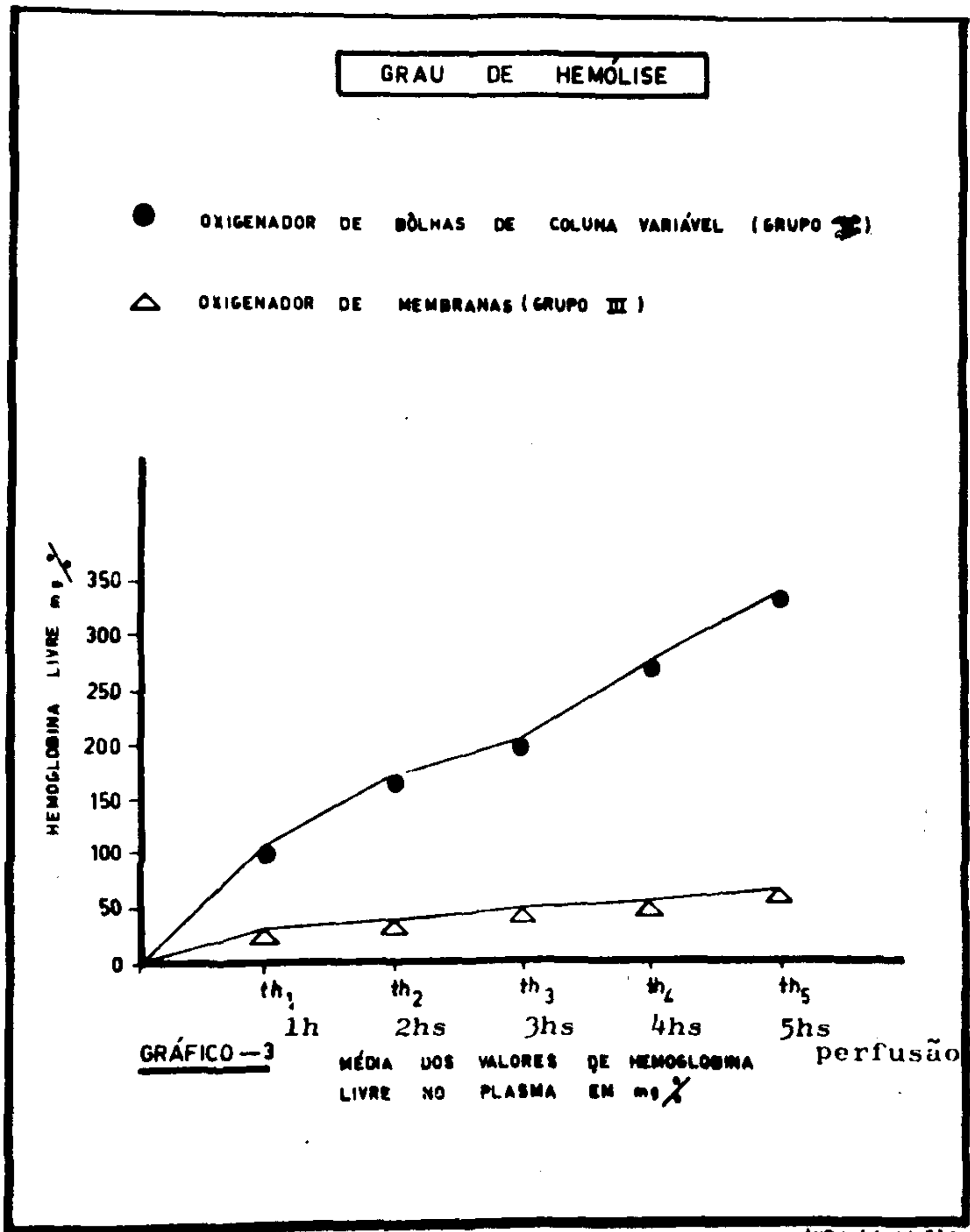
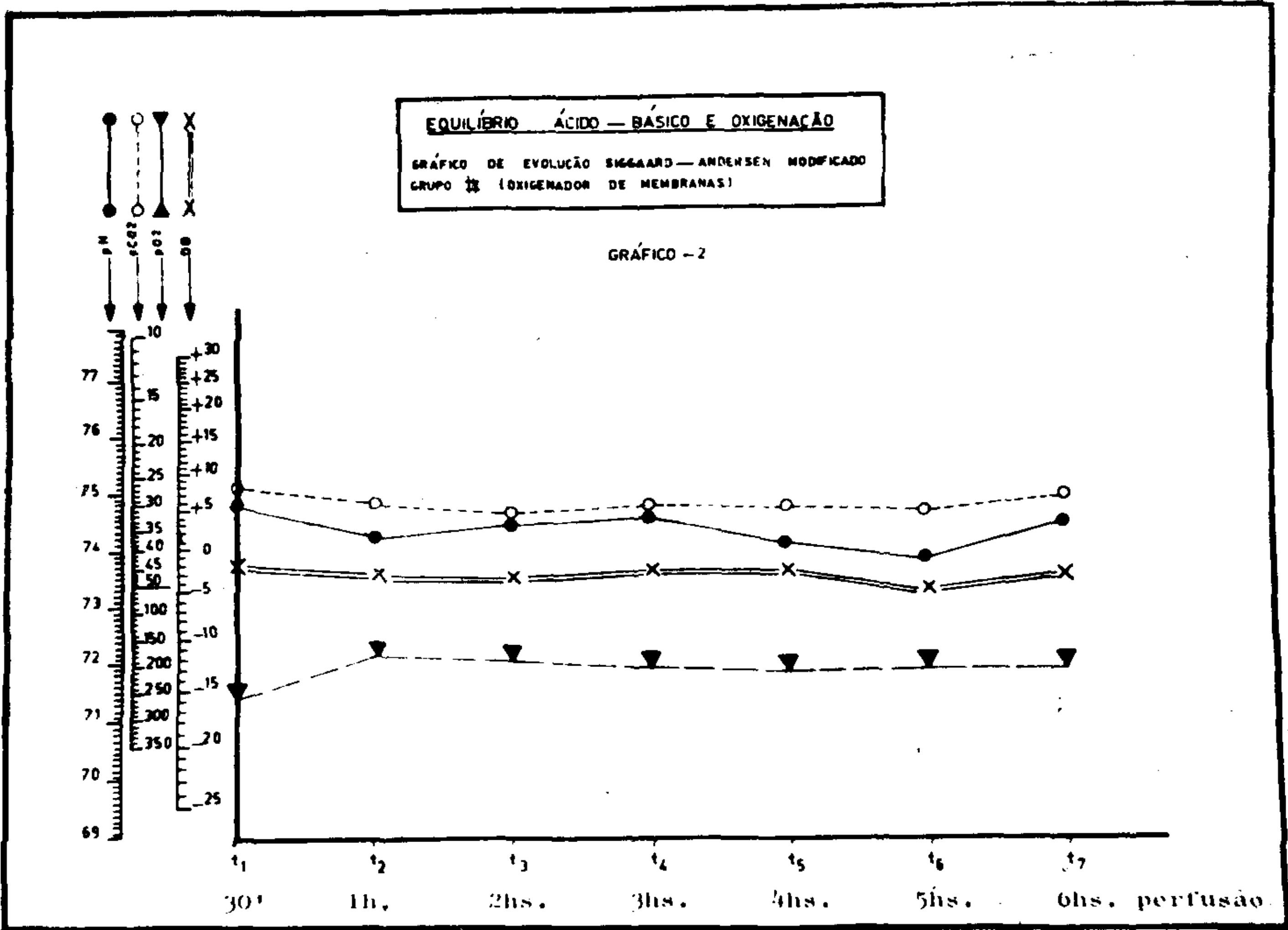
CÃO nº	PESO kg	LIMITES DE VARIACÃO		DIURESE (vol. em ml)	FLUXO DE PERFUSÃO (em ml/min)				
		P.A.M. (em mmHg)	P.V.C. (em cm H ₂ O)		t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆
1	17,0	6-9	10-15	180	650	700	550	650	600
2	16,0	8-10	3-14	300	500	600	650	550	600
3	16,5	7-8	5-12	160	700	700	650	650	700
4	19,0	6-8	2-14	100	600	300	650	700	600
5	17,5	5,5-8	6-10	155	700	700	700	550	600
6	18,0	6,5-9	10-14	80	650	550	700	650	650
7	18,0	7,5-10	10-18	260	250	250	300	250	300
8	17,5	6,5-10	3-14	90	500	500	550	500	450
9	18,0	4-8	8-15	170	350	450	550	650	700
10	16,0	7-9	5-20	60	250	250	450	600	550
11	19,0	5-10	8-12	235	700	650	650	650	500
12	19,0	6-8	10-14	190	550	650	650	600	600

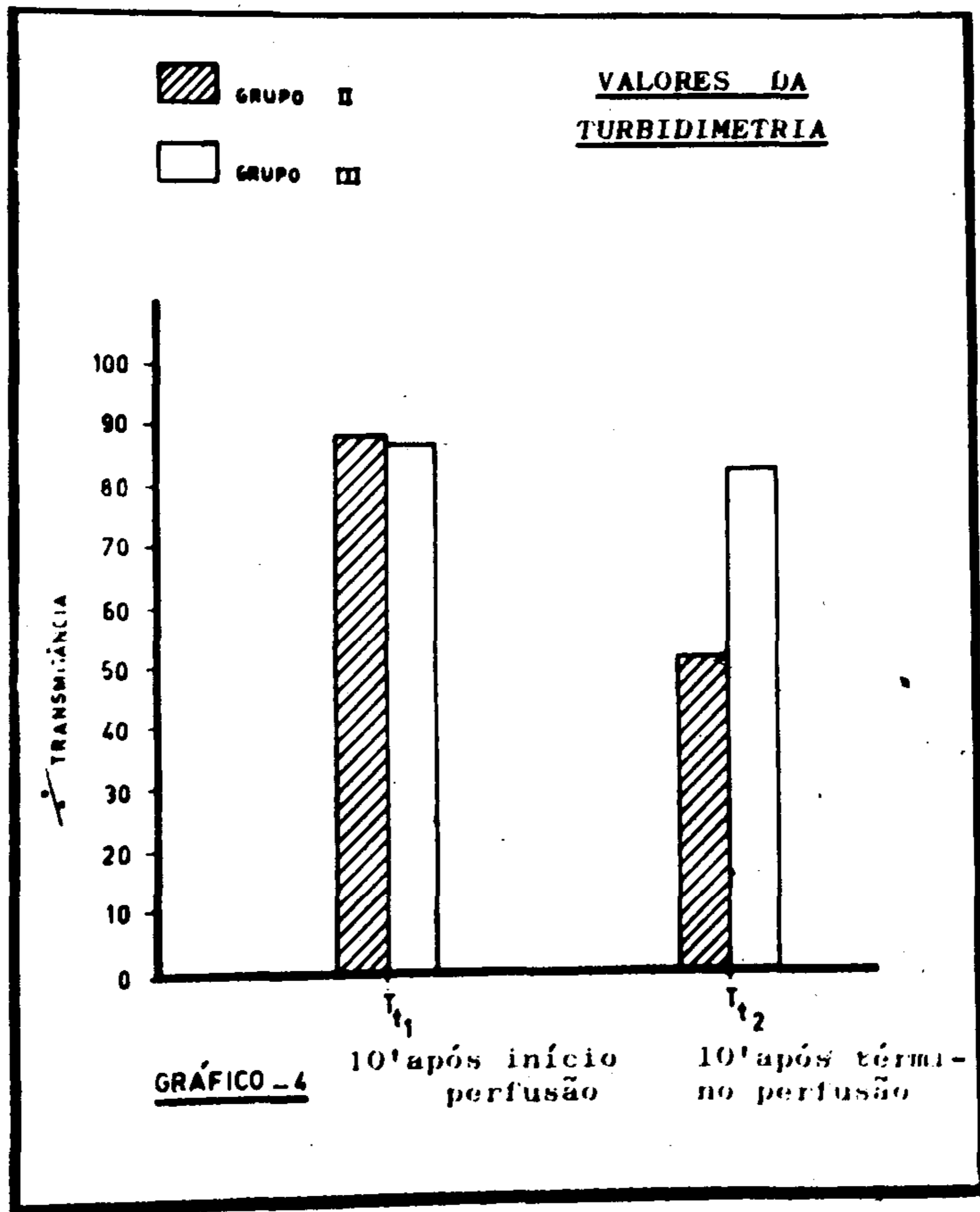
(HB), densidad óptica del plasma (D.O.P.) (corresponde a turbidimetría). Estas determinaciones fueron realizadas antes, durante y después de la perfusión de sangre recogida de arteria femoral. Los diferentes tiempos de recolección se encuentran en los gráficos 1, 2, 3, 4.

ESTUDIO MICROSCOPICO

Transcurridos 30 minutos de terminada la perfusión, el perro fue sacrificado. En la necropsia retirado el pulmón izquierdo y tratado según técnica de Huber y Edmunds (1967) (27). Fueron reti-







rados dos fragmentos, uno del ápice y el otro de la base. Estos fragmentos se fijaron en formol al 10 % y enseguida sometidos a cortes de congelación, siendo coloreados por el Escarlata R.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Las piezas de tejido a ser estudiadas fueron recogidas inmediatamente luego de muerto el animal, siendo retirados fragmentos de 0,5 a 1 mm³, del lóbulo superior e inferior.

RESULTADOS

Todos los animales sobrevivieron a la experiencia. Los datos referentes al peso, presión arterial y venosa, diuresis, así como del flujo sanguíneo de perfusión están en las Tablas I y II. Los resultados referentes a los valores medios de PH, PCO₂, PO₂, saturación de hemoglobina, D.B., turbidimetría y grado de hemólisis están en los Gráficos 1, 2, 3, 4.

ESTADO ACIDO-BASICO

Los animales del Grupo I (con oxigenador de burbujas) se mantuvieron en alcalosis respiratoria moderada desde el comienzo hasta el fin de la perfusión y el período preperfusional inmediato, a pesar de estar bajo respiración controlada en el T₁. Casi todos los animales de este grupo presentaron acidosis metabólica en el transcurso de la perfusión recibiendo bicarbonato de sodio para corregir el déficit de bases. Asimismo, discreto déficit medio persistió en los tiempos T₃, T₅, T₆ (Gráfico 1).

Los animales del Grupo II (con oxigenador de membranas), también se mantuvieron en discreta alcalosis desde el comienzo hasta el final; casi todos presentaron acidosis metabólica en el transcurso de la perfusión, siendo neutralizado con bicarbonato de sodio; el déficit medio de bases persistió fuera de la normalidad en el tiempo T₆ (Gráfico 2).

No existieron diferencias significativas (análisis de varianza) entre los dos grupos estudiados. Entretanto en el Grupo I,

TABLA III-RESULTADOS DEL ESTUDIC HISTOLÓGICO PULMONAR

CAN Nº	GRUPO I-OXIGENADOR DE BURBUJAS			GRUPO II-OXIGENADOR DE MEMBRANAS		
	LIPÍ- DIO	HEMOR- RAGIA	ATELEC- TASIA	LIPÍ- DIO	HEMORRA- GIA	ATELEC TASIA..
1	+	-	++	-	-	-
2	++	+	+	-	-	-
3	+++	++	+	-	-	-
4	+++	++	-	-	-	-
5	+++	+	+	-	-	-
6	++	+	-	-	-	-
7	+++	++	++	-	-	-
8	+++	-	+++	-	-	-
9	++	+	+	-	-	-
10	+	-	-	-	-	-
11	+	-	+++	-	-	-
12	++	+	-	-	-	-

hubo disminución de los valores medios de PO_2 en el final de la perfusión.

HEMOLISIS

El grado de hemólisis observado en los animales sometidos a perfusión con oxigenador de membranas fue diferente del observado en la perfusión con oxigenador de burbujas de columna variable, razón por la cual se comparan las medidas de los tiempos (Test de Scheffé 9,23 superior al F crítico 3,75).

En el Grupo II el grado de hemólisis se mantuvo prácticamente en discreta

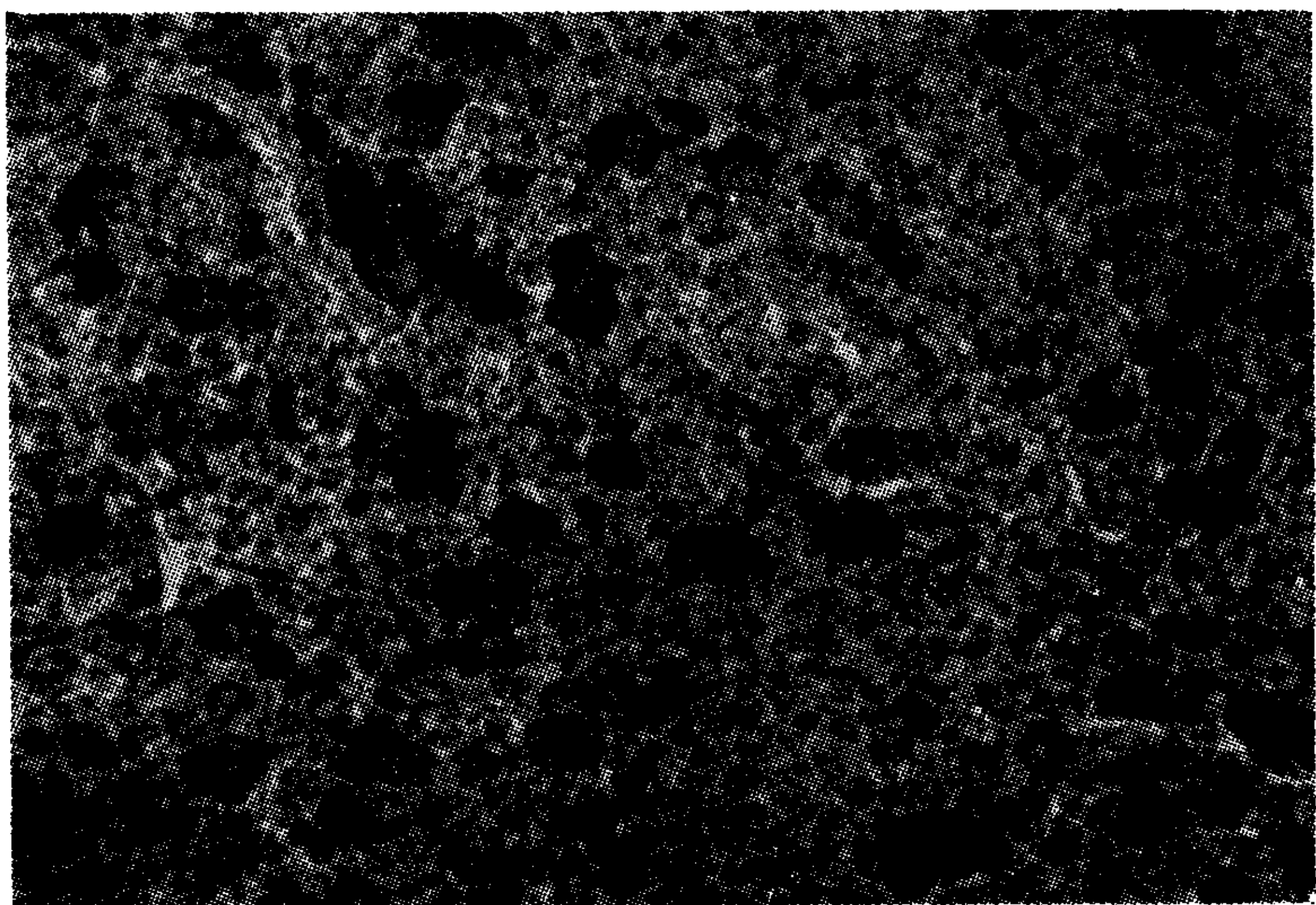


Fig. 1. — Microfotografía óptica de parénquima pulmonar de perro sometido a circulación extracorpórea con oxigenador de burbujas de columna variable (Grupo I). Se nota área difusa de hemorragia y depósitos disociados de lípidos en gran cantidad (coloración: escarlata R, aumento $\pm 850 x$).

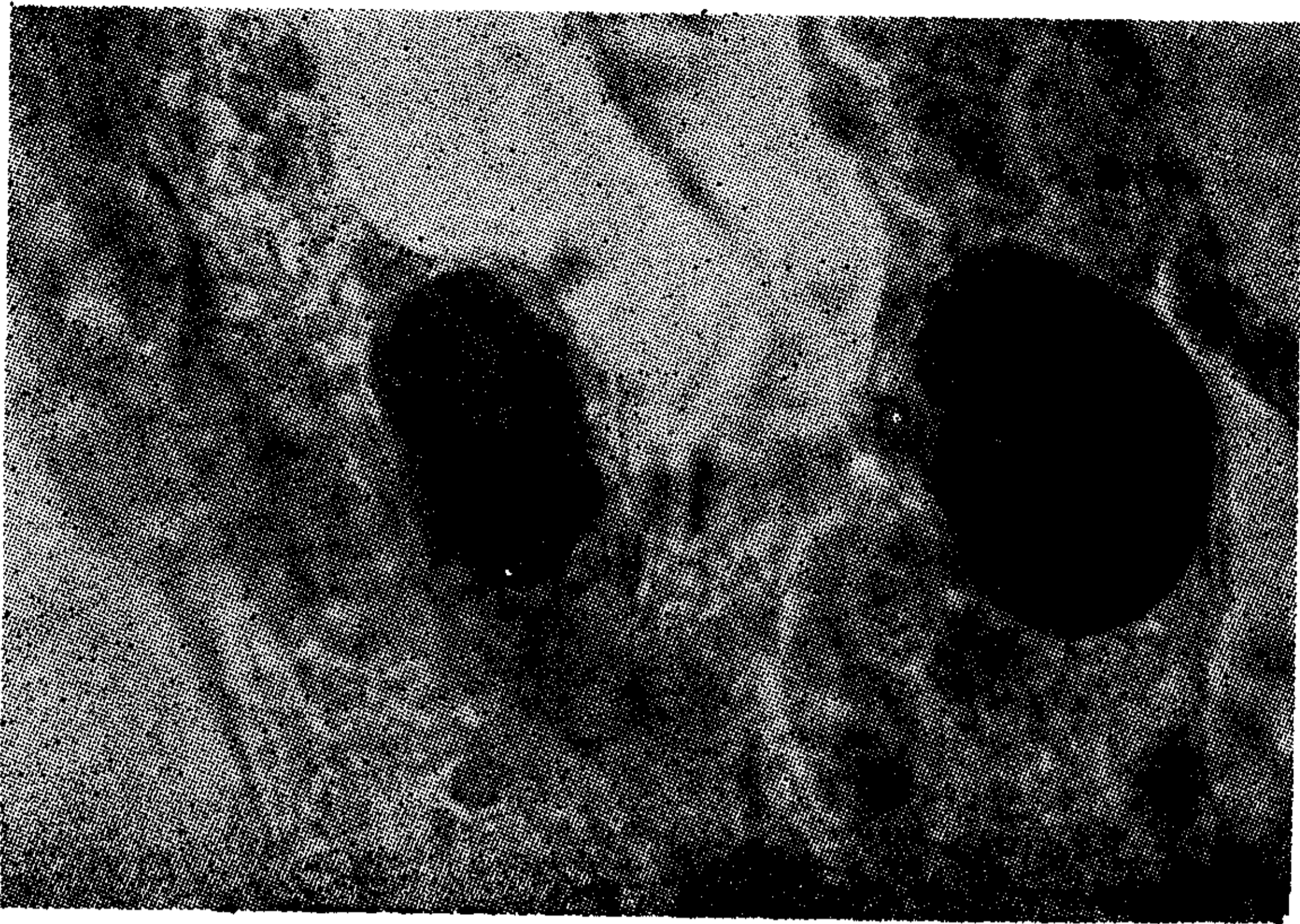


Fig. 2. — Microfotografía óptica de parénquima pulmonar de perro del Grupo 1, mostrando material lipídico obstruyendo totalmente la luz de capilares de la pared alveolar (coloración: escarlata R, aumento ± 1750 x.)

elevación mientras que en el Grupo I hubo intenso aumento de hemoglobina libre en el plasma (Gráfico 3).

TURBIDIMETRIA

Los resultados de la turbidimetría variaron del Grupo I para el Grupo II. En el primero el valor medio de la den-

sidad óptica del plasma decrece significativamente del principio al fin de la perfusión, 88 % para 51,67 % (Test de Scheffé 13,71 mayor que el F crítico 2,54); en el Grupo II hubo diferencia significativa (Test de Scheffé 1,79 menor que el F crítico 2,54), permaneciendo los valores iniciales (valor medio = 87,33 %) bien próximos de los valores finales (valor medio = 82,58 %) (Gráfico 4).

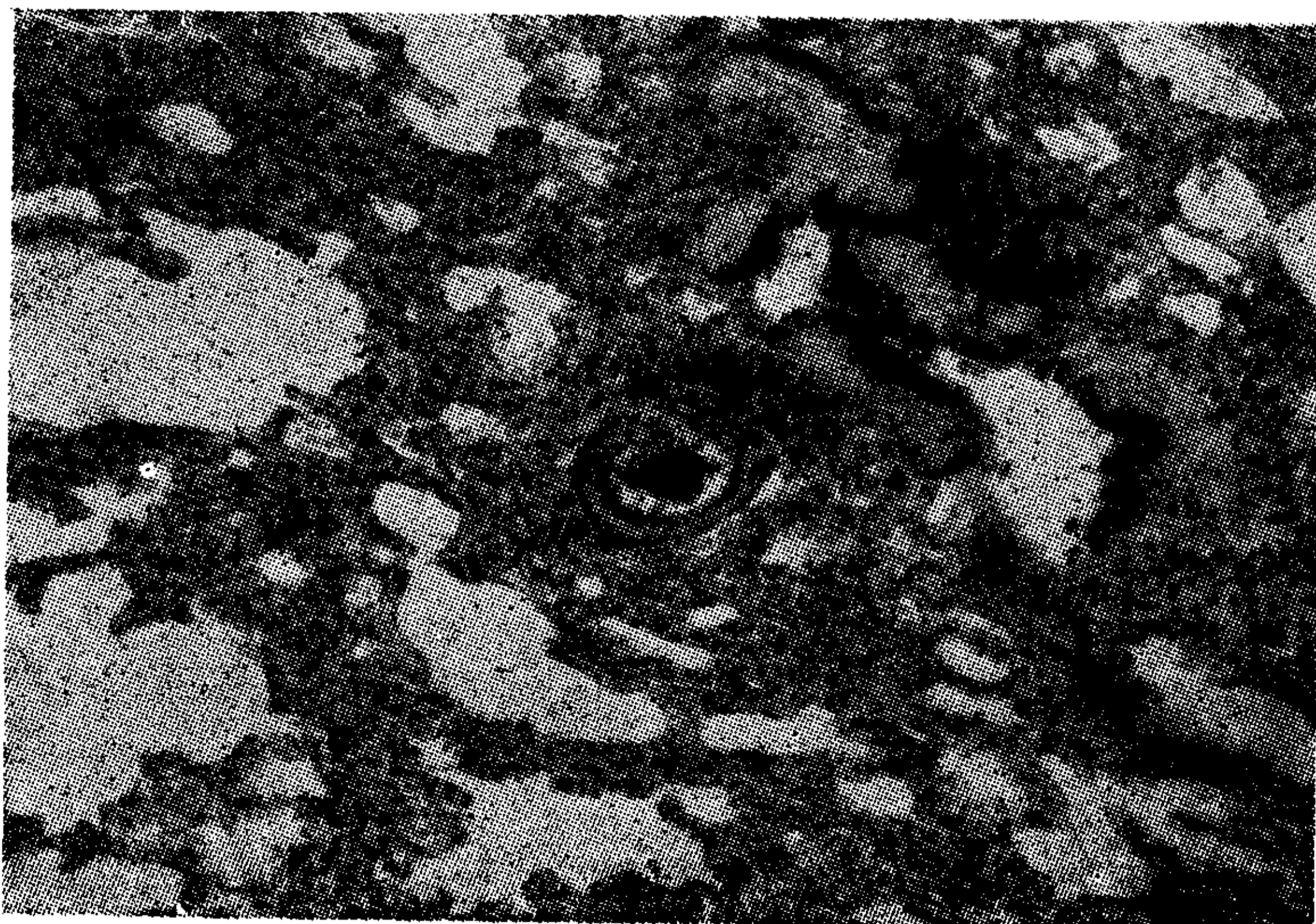


Fig. 3. — Microfotografía óptica de pulmón de perro del Grupo 1, mostrando material lipídico obstruyendo parcialmente la luz de arteria de pequeño calibre (coloración: escarlata R, aumento ± 180 x).

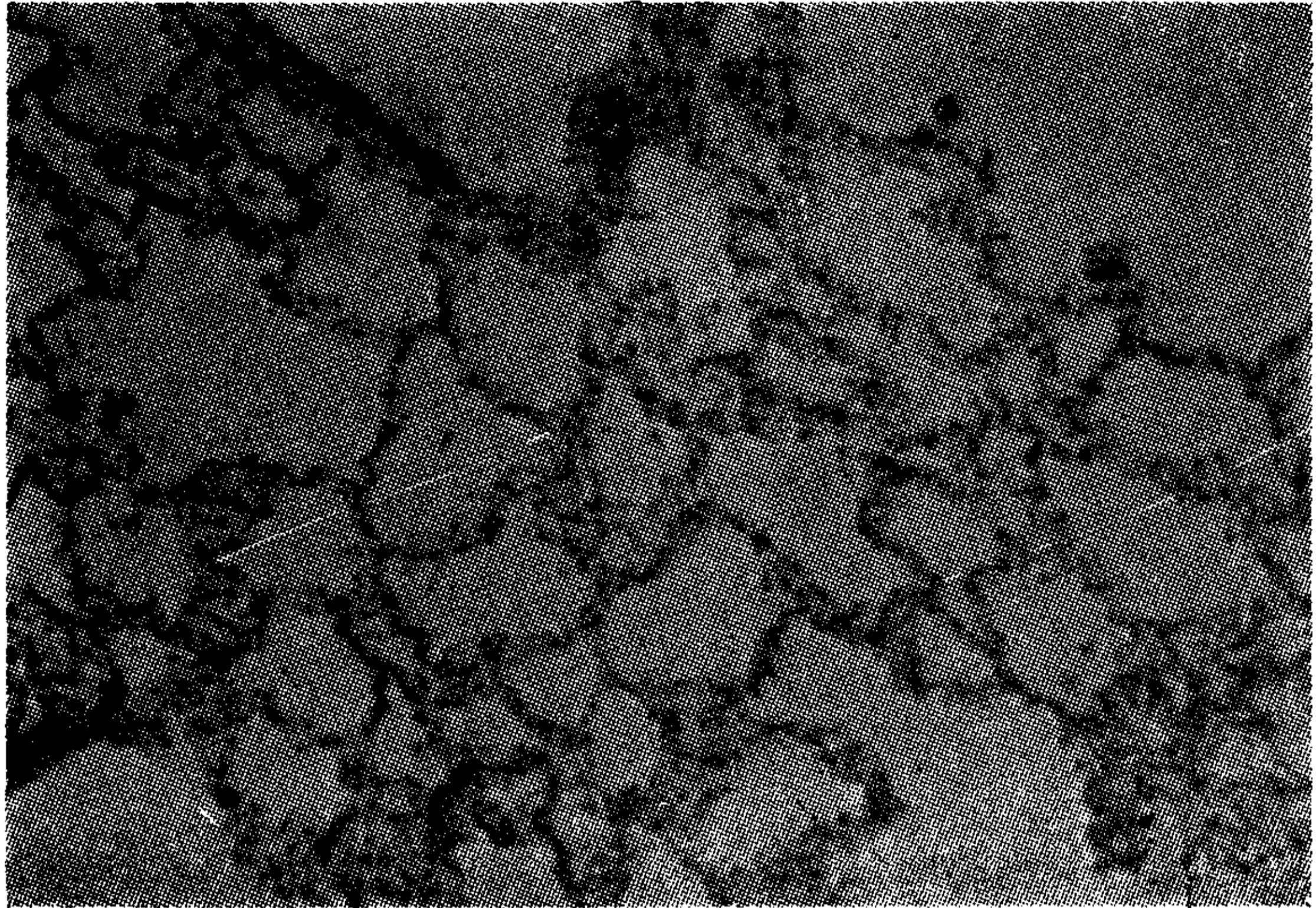


Fig. 4. — Microfotografía de parénquima pulmonar de perro del Grupo II, sometido a circulación extracorpórea con oxigenador de membranas, mostrando ausencia total de lípidos (coloración: escarlata R, aumento $\pm 200 \times$).

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

Los resultados del estudio histopatológico de los pulmones de los animales de los Grupos I y II están resumidos en la Tabla III. Los aspectos histológicos se observan en las figuras 1, 2, 3, 4.

En los animales en que fue empleado oxigenador de burbujas (Grupo I), la microscopia óptica mostró gran cantidad de depósito lipídico en la pared de los bronquiolos y en el interior de los vasos de medio y pequeño calibre, de los linfáticos y de los histiocitos en todas las láminas examinadas.

Fueron observadas también áreas de hemorragia y de atelectasia en muchos cortes histológicos examinados. La inten-



Fig. 5. — Microfotografía electrónica de parénquima pulmonar de perro del Grupo II, presentando intensa vacuolización del pneumocito II consecuente a la pérdida de las inclusiones citoplasmáticas.

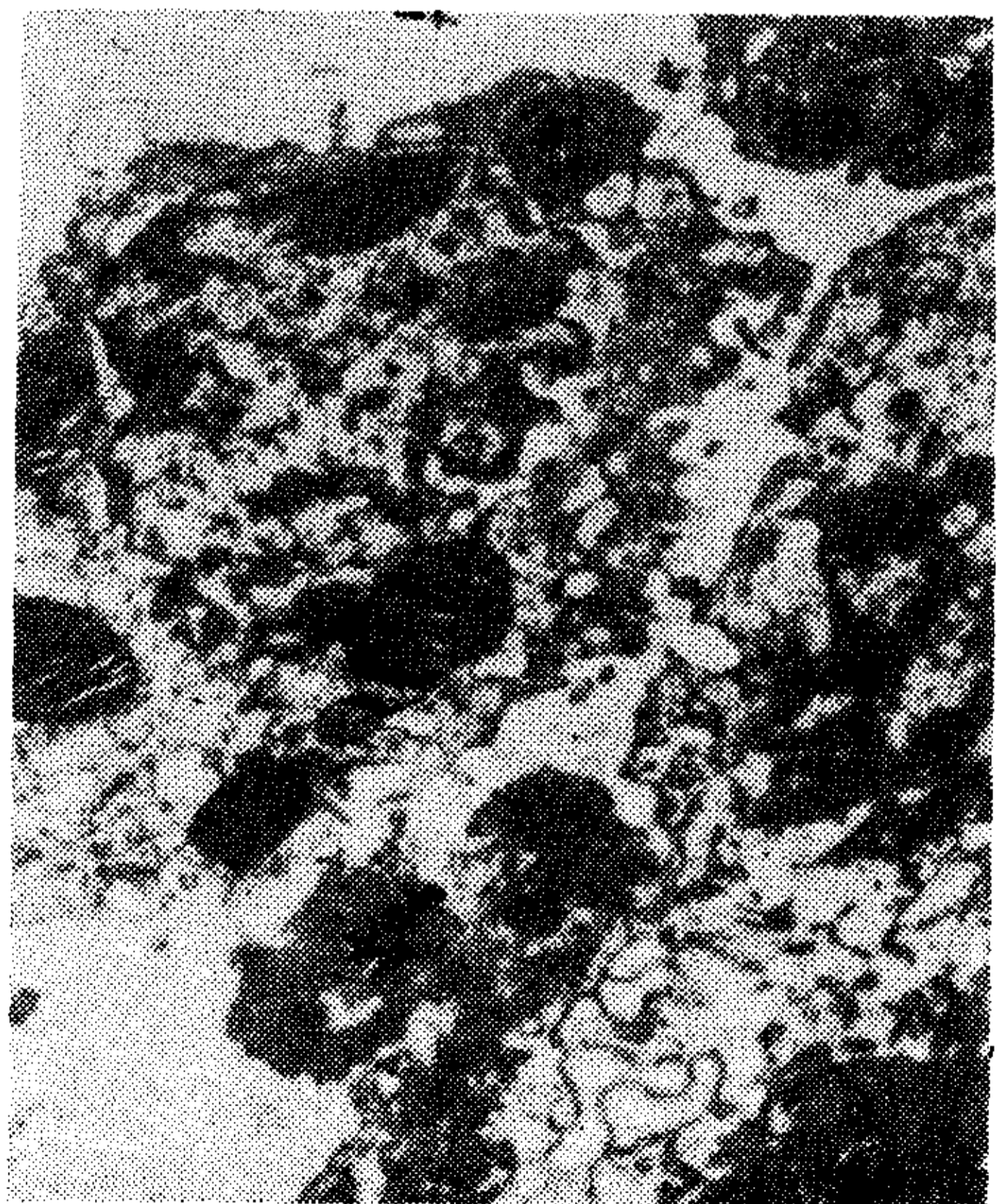


Fig. 6. — Microfotografía electrónica de parénquima pulmonar de perro del Grupo II, ausencia completa de vacuolización.

sidad de los depósitos lipídicos, así como de las áreas de hemorragia y de atelectasia fueron clasificada en cruces de 1 a 4, para mejor apreciación de la incidencia del fenómeno y de su frecuencia. En este grupo de animales, la microscopia electrónica reveló vacuolización de los pneumocitos II (fig. 5). Los pulmones de los animales sometidos a perfusión con oxigenador de membranas (Grupo II) se mostraron de aspecto normal (fig. 6). La microscopia óptica verificó apenas la ocurrencia ocasional de pequeñas áreas de microatelectasia. La microscopia electrónica no evidenció alteraciones degenerativas de los pneumocitos II.

DISCUSION

El oxigenador de burbujas, por sus características ya bastante conocidas, es el más empleado actualmente. Sin embargo ese sistema de oxigenación contribuyó para la mayor morbimortalidad cuando se exige tiempo de circulación extracorpórea prolongado o cuando se emplea la circulación asistida como auxilio en el tratamiento del síndrome de bajo débito cardíaco.

Se empleó en el presente estudio la circulación venovenosa como tipo de circulación extracorpórea con la finalidad de mantener los pulmones como filtro natural, facilitando el estudio del fenómeno microembólico, a ejemplo de Schramd y col. (1939) (29), Allardyce y col. (1966) (30) y Zotti y col. (1966) (31). Para evitar atelectasias los pulmones fueron insuflados periódicamente durante la perfusión.

En el presente estudio el promedio de hemólisis, evaluado en función del tenor de hemoglobina libre del plasma con el oxigenador de burbujas de columna variable, fue de 52,62 mg % en la primera hora, y de 256,46 mg % después de 5 horas. En una hora de perfusión, los resultados obtenidos se aproximaron bastante a los que fueron encontrados por Gomes (1971) (32), que estudió el mismo tipo de oxigenador. A partir del comienzo de la segunda hora de perfusión, la hemólisis aumentó en promedio poco menos de 1 mg/min. Con el oxigenador de membranas, la hemólisis fue sensiblemente menor: 13,69 mg % en la primera hora, y de 49,99 mg % después de 5 horas de perfusión.

La densidad óptica del plasma en los casos estudiados con el oxigenador de membranas, fue semejante a la encontrada por Laude y col. (1969) (33). No hubo, prácticamente alteración de la turbidimetría de comienzo al fin al de la perfusión. Sin embargo con el oxigenador de burbujas la alteración observada fue mucho más intensa, aunque menor que la observada por Lee y col. (1961) (25), tal vez porque ellos hicieron la determinación "in vitro", lo que excluye la acción de elementos protectores del organismo contra la hemólisis y desnaturalización de las proteínas. Además de eso, las alteraciones del hematócrito en el transcurso de la perfusión puede interferir en la turbidimetría, consecutiva a la hemodilución resultante de la administración de suero glucosado para hidratación.

Con el oxigenador de membranas la oxigenación final fue prácticamente igual a la del comienzo; luego de la perfusión con oxigenador de burbujas se observa disminución de la saturación sanguínea. Probablemente este hecho tenga su explicación en las diferencias observadas en el estudio histológico de los pulmones.

El estado ácido-base de la sangre en los dos grupos de animales permaneció sin alteraciones significativas.

El estudio histológico de los pulmones de los animales perfundidos con oxigenador de burbujas reveló la presencia de gran cantidad de material lipídico obstruyendo la luz de los vasos, fagocitado por histiocitos, demostrando claramente que el papel de la interfase gas-sangre es de gran importancia en la liberación de lipoproteínas plasmáticas, confirmando trabajos de Owens y col. (1960) (34) y de Lee y col. (1961A) (25). Las ventajas de la interposición de membrana entre la sangre y el oxígeno se torna evidente al verificarse que en el grupo perfundido con el oxigenador de membranas los pulmones no presenta esas alteraciones.

En algunos casos en que se observó menor cantidad de depósitos lipídicos se verificó edema de la pared alveolar y atelectasia, probablemente debido a la isquemia resultante de la obstrucción vascular por émbolos grasos. Además de eso se observó que algunos vasos se presentan completamente llenos de hematíes, dando idea de aglutinación intravascular. No se puede afirmar tal hecho

a pesar de haber sido evidenciado por Tanaka y col. (1965) (35) en estudio con eritrocitos marcados.

La ultramicroscopia evidenció intensa vacuolización de Pneumocito II en todos los casos en que fue usado oxigenador de burbujas y ninguna alteración en el grupo perfundido con oxigenador de membranas. La perfusión de las inclusiones citoplasmáticas de tales células es perjudicial, pues se admite que estas inclusiones son muy importantes en el almacenamiento y distribución de la sustancia surfactante, conforme trabajo de Schnya y col. (1972) (36). Resultados que confirman este hecho fueron observados por Asada y Yamaguchi (1971) (5), al estudiar alteraciones ultramicroscópicas pulmonares en el hombre luego de circulación extracorpórea.

La repercusión funcional de la lesión pulmonar encontrada en este estudio, conforme ya fue señalado, puede ser evidenciado por la disminución del PO_2 , verificada luego de la circulación extracorpórea en los perros perfundidos con oxigenador de burbujas.

A pesar de la demostración de la embolia lipídica en el presente estudio histológico, no se puede excluir la existencia de otros agentes como causa determinante del fenómeno de microembolia, así como también de otras alteraciones orgánicas que pueden ocurrir durante la circulación extracorpórea prolongada.

Entre tanto, es lícito admitir que la embolia lipídica representa un papel importante en la determinación de lesiones orgánicas, y que la interposición de una membrana entre el gas y la sangre con toda probabilidad evita tales fenómenos, tornando la circulación extracorpórea más benigna.

En síntesis, dos hallazgos son evidentes en el presente estudio: la ocurrencia de desnaturalización de proteínas y la embolia lipídica pulmonar.

La utilización de filtros especiales, preconizada por algunos autores (Swank, (1961), (22); Ashmore y col. (1972) (24), y tan divulgada últimamente, sirve para aminorar parte de los fenómenos embólicos, pues los microémbolos son muchas veces menores que los poros de esos filtros artificiales, cuyas dimensiones oscilan entre 20 y 30 micras. Por otro lado, los émbolos grasos mayores pueden

ser formados después de la circulación extracorpórea, por agregación de las partículas lipídicas menores circulantes en la sangre hemolisada.

SUMMARY

The authors studied 24 dogs submitted to partial extracorporeal circulation for five hours. The animals were divided in two groups of 12 dogs each. In group I a bubble oxygenator was employed. In group II a membrane oxygenator (Pierce - Lung, C. E.) was used. Laboratorial studies were performed during extracorporeal circulation, complemented by a lung histology after its use. Both types of oxygenators were able to furnish adequate oxygenation to the blood, with the bubble oxygenator the hemolysis was five times greater than with the membrane oxygenator. The experience with the former showed a significant denaturation of plasma proteins while this did not occur with the latter (membrane oxygenator). The dogs submitted to bypass with a bubble oxygenator presented deposit of a lipid material, hemorrhage, atelectasis in the lungs and vacuolization of the pneumocytes II. The authors discuss the causes for the differences observed in the two groups.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller, J. A.; Fonkalrud, E. W.; Latta, H. L.; Maloney, J. V. Jr.: Fat embolism associated with extracorporeal circulation and blood transfusion. *Surgery*, 51: 448, 1962.
2. Osborn, J. J.; Popper, R. W.; Kerth, W. J.; Gerbode, F.: Respiratory insufficiency following open heart surgery. *Ann. Surg.*, 156: 638, 1962.
3. Caguin, F.; Carter, M. G.: Fat embolization with cardiotomy with the use of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 46: 665, 1963.
4. Cooper, T.; Jelliney, M.; Willman, V. L.; Schweiss, J. F.; Hanlon, C. R.: Plasma histamine during cardiopulmonary bypass in man. *Arch. Surg.*, 86: 138, 1963.
5. Asada, S.; Yamaguchi, M.: Fine structural change in the lung following cardio-pulmonary bypass. *Chest.*, 59: 478, 1971.
6. Reploge, R. L.; Levy, M.; De Wall, R. A.; Lillehei, R. C.: Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 44: 638, 1962.
7. Hollenberg, M.; Pruett, R.; Thal, A.: Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 45: 402, 1963.
8. Veith, F. J.; Hagstrom, J. W. C.; Panossian, A.; Nehlsen, S. L.; Wilson, J. W.: Pulmonary microcirculatory response to shock, transfusion and pump-oxygenator procedures: A unified mechanism underlying pulmonary damage. *Surgery*, 64: 95, 1968.

9. Wiliwerth, B. M.; Crawford, F. A.; Yong, W. G. Jr.; Sealy, W. C.: The role of functional damage on the development of pulmonary lesions during hemorrhagic shock. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54: 658, 1967.
10. Eaton, R. M.: Pulmonary edema: experimental observation on dogs following acute peripheral blood loss. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 16: 668, 1947.
11. Litwark, R. S.; Sionim, R.; Wisoff, G.; Gadboys, H. L.: Homologous blood syndrome during extracorporeal circulation in man. *New Engl. J. Med.*, 268: 1377, 1963.
12. Neville, W. E.; Kontakis, A.; Gavin, T.; Clowes, G. H. A. Jr.: Postperfusion pulmonary vasculitis. *Arch. Surg.*, 86: 140, 1963.
13. Austen, P.; Howry, D. H.: Ultrasound as a method to detect bubbles or particulate matter in the arterial line during cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.*, 5: 283, 1965.
14. Spencer, M. P.; Lawrence, G. H.: The use of ultrasonics in the determination of artificial aeroembolism during open heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 8: 489, 1969.
15. Kessler, J. B. A.; Patterson, R. H.: The production of microemboli by various blood oxygenators. *Ann. Thorac. Surg.*, 9: 93, 1970.
16. Gianelli, S. Jr.; Molthan, M. F.; Best, R. J.; Dull, J. A.; Kirby, C. K.: The effects produced by various types of pumps-oxygenators during two-hour partial infusion in dogs. *J. Thorac. Surg.*, 34: 563, 1957.
17. Cassie, A. G.; Riddell, A. G.; Yates, P. O.: Hazard of antifoam emboli from a bubble oxygenator. *Thorax.*, 15: 22, 1960.
18. Gupta, S.; Daudapat, R.; Maitra, T. K.: Effects of silicone antifoam in the pulmonary vasculature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 63: 714, 1972.
19. Owens, G.; Adams, J. E.; McElhannon, F. M.; Youngblood, R. W.: Experimental alterations of certain colloidal properties of blood during cardiopulmonary bypass. *J. Appl. Physiol.*, 14: 999, 1959.
20. Lindset, E.: Fat embolization with cardiopathy with the use of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 46: 671, 1963.
21. Lemos, P. C. P.; Marcial, M. B.; Kawabe, L.; Behmer, O. A.; Verginelli, G.; Zerbini, E. J.: Uso de filtro descartável em circulação extracorpórea. *Arq. Bras. Cardiol.*, 27: 265-270, 1974.
22. Swank, R. L.: Alteration of blood on storage: measurement of adhesiveness of "Aging" platelets and leucocytes and their removal by filtration. *New Engl. J. Med.*, 265: 278, 1961.
23. Swank, R. L.; Roth, J. G.; Jansen, J.: Screen filtration pressure method and adhesiveness and aggregation of blood cells. *J. Appl. Physiol.*, 19: 340, 1964.
24. Ashmore, P. G.; Swank, R. L.; Gallery, R.; Ambrose, P.; Prichard, K. H.: Effect of dacron wool filtration on the microembolic phenomenon in extra-corporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 63: 240, 1972.
25. Lee, W. H. Jr.; Krumhaar, D.; Derby, G.; Sachs, D.; Lawrence, S. H.; Clowes, G. H. A. Jr.; Maloney, J. V. Jr.: Comparison of the effects of membrane and nonmembrane oxygenator on the biochemical and biophysical characteristics of blood. *Surg. Forum*, 12: 200, 1961A.
26. Huber, G. L.; Edmunds, L. H. Jr.: Pulmonary artery occlusion. II. Morphologic studies. *J. Appl. Physiol.*, 22: 1002, 1967.
27. Takaoka, K.: Aespirador automático de Takaoka. *Rev. Bras. Anest.*, 14: 380, 1964.
28. Scheffe, H.: A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika*, 40: 87, 1953.
29. Schramel, R. J.; Schmidt, F.; Davis, F.; Palmisano, D.; Creech, O. Jr.: Pulmonary lesion produced by prolonged partial perfusion. *Surgery*, 54: 224, 1963.
30. Allardyce, D. B.; Yoshida, S. H. and Ashmore, P. G.: The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52: 706, 1966.
31. Zotti, E. F.; Ikeda, S.; Lesage, A. M.; Sealy, W. C. and Yong, W. G. Jr.: Prolonged veno-venous perfusion with a membrane oxygenator for respiratory failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 383, 1966.
32. Gomes, O. M.: Oxigenador de bolhas de coluna variável. *Tee dout. Fac. Med. Univ. S. Paulo. São Paulo*, 1971.
33. Lande, A. J.; Parker, B.; Lillehei, C. W.: Veno-arterial support with a new membrane pump-oxygenator. *Biomed. Sci. Instrum.*, 5: 79, 1969.
34. Owens, G.; Adams, J. E.; Scott, H. W. Jr.: Embolic fat a measure of adequacy of various oxygenator. *J. Appl. Physiol.*, 15: 999, 1960.
35. Tanaka, T.; Bennett, L. R.; Sherman, P. H.; Brown, G. E.; Maloney, J. V. Jr.: Experimental techniques for the prevention of sludging of erythrocytes in extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 49: 275, 1965.
36. Sobonya, R. E.; Kleinerman, J.; Primiano, F.; Chester, E. H.: Pulmonary changes in cardiopulmonary bypass; short-term effects on granular pneumocytes. *Chest*, 154: 61, 1972.