

Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen^{1,2},
Thiago Gomes Romano^{3,4}, Rogerio Zigaib^{1,5},
Pedro Vitale Mendes^{1,3}, Livia Maria Garcia
Melro^{1,6}, Marcelo Park¹

Oferta de oxigênio, remoção de dióxido de carbono, transferência de energia aos pulmões e comportamento da hipertensão pulmonar durante o suporte com oxigenação por membrana extracorpórea: um modelo matemático

Oxygen delivery, carbon dioxide removal, energy transfer to lungs and pulmonary hypertension behavior during venous-venous extracorporeal membrane oxygenation support: a mathematical modeling approach

1. Unidade de Terapia Intensiva, Disciplina de Emergências Clínicas; Departamento de Clínica Médica; Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital da Luz - São Paulo (SP), Brasil.

3. Unidade de Terapia Intensiva Oncológica, Hospital São Luiz Rede D'Or - São Paulo (SP), Brasil.

4. Departamento de Nefrologia, Faculdade de Medicina do ABC - Santo André (SP), Brasil.

5. Unidade de Terapia Intensiva, AC Camargo Cancer Center - São Paulo (SP), Brasil.

6. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital TotalCor - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever a transferência de energia do ventilador mecânico para os pulmões; o acoplamento entre a transferência de oxigênio por oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (ECMO-VV) e o consumo de oxigênio do paciente; a remoção de dióxido de carbono com ECMO; e o efeito potencial da oxigenação venosa sistêmica na pressão arterial pulmonar.

Métodos: Modelo matemático com cenários hipotéticos e utilização de simulações matemáticas por computador.

Resultados: A transição de ventilação protetora para ventilação ultraprotetora em um paciente com síndrome da angústia respiratória aguda grave e complacência respiratória estática de 20 mL/cmH₂O reduziu a transferência de energia do ventilador para os pulmões de 35,3 para 2,6 joules por minuto. Em um paciente hipotético, hiperdinâmico e ligeiramente anêmico com consumo de oxigênio de 200 mL/minuto, é possível atingir saturação arterial de oxigênio de 80%, ao mesmo tempo em que se mantém o equilíbrio entre a transferência de

oxigênio pela ECMO e o consumo de oxigênio do paciente. O dióxido de carbono é facilmente removido e a pressão parcial de dióxido de carbono normal é facilmente obtida. A oxigenação do sangue venoso, por meio do circuito da ECMO, pode direcionar o estímulo da pressão parcial de oxigênio na vasoconstrição pulmonar por hipóxia para valores normais.

Conclusão: A ventilação ultraprotetora reduz amplamente a transferência de energia do ventilador para os pulmões. A hipoxemia grave no suporte com ECMO-VV pode ocorrer, a despeito do acoplamento entre a transferência de oxigênio, por meio da ECMO, e o consumo de oxigênio do paciente. A faixa normal de pressão parcial de dióxido de carbono é fácil de atingir. O suporte com ECMO-VV potencialmente alivia a vasoconstrição pulmonar hipóxica.

Descritores: Insuficiência respiratória; Síndrome da angústia respiratória aguda; Ventilação mecânica; Oxigenação por membrana extracorpórea; Unidade de terapia intensiva; Modelo matemático

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 4 de julho de 2018
Aceito em 15 de setembro de 2018

Autor correspondente:

Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen
Hospital das Clínicas

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 6º andar, sala 6.040

CEP: 05403-000 - São Paulo (SP)

E-mail: brunobesen@yahoo.com.br

Editor responsável: Fernando Godinho Zampieri

DOI: 10.5935/0103-507X.20190018

INTRODUÇÃO

A oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (ECMO-VV) tem sido utilizada com sucesso no resgate de pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) com hipoxemia grave refratária às manobras de

primeira linha.⁽¹⁻⁴⁾ Do ponto de vista mecânico, o suporte respiratório por ECMO permite a ventilação ultraprotetora,⁽⁵⁻⁷⁾ de modo a prevenir lesão pulmonar não intencional associada ao ventilador,⁽⁸⁾ assim como suas consequências sistêmicas.⁽⁹⁾

No início do suporte com ECMO-VV, a ventilação ultraprotetora leva a uma redução da pressão média nas vias aéreas, enquanto o circuito de ECMO desencadeia uma reação inflamatória sistêmica.⁽¹⁰⁾ Estes dois fenômenos resultam em uma dramática diminuição da função dos pulmões nativos, situação que se expressa clinicamente por um tórax calmo, hipoxemia grave e piora dos infiltrados pulmonares (fenômeno de *white-out*).⁽¹¹⁾ Notavelmente, a limitada área de superfície dos oxigenadores (1,2 - 1,8m²) é suficiente para a descarboxilação eficiente do sangue;⁽¹²⁻¹⁵⁾ contudo, a capacidade de oxigenação da ECMO não é tão eficiente.

A função reduzida do pulmão nativo, associada com a limitada capacidade de oxigenação da ECMO, geralmente resulta em pulmões bem protegidos do ventilador mecânico, com valores de pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) do paciente próximos ao normal e uma saturação arterial de oxigênio (SatO₂) baixa, em níveis de 70%.^(6,16) Apesar da hipoxemia, os pacientes que recebem suporte com ECMO-VV tem apresentado desfechos favoráveis,^(6,17,18) embora o conceito de hipoxemia permissiva ainda seja uma questão debatida.

Nosso objetivo primário neste manuscrito é descrever, do ponto de vista matemático, este cenário por meio da análise da transferência de energia do ventilador para os pulmões, durante a ventilação protetora e ultraprotetora; do acoplamento entre a transferência de oxigênio pela ECMO e o consumo de oxigênio do paciente (apesar da hipoxemia); da eficiência da descarboxilação do sangue pelo oxigenador; e do potencial da ECMO-VV para minimizar o aumento secundário à hipoxemia da pressão arterial pulmonar.

MÉTODOS

Quatro dimensões relativas à fisiologia de pacientes com insuficiência respiratória grave em uso de suporte respiratório extracorpóreo foram consideradas neste estudo: (1) a transferência de energia do ventilador para os pulmões durante a ventilação de pulmões normais, protetora e ultraprotetora, por meio da mensuração do *mechanical power* (energia expressa em joules/minuto); (2) o fornecimento sistêmico de oxigênio durante oxigenação arterial muito baixa; (3) a remoção de dióxido de carbono; (4) a pressão parcial de oxigênio resultante, como determinante de estímulo para vasoconstrição pulmonar (estímulo-PO₂).

Considerando-se a complexidade dos princípios da modelagem matemática, estes são apresentados no material suplementar, incluindo fórmulas, termos matemáticos utilizados para cada dimensão e as interações do modelo (Figura 1S - 20S - Material suplementar). Para a construção deste modelo, utilizamos um raciocínio fisiológico, com base em fórmulas padrão para *mechanical power*, conteúdo de oxigênio no sangue e conteúdo sanguíneo de dióxido de carbono. A figura 2S (Material suplementar) demonstra os fluxos sanguíneos e os conteúdos de oxigênio e dióxido de carbono no sangue, utilizados para realizar as simulações. Para avaliar a coerência do modelo e sua estabilidade, realizaram-se algumas simulações (Figuras 8S - 14S, 16S - 20S - Material suplementar).

Após considerar a adequação do modelo para simulações, escolhemos um cenário clínico prototípico de uma paciente com SARA grave. Primeiramente, consideramos uma mulher de 36 anos de idade com hipoxemia grave devido à pneumonia por influenza A H1N1. Durante o segundo dia de ventilação mecânica, a paciente apresentou pressão parcial de oxigênio (PaO₂) de 36mmHg, saturação de oxigênio (SatO₂) de 64%, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) de 62mmHg e pH de 7,24, apesar da manutenção em posição prona e das manobras de recrutamento alveolar. Aplicou-se ventilação mecânica protetora (pressão expiratória final positiva - PEEP - de 18cmH₂O; fração inspirada de oxigênio - FiO₂ - de 1; tempo inspiratório - T_{insp} - de 0,6 segundos; inspiração/expiração - I:E - de 1:2; e volume corrente - VC - de 6mL/kg de peso corpóreo ideal - 360mL -, resultando em pressão de platô - P_{plat} - de 38cmH₂O, com complacência respiratória estática - C_{st} = 18mL/cmH₂O) com frequência respiratória de 35bpm. Considerando-se este cenário, a paciente foi submetida ao suporte por ECMO-VV.

Após os primeiros ajustes da ECMO, a paciente tinha fluxo sanguíneo na ECMO de 4.900mL/minuto e um fluxo de gás de 3L/minuto (FiO₂ = 1), com uso de heparina. A ventilação mecânica foi modificada para ventilação ultraprotetora com uso do modo controle de pressão (PVC) com PEEP de 14cmH₂O, pressão de distensão de 10cmH₂O e T_{insp} de 1 segundo, resultando em VC de 14mL (C_{st} = 14mL/cmH₂O), frequência respiratória de 10bpm, e FiO₂ de 0,3. A análise de gases arteriais (AGA) revela pH de 7,38, PaO₂ de 52mmHg, PaCO₂ de 35mmHg e SatO₂ de 84%. O débito cardíaco é de 10L/minuto e a hemoglobina, de 10g/dL.

Todos os modelos matemáticos e simulações foram realizados com linguagem C e utilização de programa fonte R de uso gratuito.⁽¹⁹⁾

RESULTADOS

Os resultados da modelagem matemática são apresentados segundo a dimensão analisada.

Transferência de energia do ventilador para os pulmões

A figura 1 apresenta a transferência de energia do ventilador para os pulmões antes da instalação da ECMO durante ventilação protetora, que chegou a 35,3 joules/minuto. Em contraste, após iniciada, a ventilação ultraprotetora atingiu valores que chegaram a 2,6 joules/minuto, comparáveis ao de um paciente saudável com pulmões normais submetido a ventilação intraoperatória padrão (5,2 joules/minuto). A resistência das vias aéreas (R_{va}) para o cálculo foi de 10cmH₂O/L/segundo.

O aumento da PEEP e da frequência respiratória levou a um aumento linear no *mechanical power* (Figuras 21S e 22S - Material suplementar). Aumentos na pressão de distensão também levaram a um aumento quase linear no *mechanical power* (Figura 23S - Material suplementar). O efeito do aumento da proporção de tempo inspiratório para expiratório (I:E) no *mechanical power* foi pequeno, exceto quando o tempo inspiratório foi superior a 4 segundos (Figura 24S - Material suplementar). O efeito da pressão de distensão no *mechanical power* teve fraca associação com aumentos nos níveis de PEEP, porém teve associação mais importante com o aumento da frequência respiratória (Figura 25S - Material suplementar). A Figura 26S (Material suplementar) mostra o potencial efeito da ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas (*airway pressure release ventilation* - APRV) no *mechanical power* para os pulmões, a qual aumenta os níveis médios de pressão nas vias aéreas ao mesmo tempo em que mantém a transferência de energia para os pulmões em valores baixos.

Oxigenação arterial e quantidade total de transferência de oxigênio

A figura 2 demonstra que o aumento do fluxo sanguíneo para a ECMO levou a uma melhor oxigenação arterial e quantidade total de oxigênio transferido. Nesta figura, considerou-se um *shunt* pulmonar de 95%. A paciente prototípica foi representada como tendo VO₂ de 200mL/minuto (Figura 2 - Painel A), o que levou, apesar dos baixos níveis de saturação de oxigênio, a um suprimento adequado de oxigênio para as necessidades da paciente.

Para um dado paciente com elevado débito cardíaco (10L/minuto), nível mais alto de hemoglobina (10g/dL em comparação a 7g/dL) levaria a maior SatO₂ (Figuras

27S e 28S - Material suplementar). Mais ainda, valores mais altos de hemoglobina (14g/dL) não pareceram proporcionar aumento significativo na oxigenação. Com débito cardíaco baixo (5,5L/minuto), mesmo para um paciente hipotético com níveis baixos de hemoglobina (7g/dL), uma razoável saturação de oxigênio pode ser obtida, pelo aumento do fluxo sanguíneo para a ECMO, embora um nível mais alto de hemoglobina também levasse a uma melhor SatO₂ neste contexto (Figura 29S - Material suplementar). No contexto de uma fração de *shunt* de 100% e débito cardíaco alto, foi difícil atingir SatO₂ razoável com valores baixos de hemoglobina (Figura 30S - Material suplementar).

Dióxido de carbono arterial e quantidade total de transferência de dióxido de carbono

A figura 3 mostra os efeitos do aumento do suporte com ECMO, seja por meio de aumento do fluxo sanguíneo ou do aumento do fluxo de gás, na diminuição da pressão parcial arterial de dióxido de carbono. Nossa paciente foi representada como tendo VCO₂ de cerca de 160mL/minuto. Débitos cardíacos mais elevados não levaram à piora da transferência de dióxido de carbono enquanto níveis de hemoglobina mais baixos podem levar a uma pequena redução na transferência de dióxido de carbono (Figura 31S - Material suplementar).

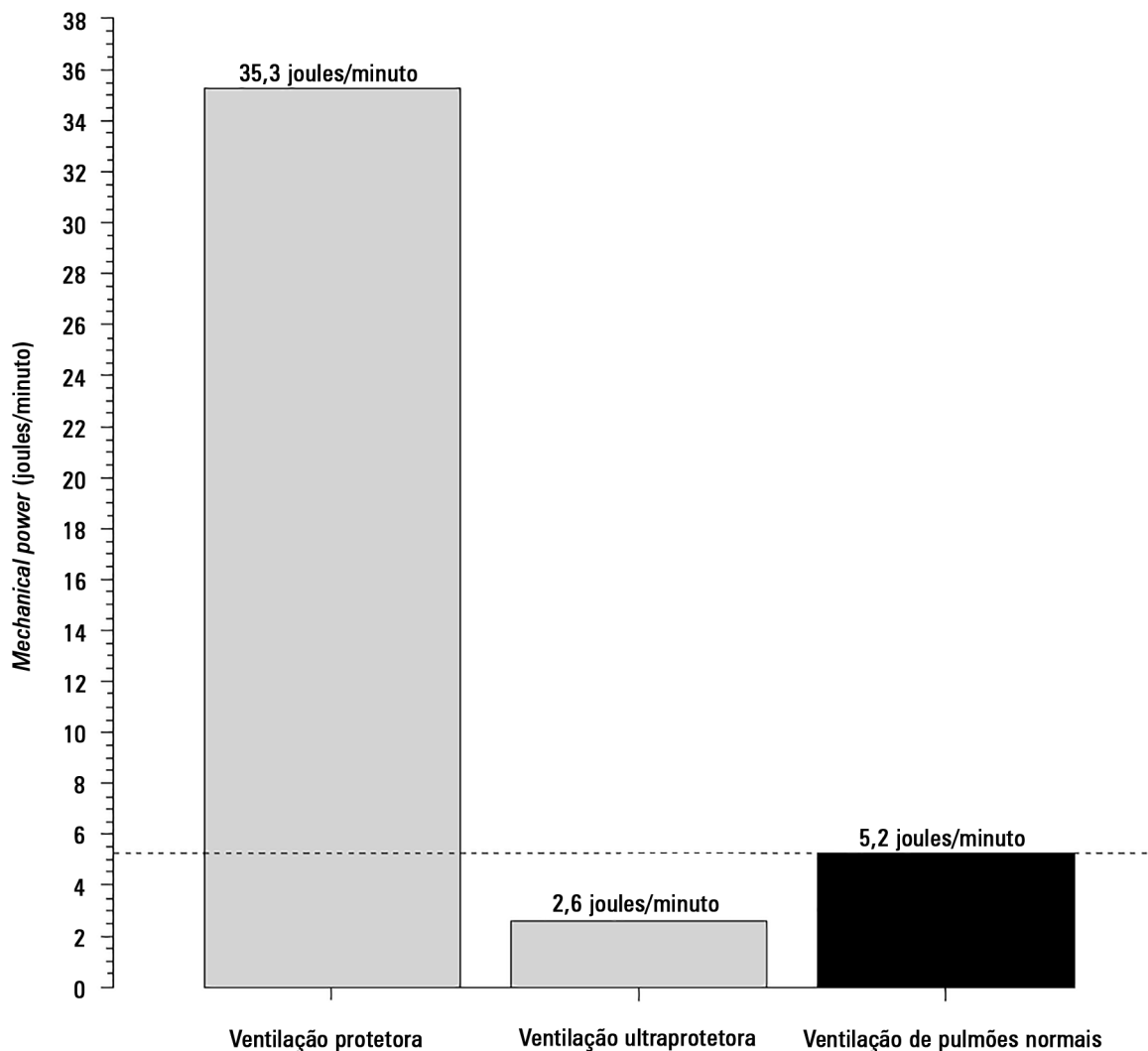
Pressão parcial de oxigênio responsável pela inibição da vasoconstrição pulmonar ($P_{stimulus} O_2$)

A figura 4 demonstra o efeito do suporte com ECMO na $P_{stimulus} O_2$. Colocar a paciente em ECMO poderia inicialmente aumentar a vasoconstrição por hipóxia, mas isto poderia ser corrigido pelo aumento dos níveis de pressão parcial de oxigênio venoso misto (PvO₂) via ECMO. Entretanto, se a fração de *shunt* aumentar excessivamente (Figura 4 - círculos vazios), é possível não ser capaz de liberar o efeito de vasoconstrição hipóxica na circulação pulmonar.

A figura 32S (Material suplementar) demonstra o efeito mais deletério de frações progressivamente maiores de *shunt* na $P_{stimulus} O_2$ quando se comparou com níveis mais baixos de PvO₂, segundo os níveis de FiO₂.

DISCUSSÃO

Este modelo matemático com base em um caso hipotético demonstra que a ventilação ultraprotetora reduz substancialmente a transferência de energia do ventilador para os pulmões, e há um preço por este repouso pulmonar inicial: hipercapnia e hipoxemia. A PaCO₂ é facilmente



	Ventilação protetora	Ventilação ultraprotetora	Ventilação de pulmões normais
Cenário clínico	SARA	SARA	Anestesia geral
C_{st} (mL/cmH ₂ O)	18	14	100
R_{va} (cmH ₂ O/L/s)	10	10	6
Volume corrente (mL)	360	14	480
Frequência respiratória (BPM)	35	10	14
PEEP (cmH ₂ O)	18	14	5
I:E	1:2	1:2	1:2

Figura 1 - *Mechanical power* que expressa a carga de energia por minuto transferida do ventilador mecânico para os pulmões. O cenário clínico de uma paciente com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda é descrito no texto. Ventilação de pulmões normais expressa o *mechanical power* em paciente saudável submetido à anestesia geral para cirurgia eletiva. SARA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; C_{st} - complacência respiratória estática; R_{va} - resistência das vias aéreas; PEEP - pressão positiva expiratória final; I:E - inspiração/expiração.

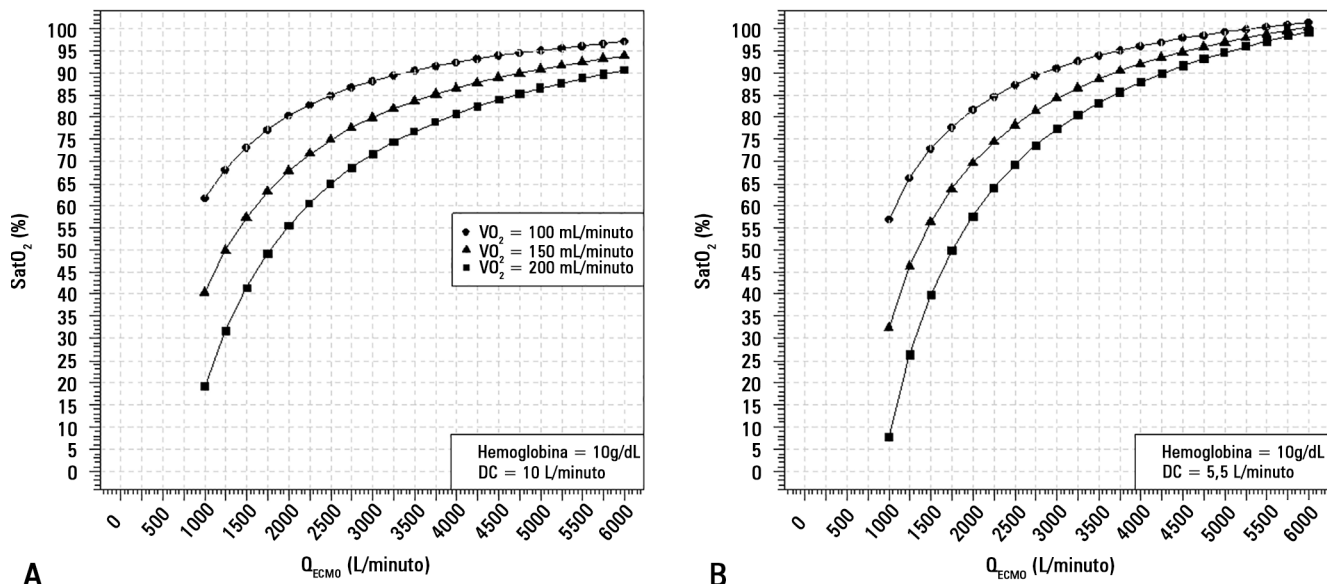


Figura 2 - Saturação arterial de oxigênio com aumento do fluxo sanguíneo na membrana extracorpórea, para diferentes níveis de consumo de oxigênio e fração de *shunt* fixada em 95%. (A) Relação com débito cardíaco de 10L/minuto; (B) Relação com débito cardíaco de 5,5L/minuto. SatO₂ - saturação arterial de oxigênio; VO₂ - consumo de oxigênio; DC - débito cardíaco; Q_{ECMO} - fluxo sanguíneo na membrana extracorpórea.

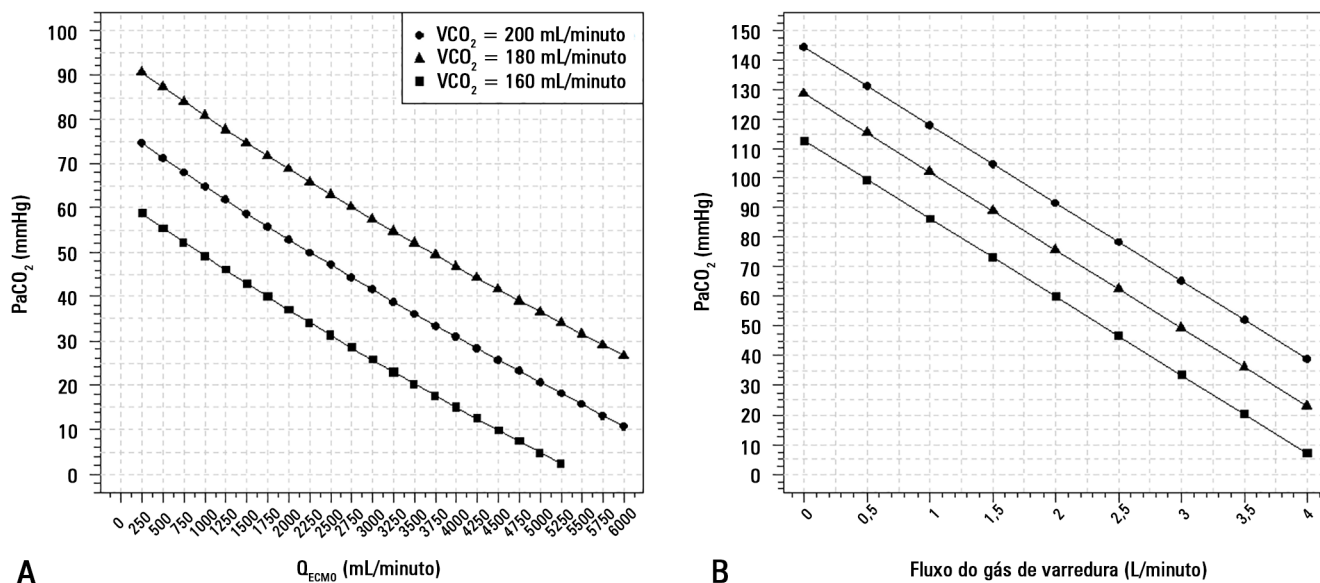


Figura 3 - Variação da pressão parcial de dióxido de carbono com aumento do fluxo sanguíneo na membrana extracorpórea com fluxo do gás de varredura fixado em 3,5L/minuto (A), e fluxo de gás de varredura com fluxo sanguíneo na membrana extracorpórea de 3.500mL/minuto (B) para três níveis diferentes de produção de dióxido de carbono. PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono; VCO₂ - produção de dióxido de carbono; Q_{ECMO} - fluxo sanguíneo para a membrana extracorpórea.

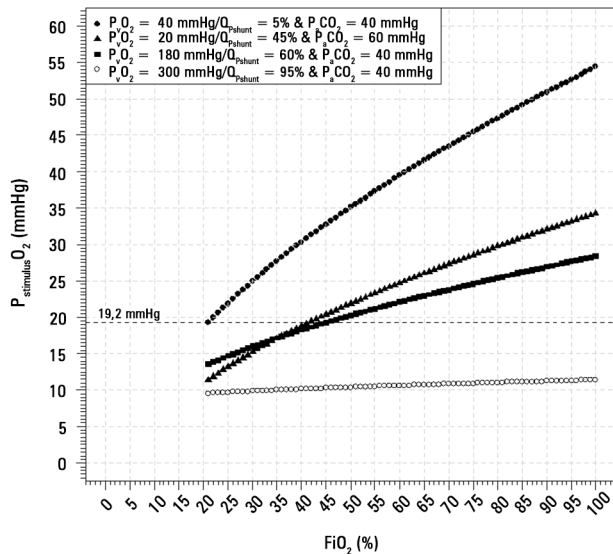


Figura 4 - Pressão parcial de oxigênio responsável pela inibição da vasoconstrição pulmonar por hipóxia em quatro diferentes condições clínicas. A linha pontilhada no nível de 19,2mmHg de $P_{\text{stimulus O}_2}$ representa a pressão parcial durante a respiração de uma pessoa saudável. As demais situações clínicas reproduzem ventilação mecânica em paciente com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda grave e hipercapnia, fração de *shunt* pulmonar de 45% e pressão parcial de oxigênio venoso de 20mmHg (triângulo preenchido); os quadrados preenchidos representam o mesmo paciente após início da oxigenação por membrana extracorpórea, quando o *shunt* pulmonar é aumentado para 60% (fenômeno de branqueamento) e a pressão parcial de oxigênio venoso é aumentada para 180mmHg; os círculos vazios representam o mesmo paciente com *shunt* pulmonar de 95% e pressão parcial de oxigênio venoso de 300mmHg. P_{vO_2} - pressão parcial de oxigênio venoso; Q_{pulmonar} - fração de *shunt* pulmonar; $P_{\text{stimulus O}_2}$ - pressão parcial de oxigênio responsável pela inibição da vasoconstrição pulmonar; P_{aCO_2} - pressão parcial de dióxido de carbono; FiO_2 - fração inspirada de oxigênio.

compensada por meio de suporte por ECMO-VV. A oxigenação, contudo, pode atingir níveis criticamente baixos, que, entretanto, são adequados para atender o consumo de oxigênio da paciente. A oxigenação arterial obtida por meio de suporte por ECMO-VV potencialmente normaliza o gatilho de oxigenação para a vasoconstrição hipóxica pulmonar e a hipertensão arterial pulmonar, embora permitir que a paciente atinja frações de *shunt* muito elevadas possa comprometer o efeito da ECMO na vasoconstrição hipóxica pulmonar. Embora os achados deste modelo matemático não sejam inteiramente novos, a descrição combinada destas modificações fisiológicas pode ajudar os médicos nas tomadas de decisão junto ao leito, com relação a transfusão, regulagens do ventilador, regulagens da ECMO e configuração inicial da ECMO, em razão da falta de dados referentes a pacientes tratados com ECMO que pudessem dar suporte a estas decisões.

A lesão pulmonar associada ao ventilador depende da distensão mecânica do sistema respiratório, que resulta em estiramento pulmonar.⁽⁸⁾ Esta deformação mecânica dos pulmões, por sua vez, depende da transferência de energia do ventilador mecânico para os pulmões, que pode ser calculada com precisão por meio do *mechanical power*.⁽²⁰⁾ A transferência de energia dinâmica, isto é, a energia transferida a cada ciclo respiratório, é o principal fator responsável pela lesão parenquimatosa pulmonar,^(21,22) e o repouso pulmonar com aplicação de alguma PEEP se associa com menos lesão pulmonar.⁽²¹⁾ A redução do *mechanical power* demonstrada neste modelo é potencialmente um dos mecanismos de melhora dos desfechos de pacientes submetidos à ventilação ultraprotetora durante suporte respiratório por ECMO.^(23,24) Esta grande redução do *mechanical power* encoraja a prática de ventilação ultraprotetora no início do suporte com ECMO. Assim como a ventilação protetora padrão, após 12 - 72 horas de ventilação ultraprotetora a manutenção desta estratégia não é necessariamente benéfica^(25,26) e pode levar à sedação profunda desnecessária e/ou a um deletério bloqueio neuromuscular prolongado.

Em avaliações de longo prazo, a hipoxemia grave se associa com maior ocorrência de déficits neurocognitivos,^(27,28) apesar da falta de associação entre hipoxemia e mortalidade em pacientes adultos com SARA.⁽²⁹⁾ Durante as primeiras horas de suporte com ECMO-VV, é comum a ocorrência de hipoxemia,^(6,16) entretanto, esta não é associada com déficits neurocognitivos.⁽¹⁸⁾ Pode-se supor que a hipoxemia sem acidose respiratória concomitante, assim como a redução das necessidades de sedação, pode contribuir para achados neurocognitivos divergentes.^(6,30) Quanto mais elevado o nível de hemoglobina, maior o suprimento de oxigênio.⁽³¹⁾ Logo, muitos grupos utilizam níveis de hemoglobina de pelo menos 10g/dL⁽⁶⁾ e até 14g/dL.^(1,5) De fato, nosso modelo demonstra que níveis mais elevados de hemoglobina levam à maior saturação arterial de oxigênio (conteúdos mais elevados de oxigênio) para um mesmo consumo de oxigênio. Contudo, níveis baixos de hemoglobina permitem o acoplamento entre a transferência de oxigênio pela ECMO e o consumo de oxigênio pelo paciente em níveis mais baixos de saturação de oxigênio. Logo, hipoxemia grave durante o suporte com ECMO-VV não necessariamente equivale a um desacoplamento entre o fornecimento e o consumo de oxigênio, e outros fatores, como a normalização do nível de lactato e acidose metabólica, devem ajudar o médico intensivista a

interpretar o quadro clínico de hipoxemia grave.⁽¹⁸⁾ Outra questão que leva à baixa oxigenação pode ser um elevado débito cardíaco, como já descrito, devido ao fato de que uma alta proporção do fluxo sanguíneo na cava contorna o dispositivo extracorpóreo.⁽¹⁶⁾ Nesta situação, valores mais baixos de hemoglobina podem reduzir ainda mais a transferência de oxigênio para o paciente.

Por fim, a ventilação mecânica protetora para o pulmão, que se associa com hipercapnia e hipoxemia concomitantes, pode levar a uma incidência de 51% de *cor pulmonale* agudo.⁽³²⁾ Neste contexto, a instabilidade hemodinâmica pode levar ao início da configuração de uma ECMO venoarterial. Entretanto, como a hipoxemia (tanto alveolar quanto venosa) pode ter papel importante na vasoconstricção pulmonar por hipoxemia e hipertensão pulmonar secundária, o grande retorno de oxigenação no sangue venoso da cava durante a ECMO-VV pode aliviar o *cor pulmonale*, tornando desnecessário o uso da configuração venoarterial. Na verdade, a redução da pressão pulmonar e a melhora da função ventricular direita após início da ECMO-VV são notórias nos pacientes com SARA.⁽³³⁾ Em nossos resultados, a elevação da P_vO_2 durante o suporte com ECMO-VV pode atingir $PO_{2stimulus}$ similar às condições fisiológicas.

O presente estudo apresenta diversas limitações. Primeiramente, foi delineado para auxiliar na compreensão da ECMO-VV à beira-do-leito, porém não deve ser cegamente utilizada para guiar o suporte, primariamente

porque, como modelo matemático, não considera muitos fatores fisiológicos não mensuráveis e indetectáveis. Em segundo lugar, muitas variáveis previsíveis podem não responder da forma que descrevemos após se considerarem temperatura, pH, P_aCO_2 ou outras variáveis fisiológicas. Em terceiro lugar, não há dados biológicos para confirmar nossos achados neste trabalho, embora muitos relatos na literatura tenham descrito os fenômenos que tentamos demonstrar com este modelo matemático.

CONCLUSÃO

O modelo aqui apresentado demonstra que o suporte com uso de oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa facilita a ventilação ultraprotetora, que se associa com uma substancial redução na transferência de energia do ventilador para os pulmões. A ventilação ultraprotetora durante os primeiros momentos de suporte com oxigenação por meio de membrana extracorpórea venovenosa pode associar-se com hipoxemia grave, embora seja mantido o equilíbrio entre a transferência de oxigênio pela oxigenação com membrana extracorpórea e o consumo de oxigênio pelo paciente. Apesar da hipoxemia grave, é facilmente atingida uma faixa normal de P_aCO_2 . A grande elevação da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso durante oxigenação com uso de membrana extracorpórea venovenosa tem o potencial de aliviar a vasoconstricção pulmonar por hipóxia, reduzindo a pressão pulmonar e aliviando o *cor pulmonale* agudo.

ABSTRACT

Objective: To describe (1) the energy transfer from the ventilator to the lungs, (2) the match between venous-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) oxygen transfer and patient oxygen consumption (VO_2), (3) carbon dioxide removal with ECMO, and (4) the potential effect of systemic venous oxygenation on pulmonary artery pressure.

Methods: Mathematical modeling approach with hypothetical scenarios using computer simulation.

Results: The transition from protective ventilation to ultraprotective ventilation in a patient with severe acute respiratory distress syndrome and a static respiratory compliance of 20mL/cm H_2O reduced the energy transfer from the ventilator to the lungs from 35.3 to 2.6 joules/minute. A hypothetical patient, hyperdynamic and slightly anemic with $VO_2 = 200$ mL/minute, can reach an arterial oxygen saturation of 80%, while

maintaining the match between the oxygen transfer by ECMO and the VO_2 of the patient. Carbon dioxide is easily removed, and normal $PaCO_2$ is easily reached. Venous blood oxygenation through the ECMO circuit may drive the PO_2 stimulus of pulmonary hypoxic vasoconstriction to normal values.

Conclusion: Ultraprotective ventilation largely reduces the energy transfer from the ventilator to the lungs. Severe hypoxemia on venous-venous-ECMO support may occur despite the matching between the oxygen transfer by ECMO and the VO_2 of the patient. The normal range of $PaCO_2$ is easy to reach. Venous-venous-ECMO support potentially relieves hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Keywords: Respiratory failure; Acute Respiratory Distress Syndrome; Mechanical ventilation; Extracorporeal membrane oxygenation; Intensive care unit; Mathematical model

REFERÊNCIAS

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63. Erratum in *Lancet*. 2009;374(9698):1330.
2. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
3. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L; REVA Research Network. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1) induced acute respiratory distress syndrome. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;187(3):276-85.
4. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68.
5. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997;112(3):759-64.
6. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1630-7.
7. Romano TG, Mendes PV, Park M, Costa EL. Extracorporeal respiratory support in adult patients. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):60-70.
8. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):556-65.
9. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54-61.
10. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016;20(1):387.
11. Khoshbin E, Dux AE, Killer H, Sosnowski AW, Firmin RK, Peek GJ. A comparison of radiographic signs of pulmonary inflammation during ECMO between silicon and poly-methyl pentene oxygenators. *Perfusion*. 2007;22(1):15-21.
12. Park M, Costa EL, Maciel AT, Silva DP, Friedrich N, Barbosa EV, et al. Determinants of oxygen and carbon dioxide transfer during extracorporeal membrane oxygenation in an experimental model of multiple organ dysfunction syndrome. *PLoS One*. 2013;8(1):e54954.
13. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):838-46.
14. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, White D, Pierce J, Iapichino G. The carbon dioxide membrane lung (CDML): a new concept. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1977;23:17-21.
15. Mendes PV, Park M, Maciel AT, E Silva DP, Friedrich N, Barbosa EV, et al. Kinetics of arterial carbon dioxide during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support in an apnoeic porcine model. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(1):1.
16. Nunes LB, Mendes PV, Hirota AS, Barbosa EV, Maciel AT, Schettino GP, Costa EL, Azevedo LC, Park M; ECMO Group. Severe hypoxemia during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: exploring the limits of extracorporeal respiratory support. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(3):173-8.
17. Lindén VB, Lidégran MK, Frisén G, Dahlgren P, Frenckner BP, Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):489-95.
18. Holzgraefe B, Andersson C, Kalzén H, von Bahr V, Mosskin M, Larsson EM, et al. Does permissive hypoxaemia during extracorporeal membrane oxygenation cause long-term neurological impairment?: A study in patients with H1N1-induced severe respiratory failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(2):98-103.
19. RC Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
20. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567-75.
21. Protti A, Votta E, Gattinoni L. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: dynamic or static? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(1):33-8.
22. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med*. 2013;41(4):1046-55.
23. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1372-7.
24. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, Combes A, Costa EL, Hodgson C, Lindskov C, Lubnow M, Lueck C, Michaels AJ, Paiva JA, Park M, Pesenti A, Pham T, Quintel M, Marco Ranieri V, Ried M, Roncon-Albuquerque R Jr, Slutsky AS, Takeda S, Terragni PP, Vejen M, Weber-Carstens S, Welte T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; ReVA Research Network and the PROVE Network Investigators. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1672-84.
25. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
26. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
27. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):50-6.

28. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307-15.
29. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525-32.
30. Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajjar FM, Costa EL, Azevedo LC, Park M; ECMO Group. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(12):1511-5.
31. Spinelli E, Bartlett RH. Relationship between hemoglobin concentration and extracorporeal blood flow as determinants of oxygen delivery during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a mathematical model. *ASAIO J.* 2014;60(6):688-93.
32. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1850-8.
33. Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J. Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):346-8.