

Marcelo Park^{1,2}, Pedro Vitale Mendes^{1,2}, Eduardo Leite Vieira Costa^{1,2}, Edzangela Vasconcelos Santos Barbosa², Adriana Sayuri Hirota², Luciano Cesar Pontes Azevedo^{1,2}

1. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Os autores receberam uma doação de sistemas PLS da *Maquet Cardiopulmonary* do Brasil para realizar a experimentação e dar suporte a pacientes.

Submetido em 16 de novembro de 2015
Aceito em 6 de janeiro de 2016

Autor correspondente:

Marcelo Park
Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255,
6º Andar, Sala 6.040
CEP: 05403-010 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: marcelo.park@hc.fm.usp.br

Editor responsável: Felipe Dal Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20160006

Fatores associados à regulação da pressão parcial de oxigênio e da pressão parcial de gás carbônico durante suporte respiratório com oxigenação por membrana extracorpórea: dados de um modelo em suínos

Factors associated with blood oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure regulation during respiratory extracorporeal membrane oxygenation support: data from a swine model

RESUMO

Objetivo: Explorar os fatores associados aos níveis sanguíneos da pressão parcial de oxigênio e da pressão parcial de gás carbônico.

Métodos: Os fatores associados com a regulação do oxigênio e de gás carbônico foram investigados em um modelo com porcos em apneia com suporte de oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa. Foi testada uma sequência predefinida de fluxos de sangue e gás.

Resultados: A oxigenação associou-se principalmente com o fluxo da oxigenação por membrana extracorpórea (coeficiente beta = 0,036mmHg/mL/minuto), débito cardíaco (coeficiente beta = -11,970mmHg/L/minuto) e *shunt* pulmonar (coeficiente beta = -0,232mmHg/%). As mensurações iniciais da pressão parcial de oxigênio e da pressão parcial de gás carbônico também se associaram com oxigenação, com coeficientes beta de 0,160 e 0,442mmHg/mmHg, respectivamente. A pressão parcial de gás carbônico se

associou com débito cardíaco (coeficiente beta = 3,578mmHg/L/minuto), fluxo de gás (coeficiente beta = -2,635mmHg/L/minuto), temperatura (coeficiente beta = 4,514mmHg/°C), pH inicial (coeficiente beta = -66,065mmHg/0,01 unidade) e hemoglobina (coeficiente beta = 6,635mmHg/g/dL).

Conclusão: Elevações nos fluxos de sangue de gás em um modelo de oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa durante apneia resultaram em aumento da pressão parcial de oxigênio e redução da pressão parcial de gás carbônico, respectivamente. Ainda, sem a possibilidade de uma inferência causal, a pressão parcial de oxigênio associou-se negativamente com o *shunt* pulmonar e o débito cardíaco, e a pressão parcial de gás carbônico teve associação positiva com o débito cardíaco, temperatura central e hemoglobina inicial.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Respiração artificial; Oxigenação por membrana extracorpórea; Suínos

INTRODUÇÃO

Apesar do aumento mundial do uso de suporte respiratório de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO),^(1,2) ainda há uma carência de estudos que explorem as configurações fisiológicas venovenosas.⁽³⁾

O uso de suporte respiratório extracorpóreo permite ventilação mecânica ultraprotetora, o que leva à redução do estresse e da tensão nos pulmões, e se associa com melhores desfechos nos pacientes com suporte por ECMO.⁽⁴⁾ Reduções nas pressões das vias aéreas e na fração inspirada de oxigênio (FiO₂) podem agravar

níveis já graves de hipoxemia e hipercapnia, se estas alterações não forem corrigidas pelo suporte respiratório com ECMO.⁽⁵⁾ Os parâmetros de ECMO são estabelecidos com base nos resultados da análise dos gases sanguíneos, e os comprometimentos da oxigenação e da remoção de gás carbônico são corrigidos com aumento do fluxo sanguíneo da ECMO e do fluxo do gás, respectivamente.⁽⁶⁾ Em pacientes mais graves, nos quais persiste a hipoxemia,⁽⁷⁾ é necessário conhecer a fisiologia, para melhor compreender o cenário e modificar adequadamente os parâmetros da ECMO.⁽⁸⁾

Tendo em vista a melhora do conhecimento sobre a fisiologia da ECMO venovenosa, o objetivo deste estudo foi explorar os fatores associados com a regulação da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e da pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), durante combinações padronizadas de fluxo de gás e fluxo sanguíneo na ECMO, em um modelo de suínos em apneia com suporte por ECMO.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa em Animais do Hospital Sírio Libanês, em São Paulo, sob protocolo CEUA-P-20143, e conduzido em conformidade com as diretrizes do *National Institutes of Health* para uso de animais de experimentação.

O presente estudo é parte de uma sequência de experimentações com aplicação de suporte por ECMO em animais. Outros aspectos destes experimentos foram objeto de publicações prévias.^(9,10) Os procedimentos de instrumentação, preparo cirúrgico, indução da sepse e lesão pulmonar foram realizados conforme previamente descrito e publicado neste periódico.^(11,12)

Os animais foram mantidos em apneia, com pressão positiva expiratória final (PEEP) de 10cmH₂O e FiO₂ de 1,0, utilizando uma válvula de PEEP concêntrica de mola (Vital Signs Inc., Totowa, NJ) com fluxo contínuo de oxigênio umidificado de 10,0L/minuto. O fluxo sanguíneo da ECMO foi inicialmente estabelecido em 5,0L/minuto, e o fluxo de gás foi estabelecido em 5,0L/minuto. Após 10 minutos, coletaram-se dados clínicos e laboratoriais, e o fluxo sanguíneo foi reduzido para 1.500mL/minuto, com um fluxo inicial de gás de 3,0L/minuto. Foi coletada uma amostra de sangue arterial a cada 10 minutos, por até 30 minutos. Subsequentemente, foi coletada uma amostra de sangue arterial a cada 5 minutos, até 50 minutos, após aplicação das novas regulagens da ECMO. Os dados hemodinâmicos também foram coletados juntamente das amostras de sangue. Após essa fase, o fluxo sanguíneo foi mantido a 1.500mL/minuto e o fluxo de gás foi estabelecido a 1,5L/minuto e, subsequentemente, a 10,0L/minuto, em

intervalos de 50 minutos. O fluxo sanguíneo foi, então, aumentado para 3.500mL/minuto, sendo aplicada uma sequência de fluxos de gás de 2,0; 3,5; 7,0 e 12,0L/minuto com 50 minutos cada. A mesma coleta de dados a cada 50 minutos descrita para fluxo sanguíneo de 1.500mL/minuto e fluxo de gás de 3,0L/minuto foi realizada para cada novo fluxo de gás testado (Figura 1).

Foram coletados os seguintes dados a cada 10 minutos: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAm), pressão venosa central (PVC), pressão arterial pulmonar média (PAPm), pressão de oclusão de artéria pulmonar, débito cardíaco, temperatura central, saturação periférica de oxigênio, gás carbônico ao fim do volume corrente (EtCO₂) e saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂). Foram coletadas amostras sanguíneas das portas pré e pós-membrana, e das artérias femorais após 10 minutos de cada novo fluxo de gás testado. Subsequentemente, foi coletada uma nova amostra da artéria femoral a cada 10 minutos, por até 30 minutos, e a cada 5 minutos, por até 50 minutos, no início de cada novo fluxo de gás testado a partir de então. As amostras sanguíneas foram analisadas em um radiômetro padrão ABL 600 (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca). As amostras bioquímicas foram coletadas a partir do cateter na artéria femoral.

Os cálculos foram realizados utilizando fórmulas padrão, como apresentado a seguir:⁽¹³⁻¹⁶⁾

- Conteúdo de oxigênio sanguíneo C_bO₂ [mL O₂/100mL de sangue] = 1,36 x Hb x Sat_bO₂ + 0,0031 x P_bO₂₊
- Pressão alveolar de oxigênio = pressão parcial de oxigênio capilar = PaO₂ = (FiO₂ x (694 - 46)) - (PaCO₂/0,8)
- Saturação capilar de oxigênio = 100%
- *Shunt* pulmonar [mL O₂/100mL de sangue] = (conteúdo capilar de oxigênio - conteúdo arterial de oxigênio)/(conteúdo capilar de oxigênio - conteúdo venoso de oxigênio)
- Conteúdo sanguíneo de gás carbônico [mL/min] = ((1 - ((0,0289 x Hb)/(3,352 - 0,456 x (SatO₂/100) x (8,142 - pH)))) x 2,226 x 0,0307 + (0,00057 x (37 - temperatura)) + (0,00002 x (37 - temperatura)²) x PaCO₂ x (1 + 10^{(pH - 6,086 + (0,042 x (7,4 - pH)))}) + ((38 - temperatura) x 0,00472 + (0,00139 x (7,4 - pH))))

Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada com o modelo *goodness of fit* de Shapiro-Wilk. Os dados normais são apresentados como as médias mais ou menos os desvios

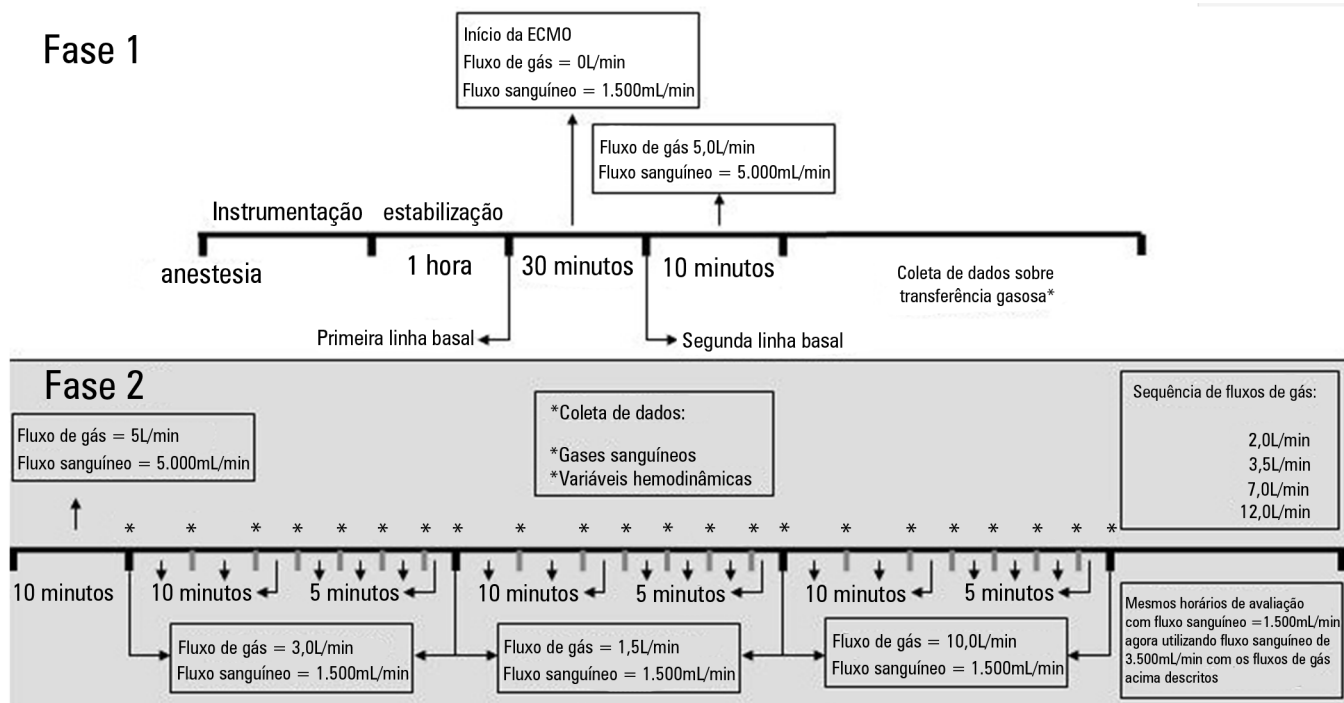


Figura 1 - Fluxograma do estudo. O fundo cinza ilustra a sequência da presente análise. ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea. * Coleta de dados.

padrão, e os dados não normais são apresentados como a mediana com os percentis 25° e 75°. As comparações dentro do grupo foram realizadas utilizando o teste de Friedman. Foi realizada análise multivariada, utilizando o modelo linear misto generalizado de eliminação retrógrada, com os animais como fatores randômicos, para tratar da correlação no próprio indivíduo entre observações repetidas. O procedimento em cadeia Monte Carlo de Markov com 10 mil simulações, para obter equilíbrio das distribuições, foi utilizado para recuperar uma probabilidade fixa de cada variável independente resultante do modelo misto generalizado após eliminação retrógrada. A colinearidade entre as variáveis independentes foi testada com o teste de correlações de Spearman em matriz, que incluiu todas as variáveis testadas. As variáveis com coeficientes r superiores a 0,85 foram ainda testadas quanto a multicolinearidade com o fator de inflação de variância (FIV). As variáveis com FIV inferiores a 2,5 foram consideradas apropriados para a análise. O pseudo- R^2 foi calculado para cada modelo, para determinar *goodness of fit*. Este cálculo foi realizado com a proporção quadrada da correlação de Spearman entre os valores adequados do modelo e os valores originais obtidos do experimento. Para criar os gráficos e analisar os dados, utilizamos os pacotes estatísticos *R free source* e *Comprehensive R Archive Network (CRAN)*.⁽¹⁷⁾

RESULTADOS

Para drenar o sangue para o dispositivo de ECMO, utilizaram-se cateteres 20F em quatro animais e, em um, foi utilizado o cateter 21F. Para retorno do ECMO, em três animais, utilizaram-se cateteres 21F e, em dois animais, 20F. Para assegurar que não ocorresse recirculação significativa, foi coletada a saturação de oxigênio pré-membrana 10 minutos após iniciar o teste de cada nível de gás. Os valores obtidos foram 58% [51; 67] com fluxo sanguíneo de 1.500mL/minuto e 65% [64; 70] com o fluxo sanguíneo de 3.500mL/minuto. Não houve necessidade de reposicionar as cânulas.

A figura 2 ilustra o comportamento da PaO_2 durante os 50 minutos de observação. Dentre as demais variáveis testadas na análise multivariada, as variações dos parâmetros experimentais foram as seguintes: o *shunt* pulmonar variou de 45% [29; 66] a 60% [33; 67]; a temperatura variou de 37,2°C [36,8; 38,5] a 38,0°C [37,0; 38,1]; a hemoglobina variou de 11g/dL [10; 13] a 14g/dL [13; 14]; o débito cardíaco variou de 6,3L/min [4,0; 6,7] a 9,0L/min [4,4; 9,1]; o pH variou de 7,03 [7,01; 7,16] a 7,43 [7,37; 7,49]; e o conteúdo sanguíneo de gás carbônico variou de 58mL/100mL [57; 64] a 67mL/100mL [63; 74].

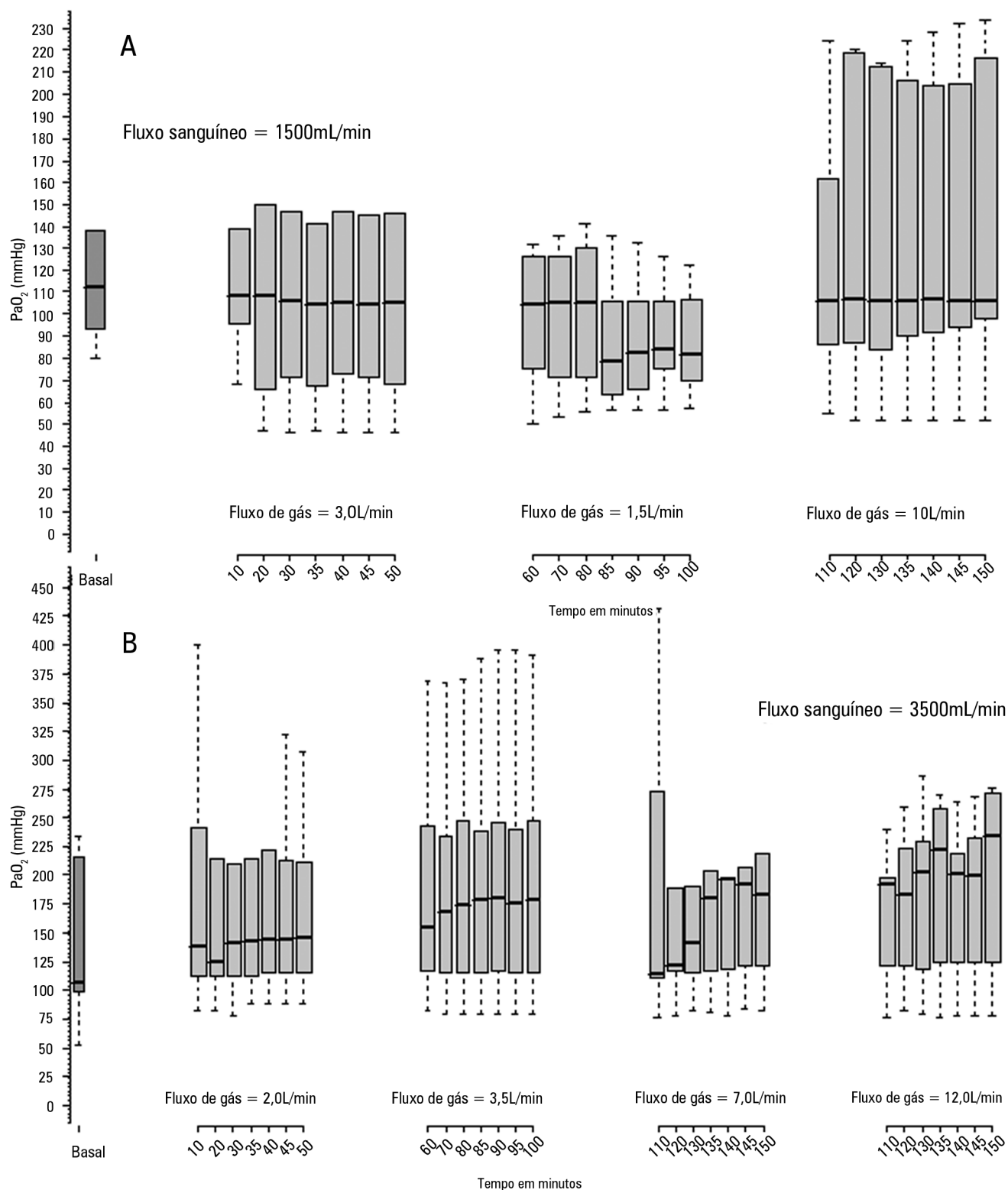


Figura 2 - Comportamento das pressões parciais de oxigênio até 50 minutos após variações do fluxo do gás. (A) Variações durante o fluxo sanguíneo regulado a 1.500mL/minuto. Na avaliação basal, o fluxo sanguíneo era de 5.000mL/minuto, e o fluxo de gás, 5,0L/minuto. (B) Pressão parcial de oxigênio com fluxo sanguíneo para a membrana de oxigenação regulado para 3.500mL/minuto. Na avaliação basal, o fluxo sanguíneo era de 1.500mL/minuto, e o fluxo de gás, de 10L/minuto. PaO₂ - pressão parcial de oxigênio.

Tabela 1 - Análise multivariada de eliminação retrógrada com exploração das variáveis associadas com pressões parciais plasmáticas de oxigênio e gás carbônico durante suporte de oxigenação por membrana extracorpórea

| Variável | Coefficiente beta não padronizado | Valor de p | FIV |
|--|-----------------------------------|------------|------|
| Análise da pressão parcial plasmática de oxigênio | | | |
| Fluxo sanguíneo (1mL/min) | 0,036 | < 0,001 | 1,28 |
| Débito cardíaco (1mL/min) | -11,970 | < 0,001 | 1,73 |
| Shunt pulmonar (1%) | -0,232 | < 0,001 | 1,35 |
| PaO ₂ inicial (1mmHg) | 0,160 | < 0,001 | 1,65 |
| PaCO ₂ inicial (1mmHg) | 0,442 | 0,01 | 1,41 |
| Análise da pressão parcial plasmática de gás carbônico | | | |
| Débito cardíaco (1mL/min) | 3,578 | < 0,001 | 2,41 |
| Fluxo de gás (1L/min) | -2,635 | < 0,001 | 1,18 |
| Temperatura (°C) | 4,514 | < 0,001 | 2,16 |
| pH inicial (0,01) | -66,065 | < 0,001 | 1,40 |
| Hemoglobina (1g/dL) | 6,635 | < 0,001 | 2,10 |

Esta análise multivariada foi realizada utilizando um modelo misto, com eliminação retrógrada. As variáveis iniciais dependentes na análise da oxigenação sistêmica foram fluxo sanguíneo, débito cardíaco, shunt pulmonar, PaO₂ inicial, PaCO₂ inicial, temperatura e hemoglobina. Temperatura e hemoglobina foram removidas durante a eliminação retrógrada na análise multivariada. O coeficiente de determinação do modelo final (pseudo - R²) foi de 0,61. As variáveis dependentes iniciais da análise de transferência de gás carbônico foram fluxo de gás, débito cardíaco, temperatura, pH inicial e hemoglobina. O coeficiente de determinação do modelo final (pseudo - R²) foi de 0,79. As amostras sanguíneas foram adquiridas a partir de uma porta pré-membrana. Coeficiente beta não padronizado indica a variação estimada da transferência de oxigênio em mL/min para cada unidade (as unidades são citadas na tabela), variação das variáveis independentes. FIV - fator de variância de inflação; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico.

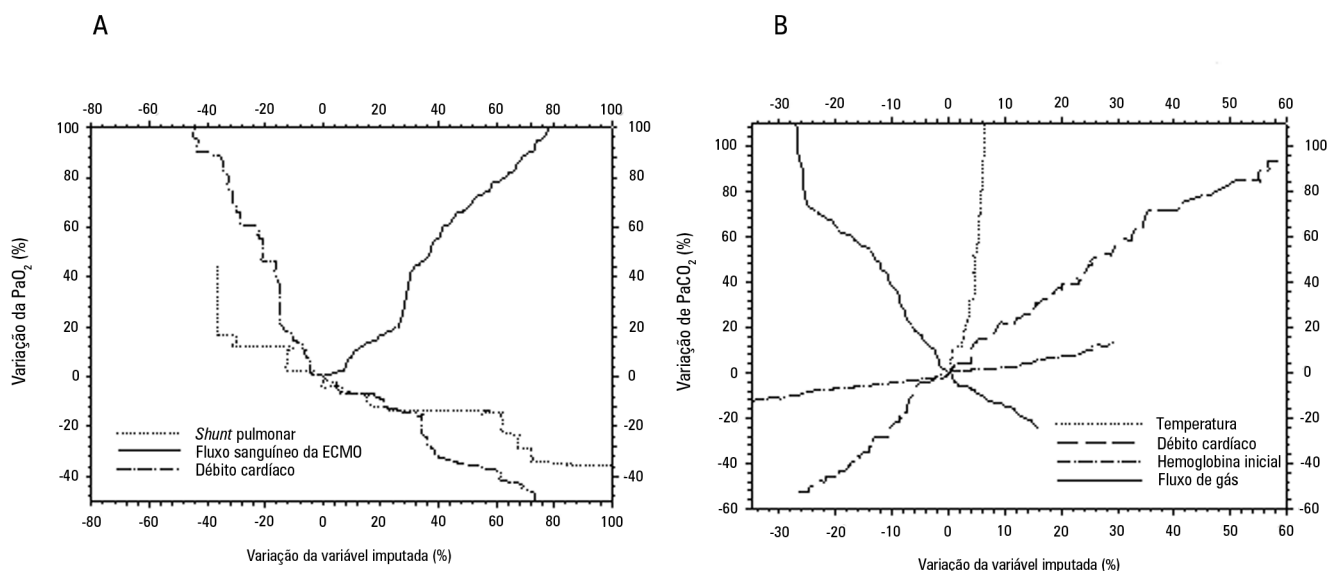


Figura 3 - Gráficos em teia de aranha dos dados coletados dos animais ilustrando as variações percentuais da pressão parcial de oxigênio (Painel A) e da pressão parcial de gás carbônico (Painel B) com as principais variáveis relacionadas. As respectivas variáveis principais foram extraídas da análise multivariada. PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico.

A tabela 1 apresenta a análise multivariada que avaliou os fatores associados a PaO₂ e PaCO₂ sanguíneas após 50 minutos com fluxos sanguíneos e de gás na ECMO. A figura 3 apresenta um gráfico em teia de aranha que

quantifica as influências dos desvios de cada uma das variáveis extraídas da análise multivariada nos níveis finais (após 50 minutos) de PaO₂ e PaCO₂. A tabela 2 apresenta o comportamento hemodinâmico durante o estudo.

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas após 50 minutos de modificações no fluxo de gás ou fluxo sanguíneo

| Variável | Fluxo sanguíneo = 1.500mL/min | | | Fluxo sanguíneo = 3.500mL/min | | | | Valor de p* |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|
| | Fluxo de gás 3,0L/min | Fluxo de gás 1,5L/min | Fluxo de gás 10L/min | Fluxo de gás 2,0L/min | Fluxo de gás 3,5L/min | Fluxo de gás 7,0L/min | Fluxo de gás 12L/min | |
| Débito cardíaco (L/min) | 6,5 [6,4; 6,9] | 6,3 [4,0; 6,7] | 7,7 [3,6; 9,4] | 7,3 [4,3; 9,3] | 9,0 [4,4; 9,1] | 7,6 [4,8; 8,2] | 6,3 [4,8; 7,9] | 0,834 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 134 [124; 145] | 133 [95; 137] | 135 [123; 147] | 128 [124; 149] | 137 [131; 160] | 121 [121; 153] | 128 [123; 161] | 0,867 |
| PAm(mmHg) | 126 [106; 126] | 106 [100; 125] | 101 [91; 112] | 98 [92; 105] | 103 [94; 114] | 113 [112; 122] | 122 [119; 123] | 0,154 |
| PAPm (mmHg) | 54 [41; 59] | 46 [42; 47] | 36 [32; 46] | 47 [34; 48] | 40 [31; 47] | 42 [35; 45] | 39 [33; 44] | 0,248 |
| PVC (mmHg) | 6 [5; 13] | 6 [4; 16] | 5 [4; 13] | 5 [3; 15] | 5 [4; 14] | 5 [4; 11] | 5 [4; 11] | 0,299 |
| PAOP (mmHg) | 11 [10; 12] | 8 [8; 11] | 8 [7; 11] | 7 [5; 9] | 8 [7; 8] | 8 [6; 16] | 8 [7; 17] | 0,715 |

PAm - pressão arterial média; PAPm - pressão arterial pulmonar média; PVC - pressão venosa central; PAOP - pressão arterial de oclusão pulmonar. * Os valores de p foram obtidos com base no teste de Friedman. Não foram realizadas análises post-hoc em razão da grande variedade de comparações (variando nos domínios de fluxo sanguíneo e gás gasosa).

DISCUSSÃO

Após modificação do fluxo sanguíneo, a PaO_2 atingiu o equilíbrio quase que imediatamente, e as variações no fluxo do gás não melhoraram a oxigenação. A oxigenação após 50 minutos associou-se principalmente com o fluxo sanguíneo da ECMO (coeficiente beta = 0,036mmHg/mL/minuto), débito cardíaco (coeficiente beta = -11,970mmHg/L/minuto) e *shunt* pulmonar (coeficiente beta = -0,232mmHg/%). Mais ainda, a PaO_2 e PaCO_2 iniciais também se associaram com a oxigenação sanguínea, com coeficientes beta de 0,160 e 0,442mmHg/mmHg do gás administrado, respectivamente. A PaCO_2 após 50 minutos se associou com o débito cardíaco (coeficiente beta = 3,578 mmHg/L/minuto), fluxo de gás de gás (coeficiente beta = -2,635 mmHg/L/minuto), temperatura (coeficiente beta = 4,514mmHg/°C), pH inicial (coeficiente beta = -66,065mmHg/0,01 unidade) e hemoglobina (coeficiente beta = 6,635mmHg/g/dL).

Em comparação ao gás carbônico, o volume de distribuição do oxigênio no corpo é pequeno. Este fato se alinha ao achado de um equilíbrio muito rápido do oxigênio após cada mudança de fase das regulagens da ECMO em contraste com o longo tempo necessário para obter um equilíbrio da PaCO_2 . No entanto, esta questão deve ser objeto de outro artigo, tendo em vista sua complexidade.

É interessante considerar as bases fisiológicas dos fatores associados à PaO_2 arterial final em equilíbrio. A dependência da oxigenação arterial do fluxo sanguíneo da ECMO ocorreu primariamente porque apenas uma fração do débito cardíaco foi oxigenada pela ECMO venovenosa. A fração remanescente do retorno venoso cruzou o leito da veia cava nativa diretamente para o coração sem troca gasosa e, assim, evitou o circuito de ECMO.⁽⁸⁾ Com fluxos sanguíneos mais elevados na ECMO para um dado retorno venoso, esta fração aumenta, o que leva ao aumento do fornecimento de oxigênio pela cânula de retorno. Este aumento de

fornecimento ocorre a despeito da queda na PaO_2 da cânula de retorno, resultante de uma limitada difusibilidade do oxigênio por meio da membrana pulmonar.⁽¹⁸⁾ Além disto, os pulmões, embora doentes, proporcionam um efeito oxidativo adicional (em séries com o circuito de ECMO). O fornecimento de sangue altamente oxigenado aos pulmões (oriundo do circuito de ECMO) pode piorar sua incongruência de ventilação perfusão, ao impedir a vasoconstrição por hipóxia. Apesar dessas considerações, nosso achado de que a oxigenação arterial aumenta com o aumento do fluxo sanguíneo da ECMO implica que a queda no conteúdo de oxigênio e a piora da vasoconstrição por hipóxia são obscuradas pelo aumento do fluxo sanguíneo. Notavelmente, o reverso do efeito acima descrito, isto é, a redução do débito cardíaco (por exemplo, devido ao uso de betabloqueadores) aperfeiçoa a oxigenação periférica durante suporte com ECMO venovenosa.⁽¹⁹⁾

O valor da PaCO_2 pré-ECMO também foi relacionado à oxigenação, mais provavelmente devido à modulação da afinidade hemoglobina-oxigênio.⁽²⁰⁾ Finalmente, de forma intuitiva, a PaO_2 pré-ECMO mais baixa é também associada a uma maior oxigenação. Em estudo recente, Messai et al. demonstraram que a saturação periférica de oxigênio pode ser prevista com base no fluxo sanguíneo da ECMO, no débito cardíaco, saturação de oxigênio pós-membrana e saturação arterial pulmonar de oxigênio.⁽³⁾ Tais achados são muito similares aos observados no presente estudo; mas, a importância do *shunt* pulmonar foi enfatizada nesta experimentação.

As cinco variáveis a seguir se associaram com a PaCO_2 . (1) o débito cardíaco é o principal determinante do fluxo tissular local e, portanto, um modulador do transporte tissular de gás carbônico para a circulação central e para os pulmões.⁽²¹⁾ O aumento do débito cardíaco resulta em aumento do transporte de gás carbônico dos tecidos periféricos para os pulmões. Em contraste, uma elevação da PaCO_2 , independentemente da causa, inicia uma

resposta simpática autônoma e, conseqüentemente, leva a uma elevação do débito cardíaco.⁽²²⁾ Nesta experimentação é difícil atribuir causa e consequência. (2) O fluxo de gás é um modulador intuitivo da PaCO₂, uma vez que a membrana é ventilada pelo fluxo de gás.⁽⁶⁾ (3) A temperatura é um regulador do metabolismo aeróbico que leva ao aumento ou à diminuição da produção de gás carbônico.⁽²³⁾ (4) O pH inicial do sangue também é um modulador da PaCO₂, pois pode perturbar o transporte, a armazenagem e a produção de gás carbônico.⁽²³⁻²⁵⁾ (5) A hemoglobina é um regulador da PaCO₂, já que o aumento do nível de hemoglobina representa aumento de gás carbônico, resultando em PaCO₂ mais baixa no plasma.⁽²⁵⁾

Em uma abordagem prática junto ao leito, considerando PaO₂ e PaCO₂ em conjunto, o fluxo sanguíneo e o fluxo de gás da ECMO são importantes variáveis para o suporte com ECMO.⁽⁶⁾ Especialmente em situações clínicas, como hipoxemia e/ou hipercapnia persistentes, a temperatura do paciente e o débito cardíaco são variáveis que exibem fortes interações e fortes efeitos na oxigenação e remoção de gás carbônico, que podem ser modulados pela equipe encarregada do tratamento. O nível de hemoglobina é uma variável particularmente importante em pacientes com suporte por ECMO. Níveis mais elevados de hemoglobina se associam com maior transporte de oxigênio,⁽²⁶⁾ e, segundo nossos achados, associa-se com níveis sanguíneos mais baixos de PaCO₂. Atualmente, alguns grupos de ECMO permitem níveis de hemoglobina até 7g/dL.⁽²⁷⁾ No entanto, grupos mais experientes mantêm os níveis de hemoglobina acima de 10g/dL, o que resulta em taxas mais elevadas de sobrevivência para pacientes gravemente hipoxêmicos.⁽⁷⁾

Os dados hemodinâmicos dos animais apresentaram baixos fluxos de gás, que se associaram com maior pressão da artéria pulmonar e menor débito cardíaco. Além destes achados, também foi observada uma pressão arterial média sistêmica mais alta, provavelmente resultante de ativação simpática.

Neste artigo, descrevemos as associações de algumas variáveis com a oxigenação e a PaCO₂ final do paciente com apoio de ECMO. Contudo, gostaríamos de enfatizar que outras variáveis clássicas, como o FiO₂ do fluxo de gás, peso do paciente, e tipo e área de superfície do oxigenador, também se associam com a transferência gasosa e, conseqüentemente, com os gases sanguíneos finais.⁽²⁷⁾

Este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, o número pequeno de animais utilizados resultou em erros tipo II, que atenuaram a validade de nossos achados quanto à falta de associações. Notavelmente, esta limitação não afetou nossos achados positivos. Em segundo lugar, estes resultados se baseiam em modelo em animais, com aspectos fisiológicos diferentes dos humanos.

CONCLUSÃO

Elevações nos fluxos de sangue e gás, em um modelo em apneia de oxigenação por membrana extracorpórea, resultaram em aumento da pressão parcial de oxigênio e redução da pressão parcial de gás carbônico. Além disto, sem a possibilidade de inferência causal, a pressão parcial de oxigênio associou-se de forma negativa com *shunt* pulmonar e débito cardíaco, e a pressão parcial de gás carbônico associou-se positivamente com débito cardíaco, temperatura central e hemoglobina inicial.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to explore the factors associated with blood oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure.

Methods: The factors associated with oxygen - and carbon dioxide regulation were investigated in an apneic pig model under veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support. A predefined sequence of blood and sweep flows was tested.

Results: Oxygenation was mainly associated with extracorporeal membrane oxygenation blood flow (beta coefficient = 0.036mmHg/mL/min), cardiac output (beta coefficient = -11.970mmHg/L/min) and pulmonary shunting (beta coefficient = -0.232mmHg/%). Furthermore, the initial oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure measurements were also associated with oxygenation, with beta coefficients of 0.160 and 0.442mmHg/mmHg, respectively.

Carbon dioxide partial pressure was associated with cardiac output (beta coefficient = 3.578mmHg/L/min), sweep gas flow (beta coefficient = -2.635mmHg/L/min), temperature (beta coefficient = 4.514mmHg/°C), initial pH (beta coefficient = -66.065mmHg/0.01 unit) and hemoglobin (beta coefficient = 6.635mmHg/g/dL).

Conclusion: In conclusion, elevations in blood and sweep gas flows in an apneic veno-venous extracorporeal membrane oxygenation model resulted in an increase in oxygen partial pressure and a reduction in carbon dioxide partial pressure 2, respectively. Furthermore, without the possibility of causal inference, oxygen partial pressure was negatively associated with pulmonary shunting and cardiac output, and carbon dioxide partial pressure was positively associated with cardiac output, core temperature and initial hemoglobin.

Keywords: Respiratory distress syndrome, adult; Respiration, artificial; Extracorporeal membrane oxygenation; Swine

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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*. 2013;187(3):276-85.
3. Messai E, Bouguerra A, Harmelin G, Di Lascio G, Cianchi G, Bonacchi M. A new formula for determining arterial oxygen saturation during venovenous extracorporeal oxygenation. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):327-34.
4. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med*. 2015;43(3):654-64.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Park M, Costa EL, Maciel AT, Barbosa EV, Hirota AS, Schettino Gde P, et al. Effect of flow rate and temperature on transmembrane blood pressure drop in an extracorporeal artificial lung. *Perfusion*. 2014;29(6):517-25.
11. Park M, Costa EL, Maciel AT, Hirota AS, Vasconcelos E, Azevedo LC. Acute hemodynamic, respiratory and metabolic alterations after blood contact with a volume priming and extracorporeal life support circuit: an experimental study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):137-42.
12. Park M, Mendes PV, Hirota AS, Santos EV, Costa EL, Azevedo LC. Blood flow/pump rotation ratio as an artificial lung performance monitoring tool during extracorporeal respiratory support using centrifugal pumps. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):178-84.
13. da Silva Almeida JR, Machado FS, Schettino GP, Park M, Azevedo LC. Cardiopulmonary effects of matching positive end-expiratory pressure to abdominal pressure in concomitant abdominal hypertension and acute lung injury. *J Trauma*. 2010;69(2):375-83.
14. Rosário AL, Park M, Brunialti MK, Mendes M, Rapozo M, Fernandes D, et al. SvO₂-guided resuscitation for experimental septic shock: effects of fluid infusion and dobutamine on hemodynamics, inflammatory response, and cardiovascular oxidative stress. *Shock*. 2011;36(6):604-12.
15. Siggard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1977;146:15-20.
16. Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO₂ content. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(1):473-7.
17. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
18. Chauhan S, Subin S. Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: physiology and principles. Part 1. *Ann Card Anaesth*. 2011;14(3):218-29.
19. Guarracino F, Zangrillo A, Ruggeri L, Pieri M, Calabrò MG, Landoni G, et al. β -Blockers to optimize peripheral oxygenation during extracorporeal membrane oxygenation: a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(1):58-63.
20. West JB. Hemoglobin O₂ affinity and tissue hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(5):2163.
21. Anderson CT, Breen PH. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit Care*. 2000;4(4):207-15. Review.
22. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1458-66.
23. Vleck D. Measurement of O₂ consumption, CO₂ production, and water vapor production in a closed system. *J Appl Physiol* (1985). 1987;62(5):2103-6.
24. Cherniack NS, Longobardo GS. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body. *Physiol Rev*. 1970;50(2):196-243.
25. Meldrum NU, Roughton FJ. The state of carbon dioxide in blood. *J Physiol*. 1933;80(2):143-70.
26. 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.
27. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1905-14.