

Pedro Vitale Mendes

Avaliação da resposta da perfusão pulmonar durante circulação extracorpórea veno-venosa em um modelo experimental de síndrome do desconforto respiratório agudo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciência Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Leite

Vieira da Costa

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Pedro Vitale Mendes

**Avaliação da resposta da perfusão pulmonar durante circulação
extracorpórea veno-venosa em um modelo experimental de síndrome
do desconforto respiratório agudo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciência Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Leite

Vieira da Costa

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mendes, Pedro Vitale

Avaliação da resposta da perfusão pulmonar durante circulação extracorpórea veno-venosa em um modelo experimental de síndrome do desconforto respiratório agudo / Pedro Vitale Mendes. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Eduardo Leite Vieira da Costa.

Descritores: 1.Circulação extracorpórea 2.Lesão pulmonar aguda 3.Síndrome do desconforto respiratório agudo 4.Perfusão 5.Relação ventilação-perfusão 6.Impedância elétrica

USP/FM/DBD-402/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: MENDES, Pedro Vitale

Título: Avaliação da resposta da perfusão pulmonar durante circulação extracorpórea veno-venosa em um modelo experimental de síndrome do desconforto respiratório agudo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado

em: _____

Banca Examinadora

Prof.Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptação de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, et al. 3^a ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*

RESUMO

Mendes PV. *Avaliação da resposta da perfusão pulmonar durante circulação extracorpórea veno-venosa em um modelo experimental de síndrome do desconforto respiratório agudo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A circulação por membrana extracorpórea veno-venosa (do inglês Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO -) como suporte respiratório é caracterizada pela oxigenação sanguínea e remoção de gás carbônico através do bombeamento mecânico do sangue através de uma membrana onde ocorre a difusão dos gases. Contudo, vale ressaltar que o pulmão ainda mantém um importante papel na pressão arterial dos gases, funcionando como um segundo oxigenador, em série à ECMO. Em condições patológicas, a resposta adaptativa da circulação pulmonar frente a um desacoplamento entre ventilação e perfusão (\dot{V}/\dot{Q}) consiste na vasoconstrição de regiões pulmonares pobres em oxigênio, redirecionando o fluxo sanguíneo a regiões normalmente ventiladas com conseqüente atenuação do distúrbio \dot{V}/\dot{Q} . O principal modulador desta vasoconstrição pulmonar adaptativa é a própria pressão parcial de oxigênio local, através da Pressão Venosa de Oxigênio (PvO₂) e da Pressão Alveolar de Oxigênio. Neste contexto, o uso da oxigenação por circulação extracorpórea tem o potencial de reduzir esta resposta adaptativa pulmonar e agravar o distúrbio \dot{V}/\dot{Q} ao elevar a PvO₂. Assim, o objetivo deste estudo consiste em avaliar o efeito do suporte extracorpóreo e conseqüente aumento da PvO₂ na perfusão pulmonar e hemodinâmica pulmonar em situações de hipoxemia e distúrbio \dot{V}/\dot{Q} .

Métodos: Cinco suínos receberam monitorização e foram canulados para o suporte extracorpóreo. Utilizamos a Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) para avaliar a ventilação e perfusão pulmonar ao longo das etapas do protocolo. Os efeitos do suporte com ECMO na hemodinâmica e perfusão pulmonar foram avaliados em um protocolo de 10 etapas sequenciais que simularam diferentes cenários de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} . Variáveis hemodinâmicas, respiratórias, laboratoriais e da TIE ao longo das etapas foram analisadas através de comparações entre as etapas de interesse utilizando um modelo misto com o animal como fator randômico.

Resultados: Aqui, fomos capazes de criar 2 situações distintas de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} através da intubação pulmonar seletiva com colapso pulmonar e através de lavagem pulmonar seriada com depleção de surfactante. A TIE foi capaz de detectar variações da ventilação e perfusão pulmonar em todas as etapas do estudo, mesmo com circulação do sangue através do circuito de ECMO. No cenário de ventilação pulmonar unilateral com atelectasia pulmonar esquerda, o início do suporte com ECMO proporcionou um aumento da PvO₂ e shunt pulmonar, com redução na Pressão Média de Artéria Pulmonar (PAPm). Por outro lado, não houve alteração da perfusão pulmonar após início do suporte com

ECMO. No cenário de lesão pulmonar após lavagem pulmonar seriada e depleção de surfactante, pudemos notar uma redução na ventilação pulmonar posterior, secundária ao colapso de zonas dependentes. O suporte com ECMO nesta situação promoveu um aumento na PvO_2 em associação à uma redução na PAPm, sem alteração no shunt pulmonar. Assim como no cenário anterior, o suporte com ECMO não alterou a perfusão pulmonar. **Conclusão:** Nossos dados sugerem que o suporte com ECMO veno-venosa, com conseqüente aumento da PvO_2 , é capaz de induzir uma redução na PAPm sem promover variação da perfusão pulmonar em diferentes situações clínicas de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} .

Descritores: Circulação extracorpórea; Lesão pulmonar aguda; Síndrome do desconforto respiratório agudo; Perfusão; Relação ventilação-perfusão; Impedância elétrica.

ABSTRACT

Mendes PV. *Evaluation of lung perfusion behavior during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in an experimental model of acute respiratory distress syndrome* São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) is characterized by blood oxygenation and removal of carbon dioxide by means of mechanically pumping the blood through an oxygenation membrane. However, during ECMO support, the native lungs still play an important role in regulating the arterial pressure of gases, functioning as a secondary oxygenator in series with ECMO. In pathological conditions, the adaptive response of pulmonary circulation in case of a decoupling between ventilation and perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) consists of vasoconstriction of poorly oxygenated pulmonary regions, redirecting blood flow to normally ventilated regions with consequent attenuation of the \dot{V}/\dot{Q} mismatch. The main modulating factor of this adaptive pulmonary vasoconstriction is local partial oxygen pressure itself, through Venous Oxygen Pressure (PvO₂) and Alveolar Partial Pressure. In this context, ECMO support has the potential to reduce this adaptive pulmonary response and worsen the \dot{V}/\dot{Q} mismatch by raising venous oxygen pressure. Thus, the objective of this study is to evaluate the effect of extracorporeal support and the consequent increase in PvO₂ on pulmonary perfusion and pulmonary hemodynamic in situations involving hypoxemia and \dot{V}/\dot{Q} mismatch. **Methods:** Five animals were instrumented, monitored and submitted to extracorporeal membrane oxygenation. We used the Electrical Impedance Tomography (EIT) to evaluate lung ventilation and perfusion throughout all steps of the protocol. Effects of ECMO support on pulmonary hemodynamics and perfusion involving different situations of \dot{V}/\dot{Q} mismatch were tested in a ten-step protocol. Continuous data of hemodynamic, respiratory, lung perfusion/ventilation and laboratorial data over time were analyzed using interaction analyses with a fixed effect of a mixed generalized model using the animals as a random factor. **Results:** We were able to create two distinct situations of \dot{V}/\dot{Q} mismatch by inducing lung collapse with selective pulmonary intubation and by posterior serial lung lavage and surfactant depletion. The EIT was capable of detecting variations of lung ventilation and perfusion during all steps of the protocol despite blood circulation throughout the ECMO circuit. In the scenario of unilateral lung ventilation with left lung atelectasis, the initiation of ECMO support provided a significant increase in PvO₂ and in pulmonary shunt with a reduction in Mean Pulmonary Artery Pressure (PAPm). On the other hand, left lung perfusion did not alter with the use of ECMO support. In the scenario of lavage induced lung injury and surfactant depletion we noticed a reduction in posterior lung ventilation secondary to lung collapse of dependent regions. ECMO support initiation increased PvO₂ and reduced PAPm. ECMO support did not alter lung perfusion in this scenario. **Conclusions:** We

found that the use of ECMO support with consequent increase in PvO_2 in different scenarios of \dot{V}/\dot{Q} mismatch induces a significant drop PAPm. However, ECMO support did not affected lung perfusion during \dot{V}/\dot{Q} mismatch.

Descriptors: Extracorporeal circulation; Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Perfusion; Ventilation-perfusion ratio; Electrical impedance.

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO

- 1.1 A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e o papel da ventilação mecânica protetora
- 1.2 Resposta adaptativa e vasoconstricção pulmonar hipóxica em SDRA
- 1.3 O suporte com Oxigenação por Membrana Extracorpórea em SDRA.
- 1.4 O suporte com Oxigenação por Membrana Extracorpórea em SDRA.
- 1.5 Pergunta primária do estudo e hipótese inicial

2.0 OBJETIVOS

- 2.1 Objetivo primário
- 2.2 Objetivos secundários

3.0 MÉTODOS

- 3.1 Preparo do experimento
- 3.2 Cálculos envolvidos no experimento
- 3.3 Etapas do estudo
- 3.4 Objetivo de cada comparação entre as etapas
- 3.5 Análise estatística

4.0 RESULTADOS

5.0 DISCUSSÃO

- 5.1 Limitações

6.0 CONCLUSÃO

1.0 INTRODUÇÃO

1.1. A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e o papel da ventilação mecânica protetora

A síndrome do desconforto respiratório agudo foi descrita pela primeira vez em 1967 e é definida pela ocorrência de uma lesão pulmonar em decorrência de um dano pulmonar direto, como por exemplo uma pneumonia, ou indireto, como nos casos de sepse de origem extrapulmonar.(1) Clinicamente, é caracterizada por insuficiência respiratória hipoxêmica e hipercapnica, em associação à taquipneia e desconforto respiratório. Em cerca de 20-50% dos casos, os pacientes com SDRA necessitam de ventilação mecânica invasiva e, apesar do suporte intensivo, aproximadamente 40-50% destes pacientes evoluem a óbito nas formas mais graves de SDRA.(2-4)

Fisiopatologicamente, observa-se uma lesão alveolar difusa em associação a lesão epitelial e endotelial adjacente. Esta quebra da barreira alveolar leva a migração de macrófagos, neutrófilos e monócitos com produção de citocinas pró-inflamatórias e formação de edema alveolar rico em proteínas impedindo a ventilação alveolar.(5) Desta maneira, cria-se uma condição na qual temos zonas de colapso alveolar, localizadas principalmente em zonas dependentes do pulmão, em associação a áreas pulmonares saudáveis e aeradas, localizadas principalmente nas regiões ventrais. Em 1987, esta heterogeneidade da lesão pulmonar gerada pela SDRA levou à comparação do pulmão destes pacientes com o pulmão de um bebê (*Baby Lung concept*), no qual, em decorrência do colapso alveolar posterior, apenas uma pequena fração do pulmão do adulto permanece ventilada.(6) Neste contexto, todo o ar ofertado pela ventilação mecânica é direcionado para uma menor fração do pulmão, podendo gerar distensão alveolar, barotrauma e agravamento da inflamação local e sistêmica. Assim, teremos um pulmão com zonas de total colapso alveolar que não recebem ventilação, zonas adequadamente ventiladas e outras zonas com hiperdistensão alveolar, gerando um importante distúrbio ventilação / perfusão com conseqüente hipoxemia e hipercapnia, como é característico da SDRA.(5)

Com base no que foi exposta acima, o tratamento da SDRA consiste em tratar a causa etiológica que levou ao quadro sindrômico em associação a medidas de ventilação mecânica protetora que reduzem a progressão da lesão pulmonar. Ao longo dos últimos 20 anos, diversas publicações evidenciaram que uma estratégia de ventilação mecânica com baixas pressões em associação a um baixo volume corrente, foi capaz de reduzir de

forma considerável a mortalidade nestes pacientes.(7-9) No entanto, o preço de reduzir os parâmetros ventilatórios consiste em uma baixa ventilação alveolar por minuto, com consequente hipercapnia e acidose respiratória.

Assim, a principal estratégia de ventilação mecânica em pacientes com SDRA consiste em manter uma pressão de platô abaixo de 30cmH₂O, em associação a baixas pressões de distensão e volume corrente abaixo de 6 ml/kg. Com o objetivo de atender a esses critérios, tolera-se uma hipoxemia e hipercapnia permissiva desde que os valores de pH estejam dentro de limites aceitáveis (pH superior a 7,15 - 7,2).

1.2. Resposta adaptativa e vasoconstrição pulmonar hipóxica em SDRA

Neste contexto de SDRA e infiltrado alveolar heterogêneo, a resposta adaptativa da circulação pulmonar frente a um desacoplamento entre ventilação e perfusão (\dot{V}/\dot{Q}) consiste na vasoconstrição de regiões pulmonares pobres em oxigênio, redirecionando o fluxo sanguíneo a regiões normalmente ventiladas com consequente atenuação do distúrbio \dot{V}/\dot{Q} . Essa resposta adaptativa é oposta ao que ocorre no restante da circulação, na qual tipicamente a hipoxemia gera vasodilatação sistêmica. Além disso, diferentemente da circulação sistêmica, a vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) independe de influência neural externa ao pulmão.(7)

Ao avaliar quais seriam os principais determinantes da vasoconstrição pulmonar hipóxica, seria intuitivo pensar que a pressão alveolar de oxigênio (PAO₂) fosse o único determinante desta resposta adaptativa, pois refletiria a resposta do vaso frente à lesão alveolar adjacente. No entanto, a resposta vascular frente a hipoxemia é influenciada tanto pela PAO₂ quanto pela quantidade de oxigênio que chega aos capilares do tecido periférico, representado pela Pressão Venosa de Oxigênio (PvO₂). (10)

Considerando que em um pulmão com ventilação adequada a PAO₂ será sempre superior a PvO₂ e que a PAO₂ pode variar regionalmente no pulmão enquanto a PvO₂ é comum a todas as regiões, é compreensível que a primeira tenha um papel mais importante na vasoconstrição pulmonar hipóxica conforme demonstrado pela fórmula:

$$\text{Estímulo} = \text{PAO}_2^{0.62} + \text{PvO}_2^{0.38}$$

No entanto, em condições patológicas, nas quais a oxigenação pulmonar está prejudicada, algumas regiões de colapso alveolar terão a PAO₂ reduzida a quase zero. Assim, é

possível que nestes locais a pressão de estímulo para vasoconstrição hipóxica seja dependente quase que exclusivamente da PvO_2 . (10-12)

Localmente, o principal responsável pela vasoconstrição hipóxica é a célula muscular lisa da artéria pulmonar (PASMC – do inglês *Pulmonary Artery Smooth Cell*) através de diversos mediadores intracelulares. Além disso, a ocorrência da vasoconstrição pode ser modulada pela idade do paciente, temperatura, pH e $PaCO_2$, bem como por endotelina, prostaciclina e óxido nítrico do endotélio. Em outras palavras, os mediadores são essenciais para que a VPH ocorra, enquanto os moduladores não são obrigatórios, mas podem otimizar ou reduzir sua ocorrência. Assim, parte das terapias voltadas para pacientes com hipóxia e VPH, podem ser feitas através destes moduladores, como é visto na prática clínica. (10, 13)

Embora benéfica para adequar a relação \dot{V}/\dot{Q} e otimizar as trocas gasosas, a VPH também tem consequências para a prática clínica. Em especial, pode induzir a um aumento da pressão da artéria pulmonar com sobrecarga de câmaras direitas, desvio do septo cardíaco para o interior do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, choque hemodinâmico (*cor pulmonale agudo*).

Assim, temos que a VPH é uma resposta adaptativa frente à hipoxemia, determinada principalmente pela PAO_2 e PvO_2 , que tem um importante papel em readequar \dot{V}/\dot{Q} , mas que pode induzir hipertensão pulmonar e *cor pulmonale agudo*.

1.3. O suporte com Oxigenação por Membrana Extracorpórea em SDR.

A circulação por membrana extracorpórea veno-venosa (do inglês Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO -) como suporte respiratório é caracterizada pela oxigenação sanguínea e remoção de gás carbônico (CO_2) através do bombeamento mecânico do sangue através de uma membrana na qual ocorre a difusão dos gases.

O principal objetivo desta terapia consiste em assegurar a manutenção da ventilação mecânica protetora em pacientes com SDR conforme descrito acima, ao mesmo tempo em que garante troca gasosa adequada através da ECMO.(14, 15) Embora os resultados iniciais com o uso da ECMO como suporte respiratório em adultos não tenham sido favoráveis(16), podemos atribuir esses resultados à falta da prática comum de uso da estratégia de ventilação mecânica protetora previamente aos anos 2000 e às melhorias na

tecnologia com o suporte extracorpóreo ao longo dos anos. Assim, conforme publicado recentemente, 2 estudos randomizados e 2 metaanálises sugerem que o uso deste suporte pode aumentar a sobrevivência de pacientes com SDRA e hipoxemia refratária no contexto atual.(14, 17-19)

Na prática, durante o suporte com ECMO, o sangue é drenado da veia cava e bombeado através de uma membrana de oxigenação para troca gasosa. Em seguida, o sangue é devolvido à circulação próximo à entrada do átrio direito. Habitualmente, fluxos de sangue entre 60-80 ml/kg são suficientes para promover adequada oxigenação sanguínea em pacientes com SDRA. Ainda, é necessário que haja um fluxo de gás através da membrana para que a troca gasosa ocorra.(20) O suporte com ECMO é iniciado com o fluxo de gás na relação de 1:1 em relação ao fluxo de sangue e, ao longo da terapia, os ajustes em fluxo de sangue e gás são feitos de acordo com a gasometria arterial do paciente.(21, 22)

Contudo, embora o suporte extracorpóreo possa garantir a troca gasosa, vale ressaltar que o pulmão ainda mantém um importante papel na pressão arterial dos gases, funcionando como um segundo oxigenador, em série à ECMO, principalmente em contexto de hipoxemia refratária.(23) Progressivamente, conforme a reversão da lesão pulmonar ocorre, a troca gasosa realizada pelo pulmão melhora e permite a retirada gradual do suporte extracorpóreo.

1.4. Possível reversão da vasoconstrição pulmonar hipóxica pelo suporte com ECMO: Apresentação do problema.

Neste contexto, temos que o uso da oxigenação por circulação extracorpórea tem a capacidade de corrigir a hipoxemia e hipercapnia ocasionadas pela SDRA. Ao mesmo tempo, tem também o potencial de reduzir a resposta adaptativa fisiológica do pulmão e agravar o distúrbio \dot{V}/\dot{Q} ao elevar a pressão venosa de oxigênio (PvO₂), com possível reversão da VPH. Em 1983, Domino et al avaliaram o comportamento da vasoconstrição pulmonar hipóxica em 6 cachorros submetidos a anestesia, ventilação mecânica e suporte com ECMO após atelectasia do pulmão esquerdo. Em condições de aumento supra fisiológico da PvO₂ (superior a 100mmHg), houve uma total reversão da vasoconstrição pulmonar hipóxica no pulmão atelectasiado. No entanto, valores mais baixos de PvO₂ induzidos através do suporte extracorpóreo não foram capazes de promover tal

reversão.(24) O comportamento da hemodinâmica pulmonar, importante no manejo do paciente em ECMO, não foi avaliado neste estudo em questão.

1.5. Pergunta primária do estudo e hipótese inicial

Assim, em acordo com o exposto acima, a pergunta primária deste estudo consiste em avaliar o efeito do suporte extracorpóreo e consequente aumento da PvO_2 na perfusão pulmonar e hemodinâmica pulmonar em situações de hipoxemia e distúrbio \dot{V}/\dot{Q} , com o suporte extracorpóreo no contexto atual. Nossa hipótese inicial é de que o aumento da PvO_2 com o uso do suporte por ECMO é capaz de reverter parcial ou totalmente a vasoconstrição hipóxica pulmonar.

2.0 OBJETIVOS

2.1. Primário:

Avaliar o comportamento da perfusão pulmonar em situações de distúrbio ventilação / perfusão durante o suporte extracorpóreo.

2.2. Secundários:

- 1- Avaliar o efeito do aumento da PvO_2 na perfusão pulmonar em diferentes situações de distúrbio ventilação / perfusão.
- 2- Avaliar o efeito da variação da PvO_2 através do suporte extracorpóreo na hemodinâmica pulmonar em diferentes situações de distúrbio ventilação / perfusão.

3.0 MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada em aderência aos princípios do National Institute of Health (1985) e The American Physiological Society (1995) para o cuidado, manipulação e utilização de animais de laboratório, após aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês e Hospital das Clínicas HCFMUSP.

3.1. Preparo do experimento

Preparação cirúrgica dos animais:

A temperatura ambiente foi mantida entre 24 – 26°C ao longo de todo o procedimento. Cinco suínos *Agrocercus* com peso entre 30 - 35 Kg foram pré anestesiados com midazolam 0,5 mg / kg + Cetamina 5mg/Kg, via intramuscular. Posteriormente, os animais foram submetidos à intubação orotraqueal e conectados à ventilação mecânica (Servo i, Maquet, Alemanha) com os seguintes parâmetros: Pressão Positiva ao final da Expiração (PEEP) = 5 cm_{H2O}, volume corrente=8 ml/kg, FiO₂ = 1,0 e frequência respiratória de acordo com a necessidade para manter a pressão final de CO₂ no ar exalado (EtCO₂) entre 40 – 50 mmHg. Todos os animais foram monitorados através de um cateter venoso central em veia femoral, cateter arterial em artéria femoral, cateter de artéria pulmonar inserido através da veia jugular externa e cistostomia através de uma laparotomia mediana. Sedação e analgesia foram mantidas ao longo do experimento com Propofol 8 mg / kg / hora intravenoso (IV) contínuo e fentanil 10 mcg / kg / hora IV contínuo.

A temperatura central do animal foi mantida entre 37 - 39°C através de colchão e manta térmicos inicialmente e, após início da circulação extracorpórea, através do aquecimento do sistema com o uso da bomba de cardioplegia. Com o início da circulação extracorpórea, um bolus de 5000 UI de heparina, seguido de uma infusão contínua de 1000 UI / h foram aplicados para manutenção da anticoagulação sistêmica.

Canulação da ECMO

A veia jugular externa foi puncionada com o auxílio de ultrassonografia para introdução da cânula de devolução da ECMO (cânula 25 cm Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). O posicionamento final da cânula foi guiado através de visualização trans hepática por ultrassonografia para colocação da extremidade distal da cânula junto à abertura do átrio direito. Com técnica semelhante, a veia femoral foi puncionada para passagem de cânula de drenagem da ECMO (cânula 55 cm Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Com o auxílio de ultrassonografia, ambos os posicionamentos finais das cânulas foram checados de modo a reduzir a recirculação de sangue entre ambas durante o suporte extracorpóreo. Em todos os experimentos, foram utilizadas membranas de polimetilpenteno (BioCube 4000) da empresa Nipro Medical Corporation.

Monitorização Respiratória e Hemodinâmica

Volume minuto expirado, volume corrente, frequência respiratória, pressão de pico, pressão média, pressão positiva ao final da expiração e fração inspirada de oxigênio foram medidos continuamente através do ventilador mecânico. Aferição da EtCO₂ foi feita através de capnógrafo volumétrico conectado ao tubo orotraqueal, e monitorização da saturação arterial de oxigênio do animal através de oximetria de pulso. A monitorização sanguínea dos gases arteriais foi feita através de coleta de gasometrias e análise com o equipamento Radiometer ABL 800.

Frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão venosa central e pressão de artéria pulmonar foram medidas e mostradas continuamente através de um monitor multiparamétrico (DX 2020, Dixtal, São Paulo, Brazil). Saturação venosa central e débito cardíaco foram medidos através de espectrofotometria e termodiluição, respectivamente (Vigilance[®], Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Episódios de hipotensão com pressão arterial média inferior a 65 mmHg, foram tratados com um bolus de 250 ml de Soro Fisiológico, até um total de 75 - 100 ml/kg. Deste momento em diante, associou-se noradrenalina para tratamento do choque.

Monitorização da ventilação e perfusão pulmonar

A ventilação e perfusão pulmonar foram monitoradas através da tomografia de impedância elétrica (TIE) – Timpel Enlight 1800 - conforme previamente descrito(25, 26). Utilizamos a técnica de indicador de primeira passagem para medidas de perfusão, após transição do ventilador para o modo de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP), mantendo o valor de PEEP. Para a TIE, o indicador ou contraste consistiu em um bolus de 10 ml de NaCl a 20%, injetado em aproximadamente 2-4 segundos no átrio direito, através do cateter de artéria pulmonar, 5 segundos após início da CPAP. O fluxo de sangue da ECMO era interrompido imediatamente antes e reiniciado logo após a infusão para reduzir drenagem da salina 20% pelo circuito de ECMO.

3.2. Cálculos envolvidos no experimento

$$\text{Fração de Shunt pulmonar (\%)} = (\text{CcO}_2 - \text{CvO}_2) \times 100 / \text{CcO}_2 - \text{CaO}_2$$

$$\text{CaO}_2 = 1,36 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 / 100 + 0.0031 \times \text{PaO}_2$$

$$\text{CvO}_2 = 1,36 \times \text{Hb} \times \text{SvO}_2 / 100 + 0.0031 \times \text{PvO}_2$$

$$\text{CcO}_2 = 1,36 \times \text{Hb} \times 1 / 100 + 0.0031 \times \text{PcapO}_2$$

$$\text{PcapO}_2 = (694 - 46) \times \text{FiO}_2 / 100 - \text{PaCO}_2 / \text{QR}$$

- PaO_2 , PvO_2 e $PcapO_2$ correspondem a pressão arterial, venosa e capilar de oxigênio respectivamente. $PaCO_2$ corresponde a pressão arterial de gás carbônico.

- FiO_2 corresponde a fração inspirada de oxigênio.

-QR corresponde a Quociente respiratório.

- CcO_2 , CvO_2 e CaO_2 correspondem a conteúdo capilar, venoso e arterial de oxigênio, respectivamente

3.3. Etapas do Estudo:

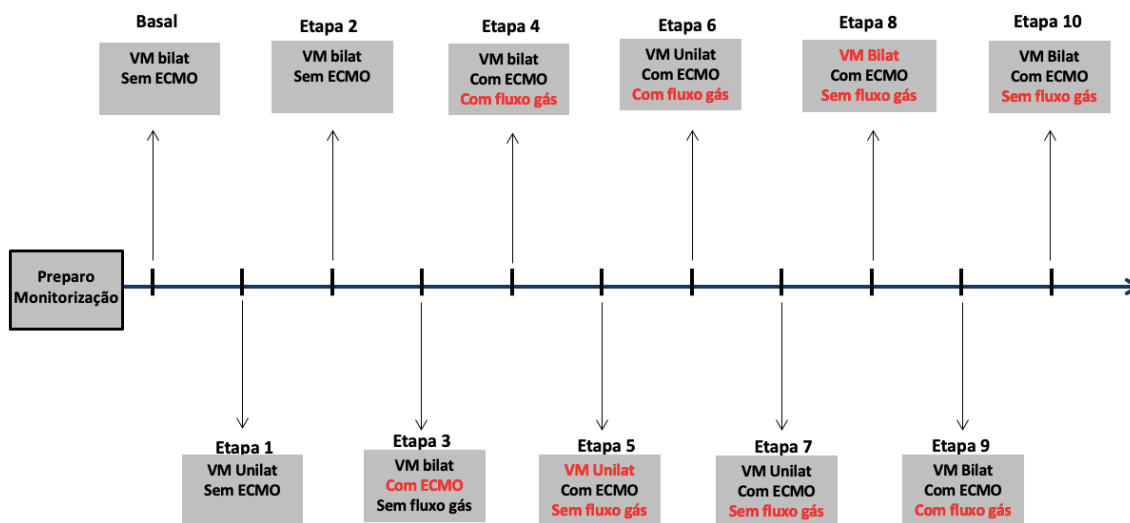
O estudo foi dividido em 10 etapas descritas abaixo (*Figura 1*). O objetivo destas diversas etapas consistiu em analisar como se comportam as variáveis aferidas após cada intervenção realizada no animal, de modo a permitir discernir se alguma nova intervenção poderia atuar como cofator em alterar a perfusão pulmonar, ainda que não previsto inicialmente.

Após cada mudança realizada, os animais permaneceram durante um período de 1 hora sem novas intervenções de modo a permitir a estabilização dos parâmetros fisiológicos antes da coleta dos dados. Ao final de todas as etapas, a fração de ventilação e perfusão das regiões anterior, posterior, direita e esquerda do pulmão do animal foram registradas através da TIE. Variáveis hemodinâmicas e respiratórias, bem como parâmetros do suporte extracorpóreo e análise de gases arteriais foram anotados.

Etapa Basal: Animal sem circuito extracorpóreo + Ventilação Pulmonar bilateral

A ventilação mecânica foi ajustada para um volume corrente de 6ml/kg e FiO_2 de 21% ou valor necessário para manter saturação de oxigênio arterial superior a 90%. Foi feita a coleta de dados no animal sem o suporte extracorpóreo, uma hora após ajustes. Os dados obtidos foram anotados e registrados como *Basal*.

Figura 1: Etapas do estudo



Etapa 1: Animal sem circuito extracorpóreo + Ventilação Pulmonar unilateral

Nesta etapa, intubou-se seletivamente o brônquio fonte direito do animal, com consequente atelectasia e colapso do pulmão contralateral. A confirmação do colapso foi feita através da redução da ventilação do pulmão atelectasiado para menos de 5% do total, conforme visualizado na TIE.

A frequência respiratória foi aumentada para 35 ipm e o volume corrente foi mantido em 6 ml/kg e reduzido, conforme necessidade, para manter uma pressão de platô inferior a 30 cm H₂O e a manter um estado de normocapnia (PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg). A fração inspirada de O₂ foi mantida de modo a tolerar uma saturação com limite inferior de até 85%. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Etapa 2: Animal sem circuito extracorpóreo + Ventilação pulmonar bilateral

Nesta etapa, o tubo orotraqueal foi tracionado de modo a retornar à ventilação pulmonar bilateral conforme confirmação feita pela TIE.

Os parâmetros ventilatórios foram mantidos de modo a permanecer um volume corrente em 6 ml/kg e pressão de platô inferior a 30 cm H₂O. A fração inspirada de O₂ foi mantida estável e a frequência respiratória foi ajustada de modo a manter um estado de normocapnia. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Etapa 3: Animal **com** circuito extracorpóreo, **sem** fluxo de gás + Ventilação pulmonar bilateral

Conexão do circuito extracorpóreo ao animal e início do fluxo de sangue a uma taxa de 500 ml/min, até preenchimento de todo o circuito com sangue do animal. Na sequência, o fluxo foi progressivamente elevado (em etapas de 500ml/min a cada minuto) até atingir um fluxo de aproximadamente 80 ml/kg. Os parâmetros ventilatórios foram mantidos estáveis com relação à etapa anterior. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Etapa 4: Animal **com** circuito extracorpóreo, **com** fluxo de gás + Ventilação pulmonar bilateral

Início do fluxo de gás no suporte extracorpóreo de modo a permitir troca gasosa através da ECMO. Os parâmetros ventilatórios foram mantidos estáveis com relação à etapa anterior, com exceção da frequência respiratória que foi ajustada de modo a manter a normocapnia conforme necessidade.

Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Etapa 5: Animal **com** circuito extracorpóreo, **sem** fluxo de gás + Ventilação pulmonar unilateral

Nesta etapa, novamente foi realizada intubação seletiva do brônquio fonte direito do animal, com consequente atelectasia e colapso do pulmão contralateral. O fluxo de gás no suporte extracorpóreo foi interrompido de modo a não haver troca gasosa através da ECMO. A fração inspirada de O₂ foi mantida de modo a tolerar uma saturação com limite inferior de até 80% e a frequência respiratória foi ajustada de modo a manter um estado de normocapnia. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Etapa 6: Animal **com** circuito extracorpóreo, **com** fluxo de gás + Ventilação pulmonar unilateral

Manutenção da intubação seletiva e parâmetros ventilatórios conforme etapa anterior. Início de fluxo de gás no circuito extracorpóreo de modo a permitir troca gasosa através da ECMO, com objetivo de manter a saturação arterial de oxigênio em

valores superiores a 90% e normocapnia. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

*Etapa 7: Animal **com** circuito extracorpóreo, **sem** fluxo de gás + Ventilação pulmonar unilateral*

Etapa semelhante à etapa 5. O fluxo de gás no suporte extracorpóreo foi interrompido de modo a não haver troca gasosa através da ECMO. A fração inspirada de O₂ foi mantida de modo a tolerar uma saturação com limite inferior de até 80% e a frequência respiratória foi ajustada de modo a manter um estado de normocapnia. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

*Etapa 8: Animal **com** circuito extracorpóreo, **sem** fluxo de gás + Ventilação pulmonar bilateral após lavagem com lesão pulmonar e depleção de surfactante.*

Nesta fase, a cânula traqueal foi tracionada de modo a permitir ventilação pulmonar bilateral novamente. Em seguida, foram realizadas repetidas lavagens pulmonares com solução salina 0,9% aquecida (30-40 ml/kg) para promover lesão pulmonar até atingir uma relação PaO₂ / FiO₂ < 70 -100mmHg identificada em gasometria arterial, conforme previamente descrito.(27, 28) Após 10 minutos para estabilização, com PEEP = 0 cmH₂O, volume corrente = 6 ml/kg, frequência respiratória = 35 ipm e FiO₂ = 1, se a relação PaO₂ / FiO₂ estivesse abaixo de 100mmHg, o animal permanecia mantido conectado por 1 hora ao circuito de ECMO sem gás em contracorrente para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

*Etapa 9: Animal **com** circuito extracorpóreo, **com** fluxo de gás + Ventilação pulmonar bilateral com FiO₂=1 após lavagem com lesão pulmonar e depleção de surfactante.*

Após lesão pulmonar induzida anteriormente e estabilização, foi iniciado o fluxo de gás em contracorrente pela ECMO, caracterizando o reinício do suporte extracorpóreo em uma situação de lesão pulmonar aguda / SDRA. Os parâmetros ventilatórios foram mantidos conforme etapa anterior. O ajuste da ECMO foi feito através de mudanças no fluxo de sangue e gás de modo a manter a saturação arterial de oxigênio em valores superiores a 90% e normocapnia. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Etapa 10: Animal com circuito extracorpóreo, sem fluxo de gás + Ventilação pulmonar bilateral após lavagem com lesão pulmonar e depleção de surfactante.

Nesta etapa, os parâmetros ventilatórios foram mantidos conforme etapa anterior e o fluxo de gás através da ECMO interrompido. A FiO_2 foi reduzida de modo a garantir o retorno à hipoxemia. Os animais permaneceram por uma hora nesta condição para estabilização e, após este período, os dados foram coletados e registrados.

Após o término do experimento os animais foram sacrificados através de aprofundamento do plano anestésico e posterior administração de cloreto de potássio endovenoso (66mg/Kg).

As figuras abaixo representam um desenho esquemático para exemplificar o modelo experimental sem ECMO, com ECMO, mas sem circulação de gás e com ECMO com circulação de gás.

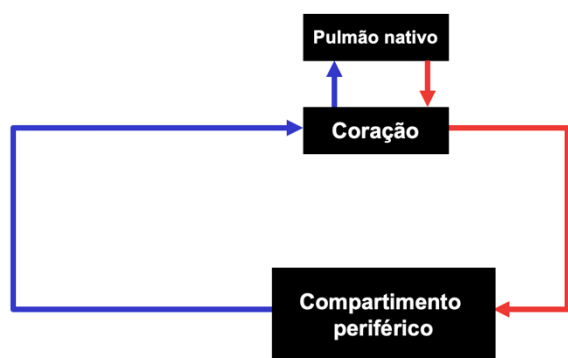


Figura 2.: Desenho esquemático representando modelo experimental **antes** da canulação da ECMO. O sangue desoxigenado (azul) do compartimento periférico retorna ao lado direito do coração e é bombeado aos pulmões nativos onde realiza a troca gasosa. O sangue já oxigenado (vermelho) retorna ao lado esquerdo do coração e é então bombeado para o compartimento periférico.

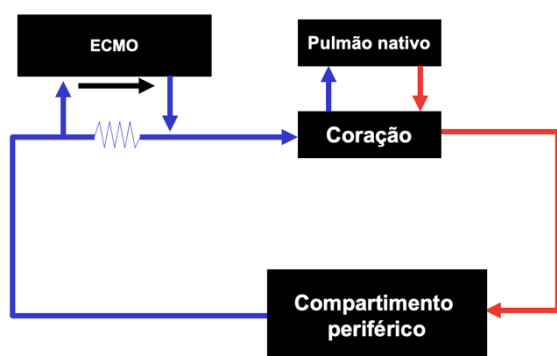
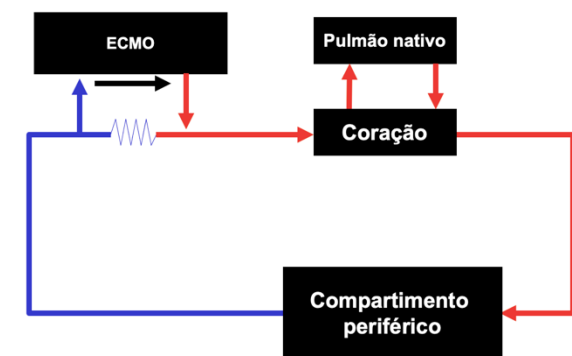


Figura 3.: Desenho esquemático representando modelo experimental **após** canulação da ECMO, mas **sem fluxo de gás** pela membrana. O sangue desoxigenado (azul) do compartimento periférico passa pela ECMO, mas não realiza troca gasosa pois não há fluxo de gás. Assim, o sangue retorna da ECMO desoxigenado e a troca gasosa ocorre exclusivamente no pulmão nativo.



periférico.

Figura 4.: Desenho esquemático representando modelo experimental **após** canulação da ECMO e **com fluxo de gás** pela membrana. O sangue desoxigenado (azul) do compartimento periférico passa pela ECMO onde ocorre troca gasosa. Posteriormente, o sangue oxigenado (vermelho) retorna da ECMO e passa pelo pulmão nativo onde há nova troca gasosa. O sangue então retorna ao coração e é bombeado para o compartimento

3.4. Objetivos de cada comparação entre as etapas

Após aquisição dos dados, as seguintes etapas foram comparadas entre si com objetivos específicos conforme descrito abaixo e exposto na figura 5.

Comparação: Basal -> Etapa 1 -> Etapa 2

Objetivo: Testar o modelo proposto e avaliar o comportamento da ventilação, perfusão e parâmetros hemodinâmicos com a intubação seletiva.

Checar se a intubação seletiva é capaz de reduzir a ventilação e perfusão no pulmão colapsado, bem como checar se a TIE é capaz de detectar esse comportamento.

Comparação: Etapa 3->Etapa 4

Objetivo: Avaliar se o início do suporte extracorpóreo é capaz de aumentar a PvO_2 (principal determinante em induzir vasoconstricção arterial pulmonar) e se o suporte por si só poderia induzir mudanças na ventilação e perfusão pulmonar.

Comparação: Etapa 3-> Etapa 5

Objetivo: Avaliar se o circuito de ECMO conectado ao animal poderia induzir mudanças na perfusão pulmonar ou atenuar variações na perfusão pulmonar detectadas pela TIE antes e após indução de colapso pulmonar unilateral, o que poderia atrapalhar os resultados obtidos em etapas posteriores.

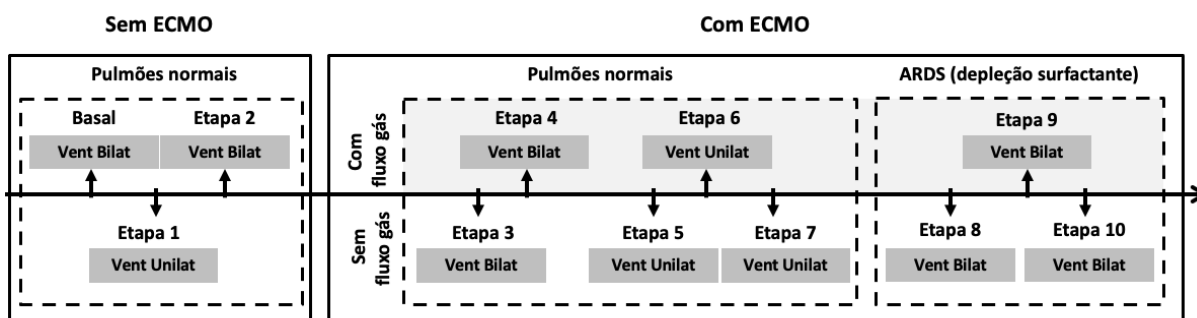
Comparação Etapa 5-> Etapa 6-> Etapa 7

Objetivo: Avaliar se o início do suporte com ECMO e aumento da PvO_2 poderiam aumentar a perfusão do pulmão colapsado que estava reduzida em resposta à vasoconstricção hipóxica (em decorrência do colapso).

Comparação Etapa 8-> Etapa 9-> Etapa 10

Objetivo: De maneira semelhante à comparação anterior, este momento visa avaliar se o início do suporte com ECMO e aumento da PvO_2 poderiam aumentar a perfusão do pulmão colapsado que estava reduzida em resposta à vasoconstricção hipóxica. No entanto, aqui, buscou-se um modelo mais próximo ao quadro clínico de SDRA com indução de colapso posterior por depleção de surfactante.

Figura 5 :Etapas comparadas entre si ao longo do experimento.



3.5. Análise Estatística

O desfecho primário foi definido como variação da perfusão pulmonar entre as diferentes etapas do estudo. Em decorrência da ausência de estudos sobre o tema não foi possível realizar um cálculo da amostra necessária. No entanto, com base em um estudo fisiológico de desenho semelhante previamente publicado, acreditamos que uma amostra de 5 animais seria suficiente para análise.(25) As variáveis contínuas foram tratadas como apresentando uma distribuição não normal e apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Dados contínuos referente a variáveis hemodinâmicas, respiratórias, ventilação / perfusão pulmonar e dados laboratoriais ao longo do tempo foram analisados através de comparações entre as etapas de interesse através de um modelo misto, utilizando o animal como fator randômico. Um valor de $p < 0.05$ foi adotado como estatisticamente significativo. O pacote de estatística R (*R Core Team (2019) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>*) foi utilizado

para realização dos cálculos e construção dos gráficos apresentados. O pacote utilizado para análise foi o lmerTest.(29)

4.0 RESULTADOS

Foram incluídos 5 animais em nosso estudo e todos os dados referentes a ventilação e perfusão pulmonar foram incluídos na análise atual. O suporte com ECMO foi capaz de aumentar a PvO₂ do animal nas etapas de interesse (Figura 6). Além disso, a TIE foi capaz de detectar variações na ventilação e perfusão ao longo de todas as etapas do experimento, com e sem o uso da ECMO.

Em um primeiro momento, foi possível criar uma condição de colapso pulmonar unilateral com a intubação seletiva e a TIE detectou que a ventilação pulmonar esquerda chegou a valores próximos de zero (comparação etapas Basal – Etapa 1 – Etapa 2). O colapso pulmonar esquerdo induziu queda na PvO₂, com um aumento significativo na PAPm e na fração de shunt pulmonar (Figuras 7). O início do suporte com ECMO em um contexto de ventilação bilateral (comparação Etapa 3 – Etapa 4), promoveu um aumento na PvO₂, mas não gerou nenhuma modificação nas medidas de PAPm, perfusão ou shunt pulmonar (Figuras 8a – 8e). Além disso, mesmo com início do fluxo sanguíneo através do circuito de ECMO, a TIE ainda foi capaz de detectar a variação da ventilação e perfusão pulmonar após intubação seletiva e colapso pulmonar esquerdo (Figuras 9a a 9d)

No cenário de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} decorrente de ventilação pulmonar unilateral em ECMO com e sem o fluxo de gás ligado (Etapa 5 – Etapa 6 – Etapa 7), o início do suporte com ECMO promoveu um aumento significativo da PvO₂ e do shunt pulmonar em associação a uma queda na PAPm. Por outro lado, a perfusão pulmonar do pulmão colapsado não sofreu modificações após início do suporte (Figuras 10). Além disso, como podemos observar na tabela 4, não houve variação significativa do débito cardíaco entre as etapas avaliadas que pudesse justificar a variação de shunt sem variação na perfusão pulmonar. Os dados referentes às variáveis respiratórias e hemodinâmicas destas etapas estão descritos na tabela 4.

No cenário de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} decorrente de lesão induzida por lavagem pulmonar e depleção de surfactante com e sem o fluxo de gás ligado (Etapa 8 – Etapa 9 – Etapa 10), pudemos notar que o modelo criado foi capaz de reduzir a ventilação posterior ao longo das etapas avaliadas. No entanto, houve um aumento progressivo da ventilação posterior dos pulmões da etapa 8 até a etapa 10, decorrente de progressivo recrutamento pulmonar por tempo (Figura 11a).

O início do suporte com ECMO (fluxo de gás ligado) aumentou a PvO_2 e reduziu a PAPm sem alteração do débito cardíaco que justificasse esses achados (Figuras 11b, 11e e tabela 5). O shunt pulmonar não foi diferente entre as etapas após início do suporte com ECMO. (Figura 11d). Por fim, não houve alteração na distribuição da perfusão pulmonar com ou sem o suporte com ECMO neste contexto (Figura 11c). Os dados referentes às variáveis respiratórias e hemodinâmicas destas etapas estão descritos na tabela 5.

Figura 6: PvO_2 = Pressão Venosa de Oxigênio. Comportamento da PvO_2 ao longo de todas as etapas do experimento. Nota-se que nas etapas nas quais o animal está em ECMO e com fluxo de gás ligado (Etapas 4, 6 e 9) há um aumento na PvO_2 .

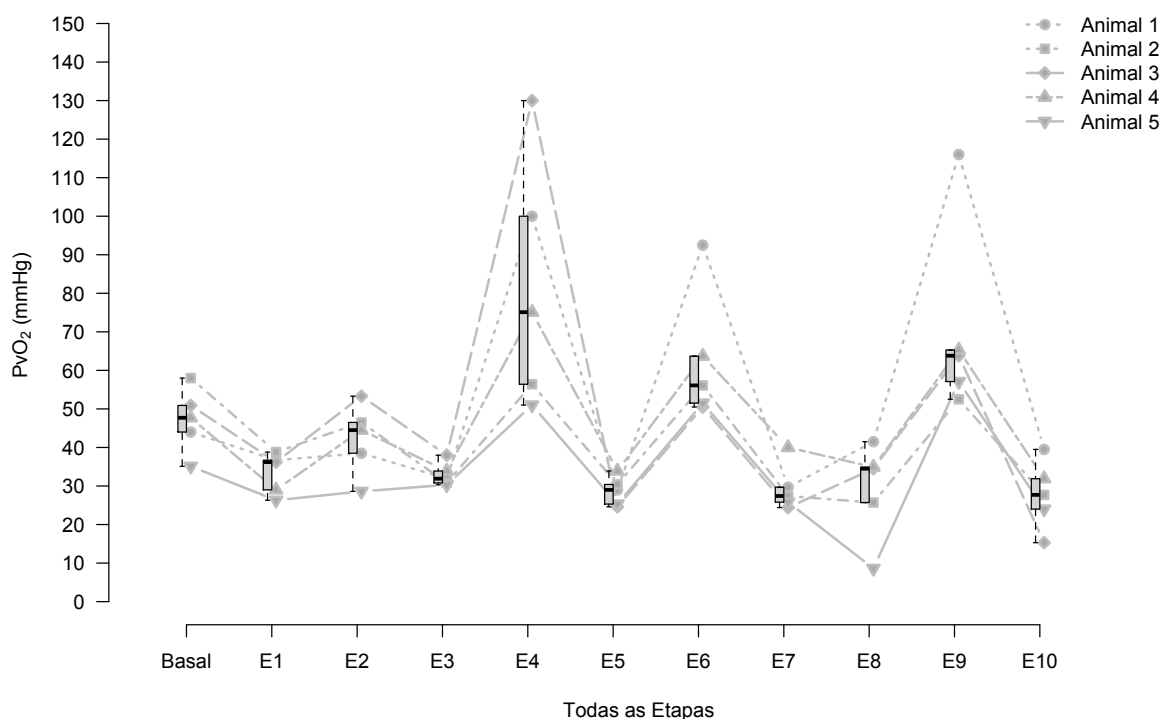


Tabela 1: Comparação entre etapas Basal, Etapa 1 e Etapa 2

	Basal (Ventilação bilateral)	Etapa 1 (Ventilação unilateral)	Etapa 2 (Ventilação bilateral)	Valor de P
Frequência Respiratória (ipm)	20 [18,32]	35 [35,35]	22 [20,30]	0.004
Volume Corrente (ml)	260 [255,270]	170 [165,180]	260 [238,270]	<0.001
Pressão de Platô (cmH ₂ O)	17 [15,20]	22 [20,23]	17 [17,18]	0.003
FiO ₂ (%)	30 [25,30]	25 [21,30]	30 [25,30]	0.409
PEEP (cmH ₂ O)	5 [5,5]	5 [5,5]	5 [5,5]	1.000
Frequência Cardíaca (bpm)	73 [72,80]	70 [67,77]	74 [69,74]	0.612
Pressão Arterial Média (mmHg)	120 [118,123]	127 [112,132]	133 [131,134]	0.040
Pressão Média de Artéria Pulmonar (mmHg)	28 [28,30]	35 [33,39]	27 [26,31]	0.033
Pressão Venosa Central (mmHg)	12 [10,16]	14 [11,14]	14 [12,14]	0.844
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg)	12 [10,14]	15 [12,17]	14 [13,15]	0.435
Débito Cardíaco (l/min)	4.1 [3.2,4.2]	3.4 [2.8,3.6]	3.9 [3.3,4.6]	0.452
Temperatura(°C)	36.5 [35.1,37.1]	38.1 [36.5,38.5]	37.9 [37,38.2]	0.002
PAC SvO ₂ (%)	80 [75,81]	53 [52,59]	60 [56,63]	<0.001
pHa	7.33 [7.31,7.42]	7.44 [7.25,7.46]	7.40 [7.10,7.42]	0.177
PaO ₂ (mmHg)	108 [97.5,108]	59.8 [56.3,63.9]	76.3 [76.2,93.7]	0.036
PaCO ₂ (mmHg)	37.8 [35.5,49.3]	38.2 [34.4,44]	41.9 [35.3,43.1]	0.777
PvO ₂ (mmHg)	47.7 [44.0,50,9]	36.2 [29,36.7]	44.5 [38.5,46.5]	0.002
BE	-3.1 [-9.62,3.1]	5.5 [3.25,7.05]	3.5 [-3.2,6.4]	0.002
SaO ₂ (%)	97.3 [96.6,97.6]	87.9 [86.1,89.6]	92.8 [92.5,96]	0.028
Lactato(mg/dl)	9 [7,9]	6 [5,8]	6 [5,7]	0.017
Hemoglobina (mg/dl)	10.5 [10.2,10.7]	11.0 [10.9,11.2]	11.1 [10.9,11.2]	0.046

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP = Pressão Positiva ao Final da Expiração; PAC SvO₂ = Saturação venosa central obtida no cateter de artéria pulmonar; pHa = pH arterial; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio; BE = Base Excess; SaO₂ = Saturação arterial de oxigênio.

Figura 7a.: Ventilação do pulmão esquerdo após colapso por seletivação com consequente queda da ventilação para próximo de zero e posterior retorno da ventilação após tração da cânula traqueal.

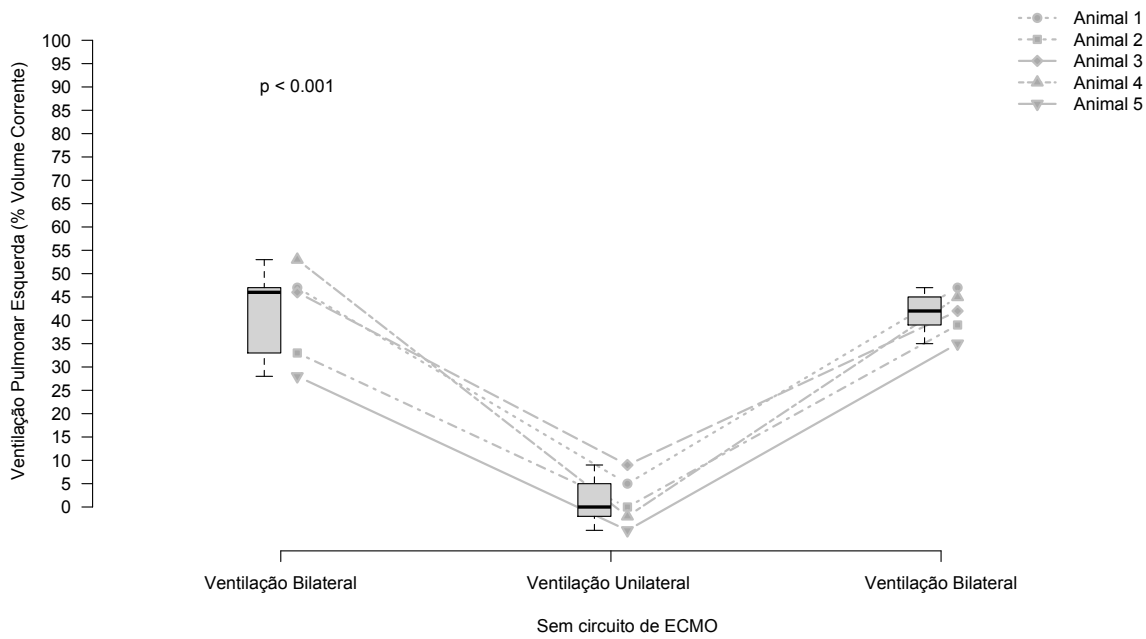


Figura 7b.: PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio. Queda da PvO₂ após seletivação e colapso pulmonar esquerdo com posterior ascensão da PvO₂ após tração da cânula e retorno à ventilação bilateral.

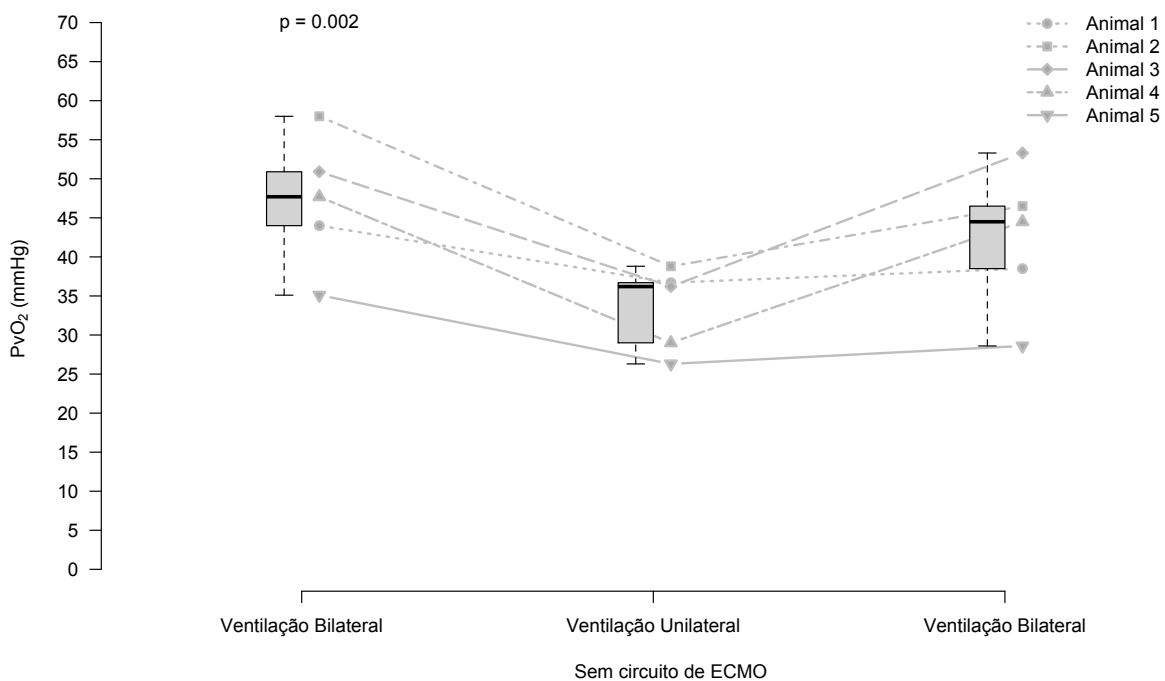


Figura 7c.: Queda da perfusão pulmonar esquerda após seletivação e colapso pulmonar esquerdo com posterior ascensão da perfusão após tração da cânula e retorno à ventilação bilateral.

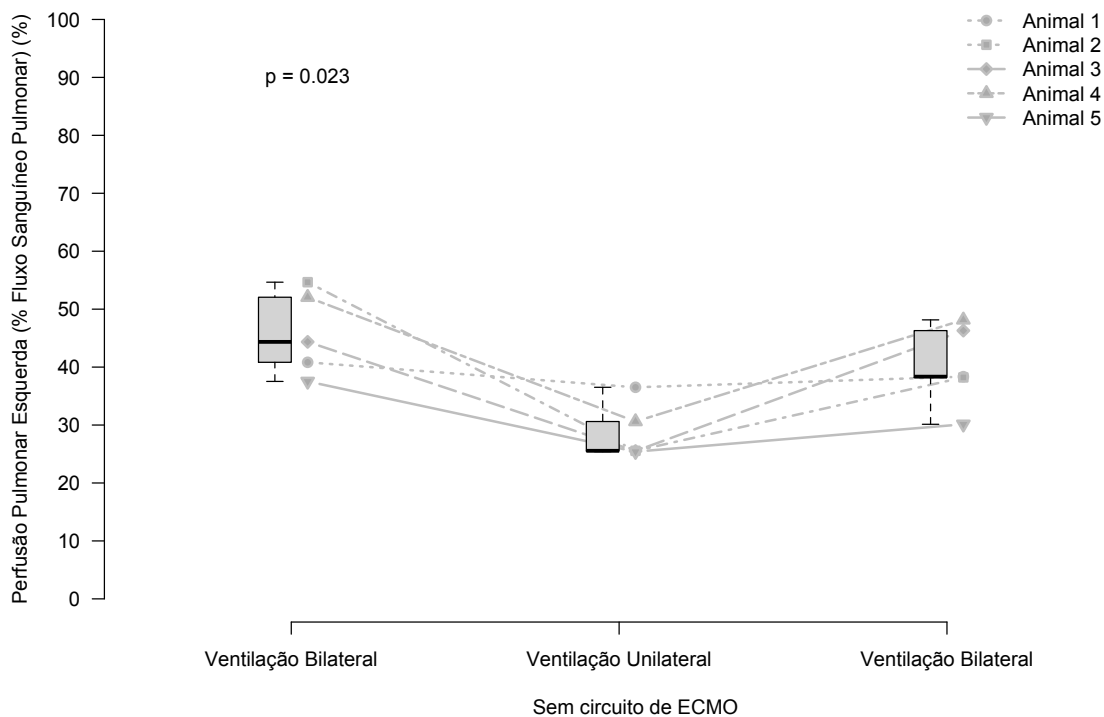


Figura 7d.: Fração de shunt pulmonar durante ventilação pulmonar bilateral e unilateral. Existe um comportamento não homogêneo entre os animais, mas com aumento do shunt durante ventilação unilateral.

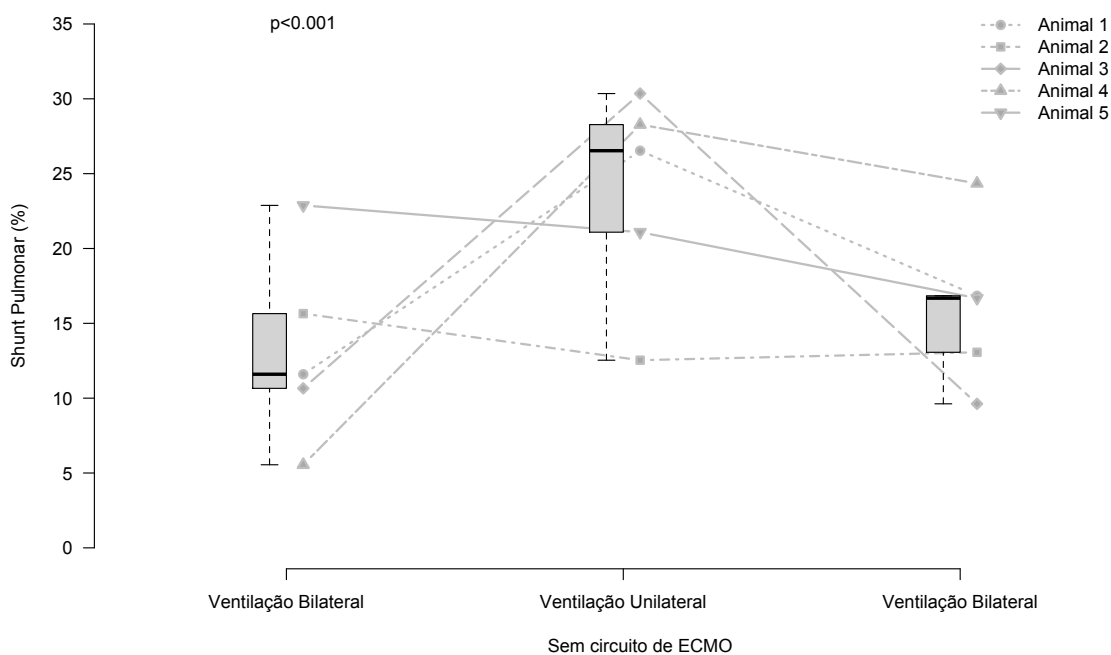


Figura 7e.: PAPm = Pressão média de artéria pulmonar. PAPm durante ventilação unilateral e bilateral no modelo sem o circuito de ECMO. Nota-se aumento da PAPm após intubação seletiva e ventilação unilateral.

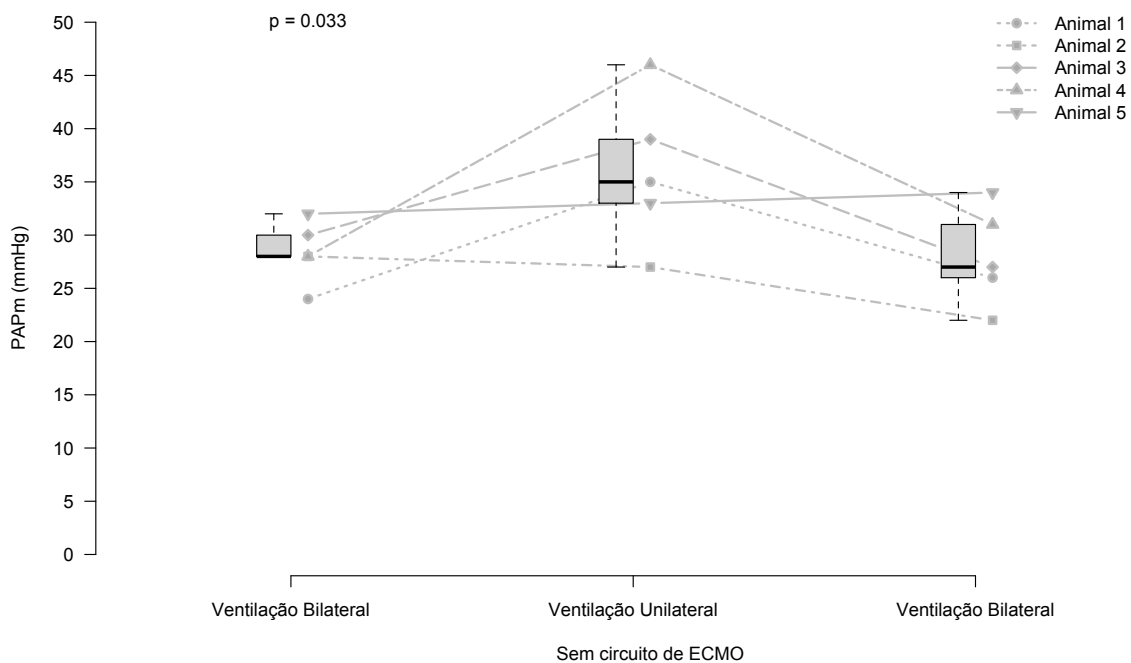


Tabela 2: Comparação entre Etapa 3; Etapa 4.

	E3-Ventilação bilateral ECMO - Sem Gás	E4-Ventilação bilateral ECMO - Com Gás	Valor de p
Frequência Respiratória (ipm)	22 [20,25]	25 [18,35]	0.877
Volume Corrente (ml)	240 [238,250]	229 [210,255]	0.609
Pressão de Platô (cmH ₂ O)	19 [18,19]	18 [17,18]	0.032
FiO ₂ (%)	35 [35,50]	100 [35,100]	0.2559
PEEP (cmH ₂ O)	5 [5,5]	5 [5,5]	0.346
Frequência Cardíaca (bpm)	93 [87,108]	101 [80,119]	0.666
Pressão Arterial Média (mmHg)	85 [72,100]	100 [85,116]	0.160
Pressão Média de Artéria Pulmonar (mmHg)	30 [22,31]	22 [20,25]	0.216
Pressão Venosa Central (mmHg)	10 [9,10]	12 [7,12]	1.000
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg)	12 [12,13]	10 [9,16]	1.000
Débito Cardíaco (l/min)	4.1 [3.7,4.8]	5.5 [3.6,8.4]	0.079
Temperatura(°C)	37.5 [36.7,38.1]	37.9 [36.6,38]	0.361
PAC SvO ₂ (%)	50 [48,58]	83 [83,94]	<0.001
pHa	7.39 [7.35,7.40,]	7.41 [7.20,7.42]	0.882
PaO ₂ (mmHg)	84.3 [81.4,116]	116 [101.6,298]	0.1823
PaCO ₂ (mmHg)	40.0 [37.5,45.6]	40.3 [40.0,42.4]	0.488
PvO ₂ (mmHg)	31.9 [30.8,33.9]	75.1 [56.4,100]	0.021
BE	-0.1 [-6.1],0.8]	1.0 [-10,1.4]	0.712
SaO ₂ (%)	94.4 [94.4,98.4]	98.2 [97.8,100.0]	0.087
Lactato(mg/dl)	6 [6,6]	6 [6,8]	0.565
Hemoglobina (mg/dl)	8.7 [8.4,8.8]	8.8 [8.3,8.9]	0.402

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP = Pressão Positiva ao Final da Expiração; PAC SvO₂ = Saturação venosa central obtida no cateter de artéria pulmonar; pHa = pH arterial; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio; BE = Base Excess; SaO₂ = Saturação arterial de oxigênio.

Figura 8a: PvO₂=Pressão venosa de oxigênio. Elevação da PvO₂ após início do suporte com ECMO durante ventilação pulmonar bilateral.

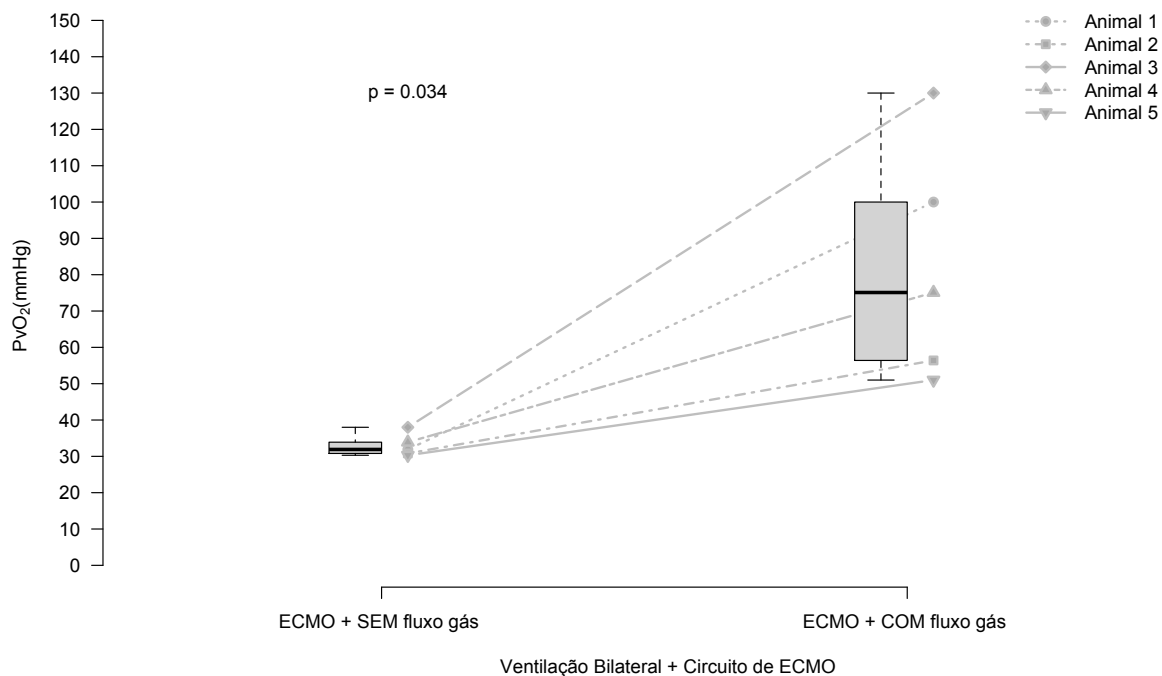


Figura 8b: PAPm=Pressão Média da Artéria Pulmonar. O suporte com ECMO não interferiu na PAPm durante ventilação pulmonar bilateral na ausência de hipóxia.

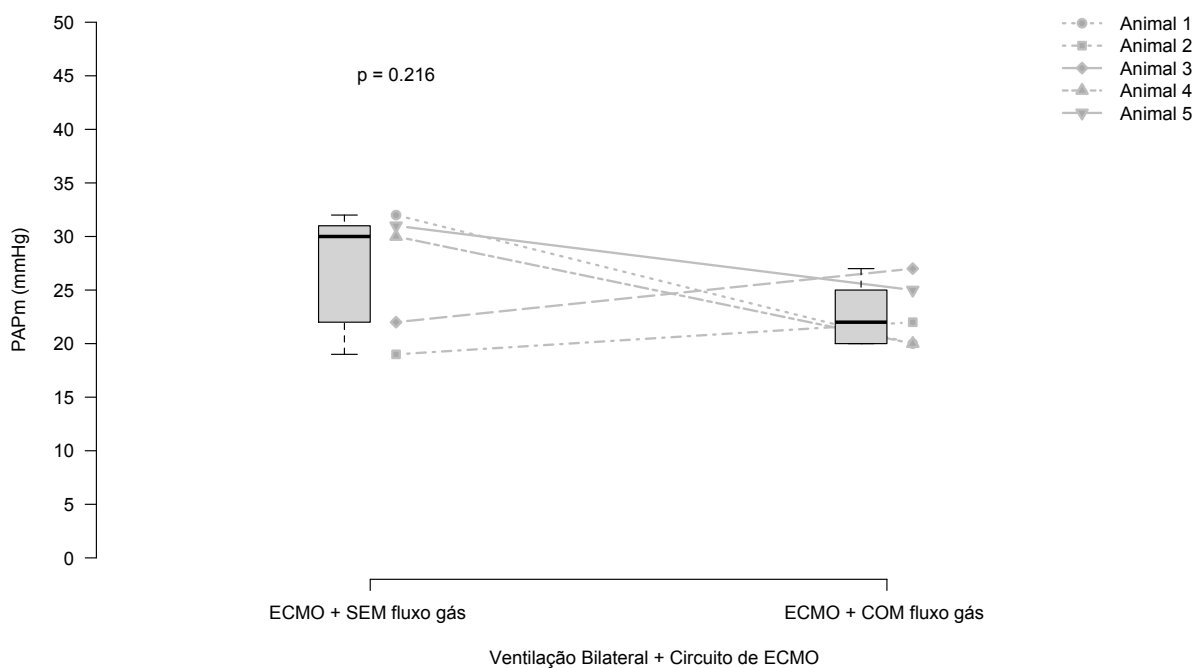


Figura 8c: Perfusão pulmonar esquerda e direita mantiveram-se estáveis após início de troca gasosa através da ECMO, sugerindo que o suporte com ECMO por si só não é capaz de alterar a perfusão pulmonar em um contexto de ventilação estável.

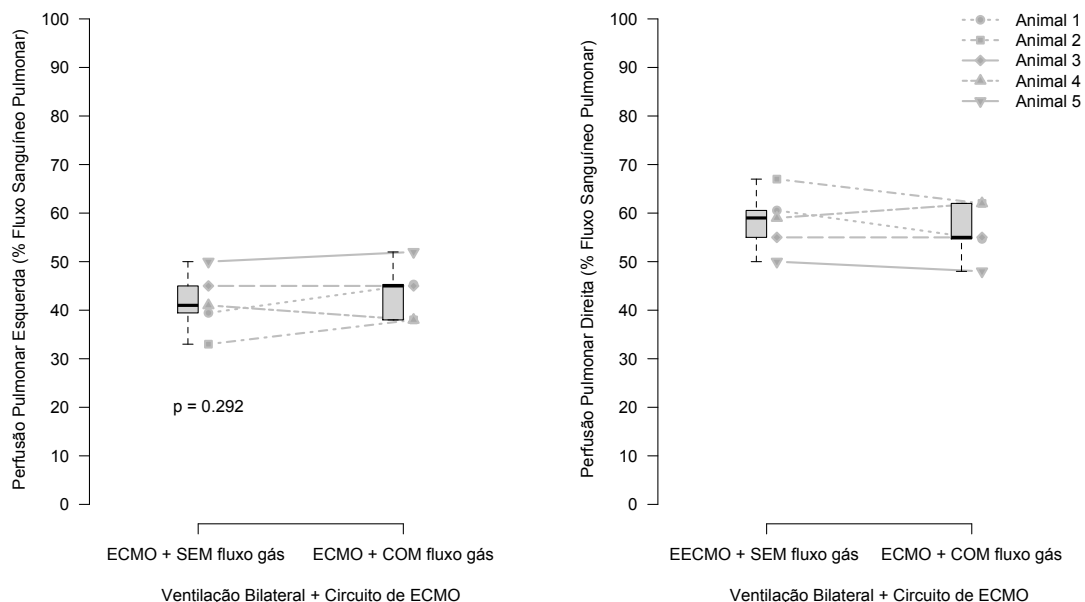


Figura 8d: Perfusão pulmonar posterior e anterior mantiveram-se estáveis após início de troca gasosa através da ECMO, sugerindo que o suporte com ECMO por si só não é capaz de alterar a perfusão pulmonar em um contexto de ventilação estável.

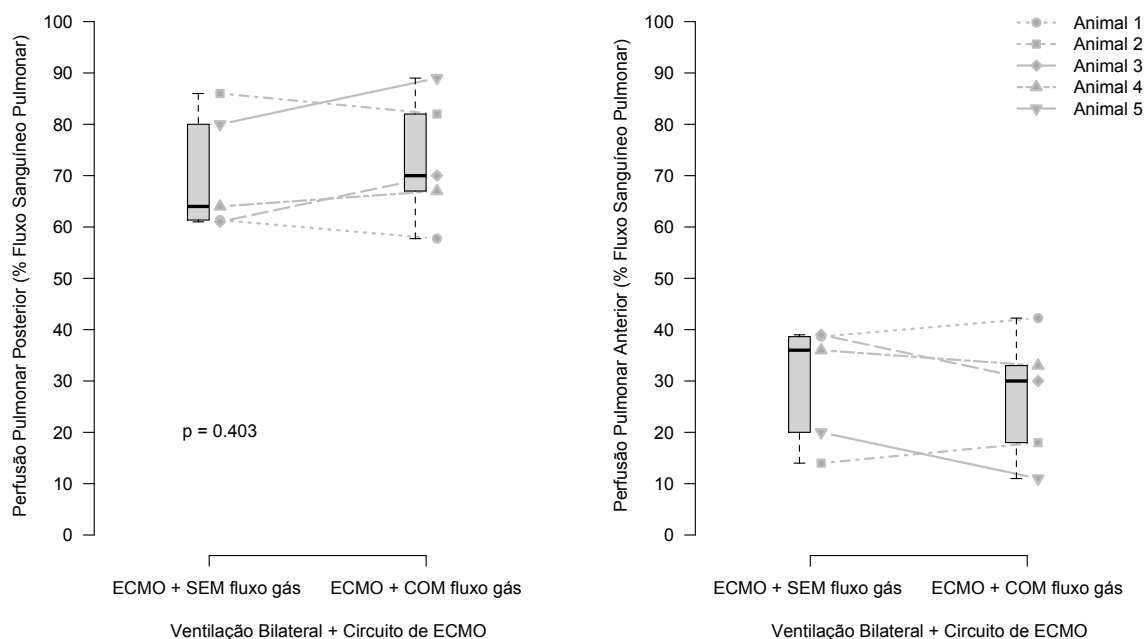


Figura 8e: Shunt pulmonar antes e após início do suporte com ECMO em situação de ventilação pulmonar bilateral. O início do suporte com ECMO (COM fluxo de gás) não alterou o shunt pulmonar.

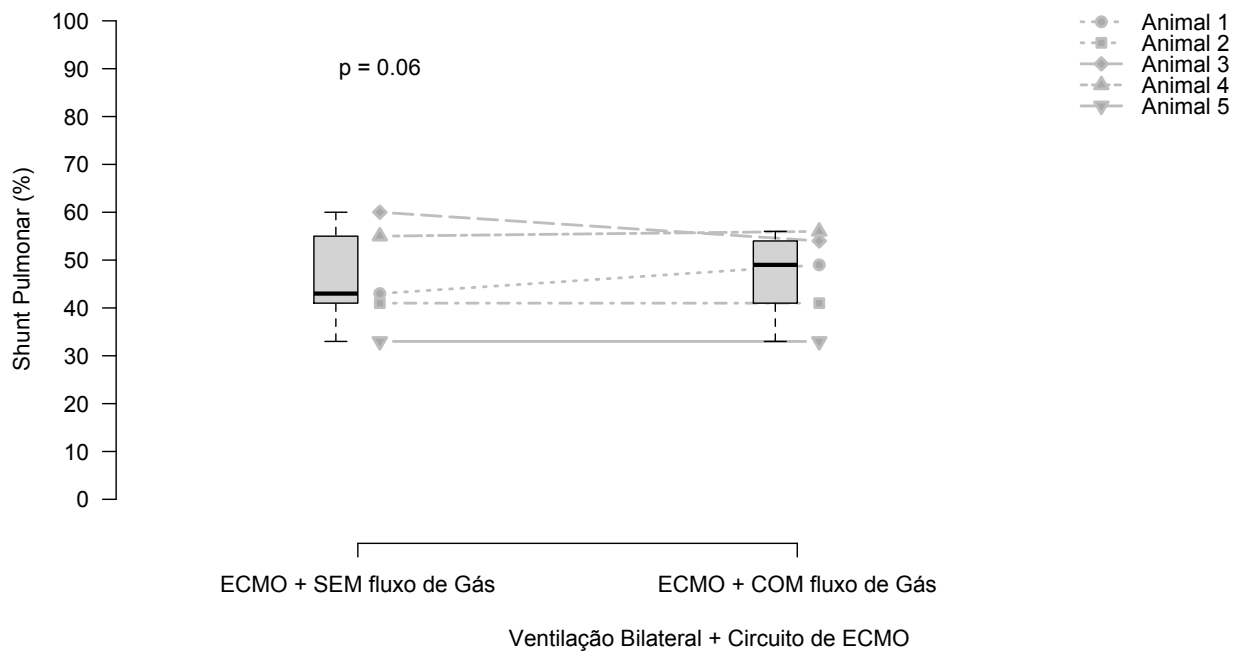


Tabela 3: Comparação entre Etapa 3 e Etapa 5

	E3-Ventilação bilateral		E5-Ventilação unilateral		Valor de p
	Com ECMO	SEM Gás	Com ECMO	SEM Gás	
Frequência Respiratória (ipm)	22 [20,25]		35 [35,35]		0.019
Volume Corrente (ml)	240 [238,250]		160 [152,175]		0.023
Pressão de Platô (cmH ₂ O)	19 [18,19]		24 [19,31]		0.122
FiO ₂ (%)	35 [35,50]		30 [25,35]		0.355
PEEP (cmH ₂ O)	5 [5,5]		5 [5,5]		0.346
Frequência Cardíaca (bpm)	93 [87,108]		122 [114,134]		0.025
Pressão Arterial Média (mmHg)	85 [72,100]		105 [101,109]		0.254
Pressão Média de Artéria Pulmonar (mmHg)	30 [22,31]		37 [33,37]		0.008
Pressão Venosa Central (mmHg)	10 [9,10]		13 [9,13]		0.426
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg)	12 [12,13]		13 [12,13]		0.108
Débito Cardíaco (l/min)	4.1 [3.7,4.8]		4.6 [4.3,5.7]		0.199
Temperatura(°C)	37.5 [36.7,38.1]		38 [37.2,38.2]		0.194
PAC SvO ₂ (%)	50 [48,58]		45 [43,46]		0.410
pHa	7.39 [7.35,7.40,]		7.39 [7.17,7.39]		0.364
PaO ₂ (mmHg)	84.3 [81.4,116]		61.8 [56.7,68]		0.078
PaCO ₂ (mmHg)	40.0 [37.5,45.6]		43.3 [38.5,47.1]		0.153
PvO ₂ (mmHg)	31.9 [30.8,33.9]		29.0 [25.3,30.4]		0.084
BE	-0.1 [-6.1],0.8]		-0.2 [-10.4,1.3]		0.629
SaO ₂ (%)	94.4 [94.4,98.4]		85.7[84.9,88.8]		0.006
Lactato(mg/dl)	6 [6,6]		8 [5,14]		0.226
Hemoglobina (mg/dl)	8.7 [8.4,8.8]		8.9 [8.7,9.7]		0.198

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP = Pressão Positiva ao Final da Expiração; PAC SvO₂ = Saturação venosa central obtida no cateter de artéria pulmonar; pHa = pH arterial; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio; BE = Base Excess; SaO₂ = Saturação arterial de oxigênio.

Figura 9a: Ventilação pulmonar esquerda antes e após intubação seletiva e colapso pulmonar esquerdo. Houve redução da ventilação pulmonar esquerda após intubação seletiva.

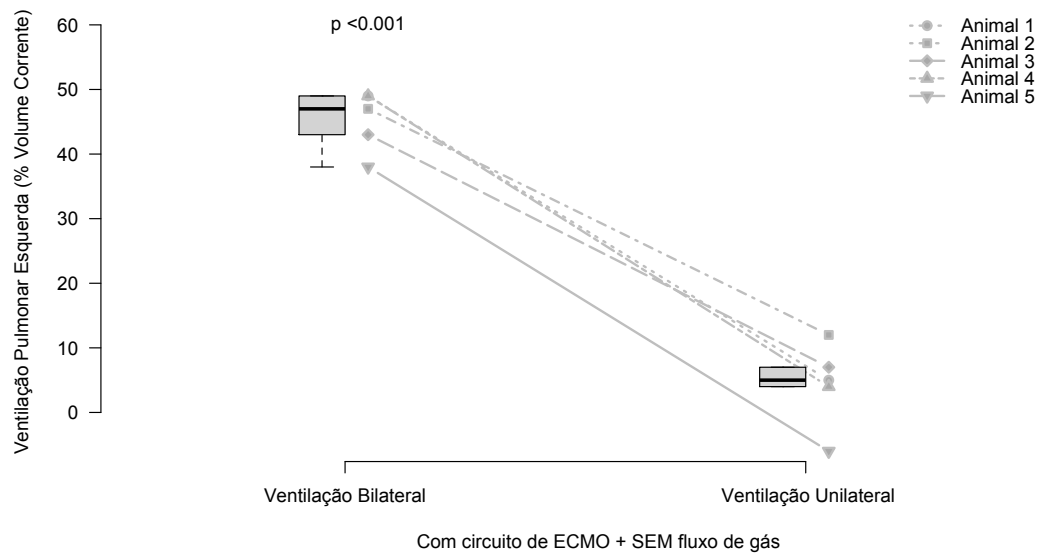


Figura 9b: PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio. PvO₂ antes e após intubação seletiva e colapso pulmonar esquerdo no animal conectado ao circuito de ECMO, mas sem fluxo de gás (sem suporte). Houve redução não significativa da PvO₂ após intubação seletiva.

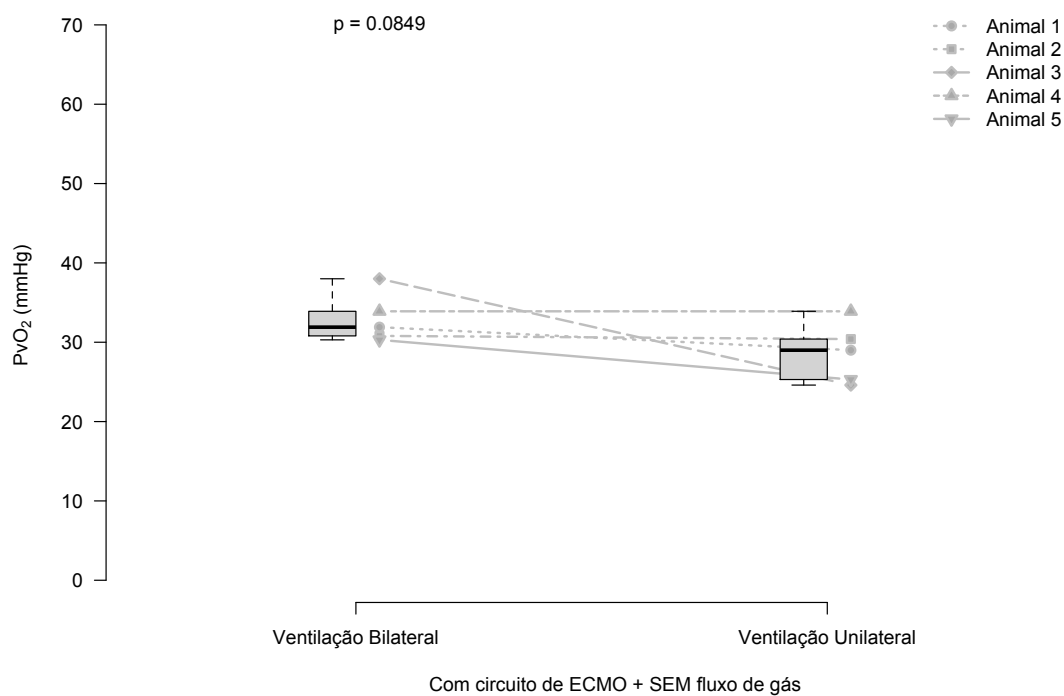


Figura 9c: Perfusão pulmonar esquerda antes e após intubação seletiva e colapso pulmonar esquerdo. Houve redução da perfusão pulmonar esquerda após intubação seletiva, sugerindo que o fluxo de sangue através da ECMO (por si só) não altera o comportamento da perfusão pulmonar.

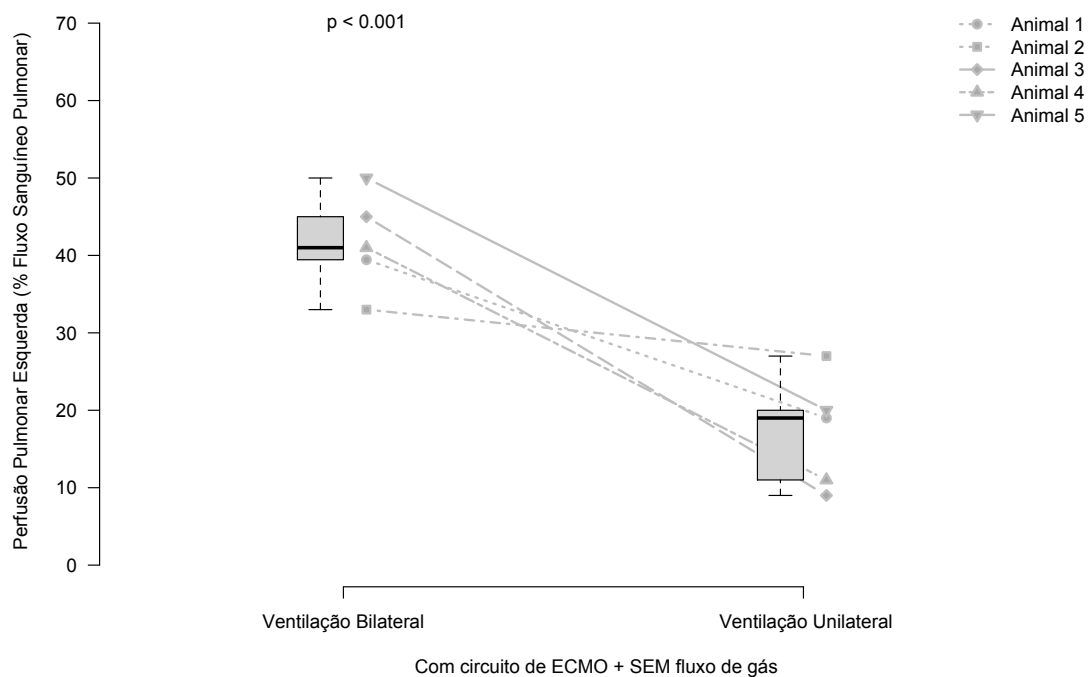


Figura 9d: PAPm = Pressão média da artéria pulmonar. PAPm antes e após intubação seletiva e colapso pulmonar esquerdo. Houve aumento significativo da PAPm após intubação seletiva.

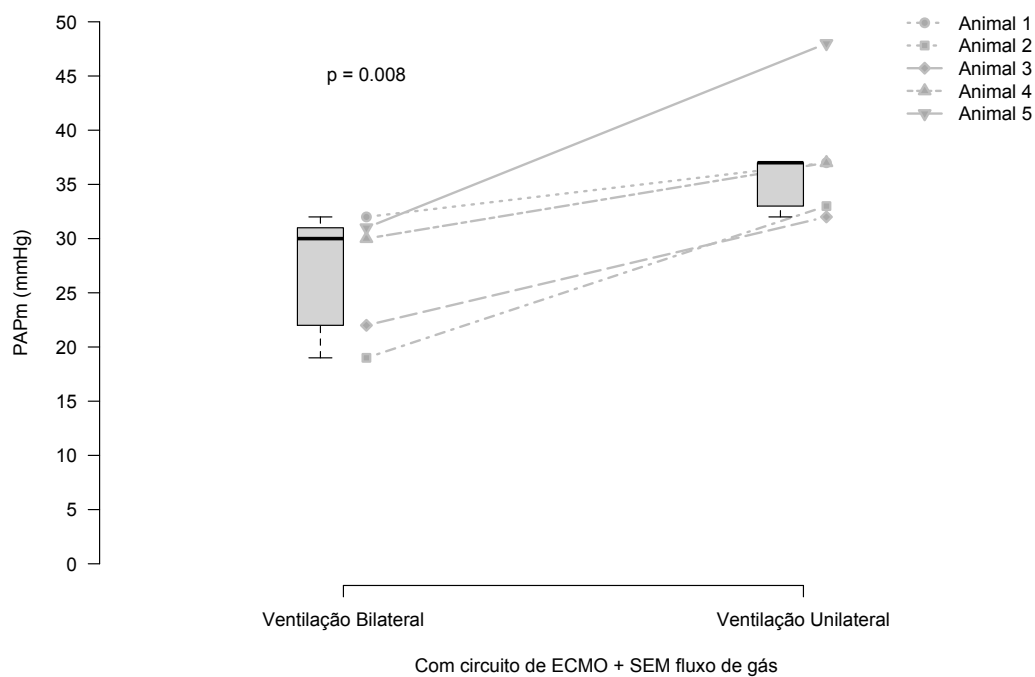


Tabela 4: Comparação entre Etapa 5; Etapa 6 e Etapa 7

	E5-Ventilação unilateral-Sem ECMO	E6-Ventilação unilateral-Com ECMO	E7-Ventilação unilateral-Sem ECMO	Valor de p
Frequência Respiratória (ipm)	35 [35,35]	35 [35,35]	35 [35,35]	0.409
Volume Corrente (ml)	160 [152,175]	150 [149,155]	170 [164,200]	0.456
Pressão de Platô (cmH ₂ O)	24 [19,31]	23 [22,26]	32 [25,34]	0.045
FiO ₂ (%)	30 [25,35]	35 [30,50]	35 [35,60]	0.378
PEEP (cmH ₂ O)	5 [5,5]	5 [5,5]	5 [5,5]	1.000
Frequência Cardíaca (bpm)	122 [114,134]	117 [95,120]	136 [123,142]	0.122
Pressão Arterial Média (mmHg)	105 [101,109]	103 [86,109]	104 [83,112]	0.437
Pressão Média de Artéria Pulmonar (mmHg)	37 [33,37]	23 [22,27]	39 [37,43]	0.0098
Pressão Venosa Central (mmHg)	13 [9,13]	11 [11,15]	10 [7,13]	0.525
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg)	13 [12,13]	9 [8,10]	10 [9,13]	0.0109
Débito Cardíaco (l/min)	4.6 [4.3,5.7]	4.3 [3.5,6.8]	3.9 [3.8,5.7]	0.160
Temperatura(°C)	38 [37.2,38.2]	37.9 [36.8,38.4]	38 [37.2,38.4]	0.254
PAC SvO ₂ (%)	45 [43,46]	84 [83,88]	42 [40,58]	0.004
pHa	7.39 [7.17,7.39]	7.40 [7.39,7.40]	7.35 [7.27,7.37]	0.347
PaO ₂ (mmHg)	61,8 [56.7,68.0]	77.3 [68,95]	56.1 [53.7,59.2]	0.011
PaCO ₂ (mmHg)	43.3 [38.5,47.1]	42.7 [39.7, 45.3]	45.2 [39.5,48,0]	0.240
PvO ₂ (mmHg)	29 [25.3,30.4]	56.1 [51.5,63.7]	27.4 [25.8,29.7]	0.002
BE	-0.2 [-10.4, 1.3]	0.1 9-3.6,1.2]	-1.9 [-9.5,1.5]	0.697
SaO ₂ (%)	85.7 [84.9,88.8]	92.4 [91.8,94.5]	80.2 [76.0,87.1]	0.004
Lactato(mg/dl)	8 [5,14]	6 [5,10]	9 [5,10]	0.564
Hemoglobina (mg/dl)	8.9 [8.7,9.7]	8.4 [8.2,8.5]	9.5 [7.6, 10.2]	0.412

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP = Pressão Positiva ao Final da Expiração; PAC SvO₂ = Saturação venosa central obtida no cateter de artéria pulmonar; pHa = pH arterial; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio; BE = Base Excess; SaO₂ = Saturação arterial de oxigênio.

Figura 10a: Ventilação pulmonar após introdução da cânula orotraqueal e intubação seletiva à direita com colapso de pulmão esquerdo. Nota-se que a ventilação pulmonar esquerda permaneceu baixa durante todas as etapas, independente do suporte com ECMO.

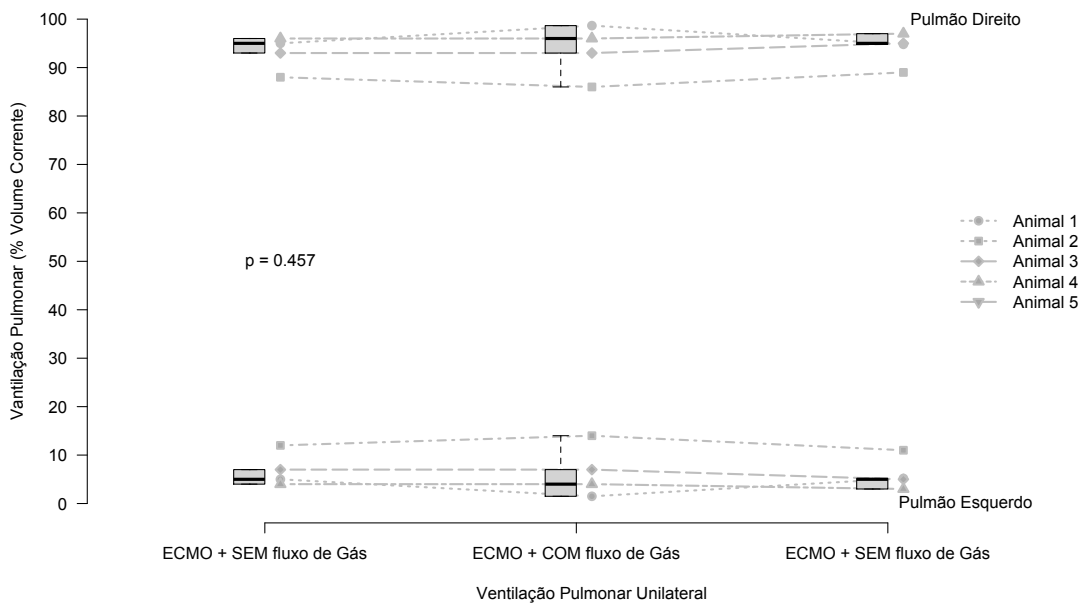


Figura 10b: PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio. Nota-se o aumento da PvO₂ com a ECMO sem fluxo de gás (ECMO + SEM fluxo de Gás) e com o fluxo de gás (ECMO + COM fluxo de Gás). Há redução da PvO₂ quando não há o suporte com ECMO (ECMO + SEM fluxo de Gás).

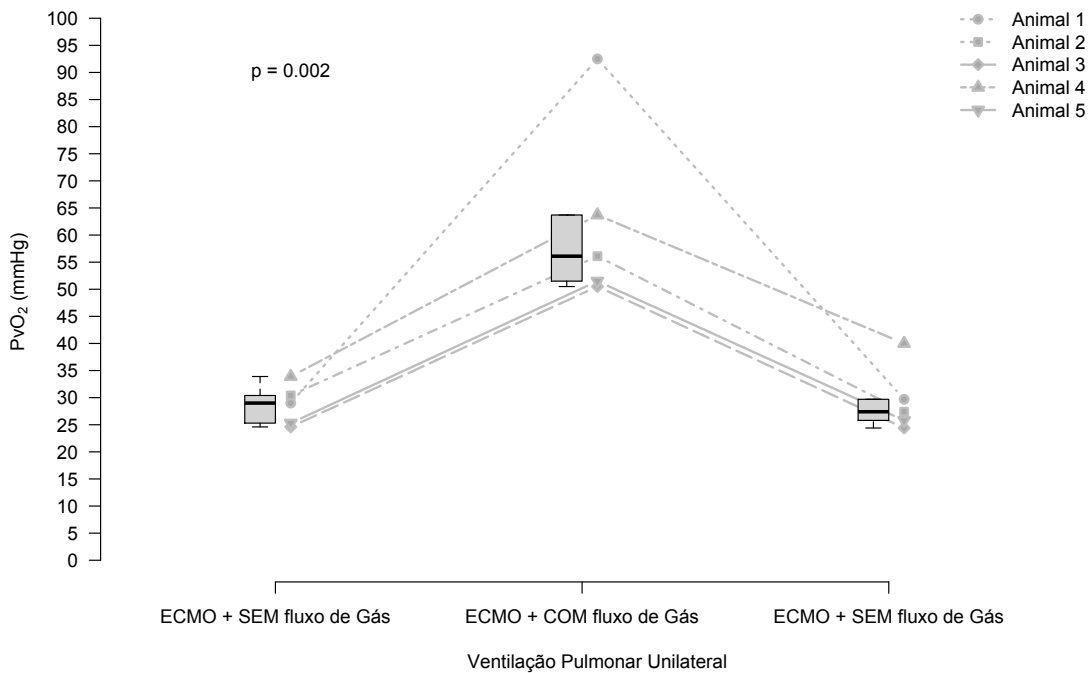


Figura 10c: Comportamento da perfusão pulmonar após intubação seletiva (pulmão esquerdo colapsado) com a ECMO sem fluxo de gás e com o fluxo de gás. Nota-se que não houve variação da perfusão pulmonar com o suporte por ECMO.

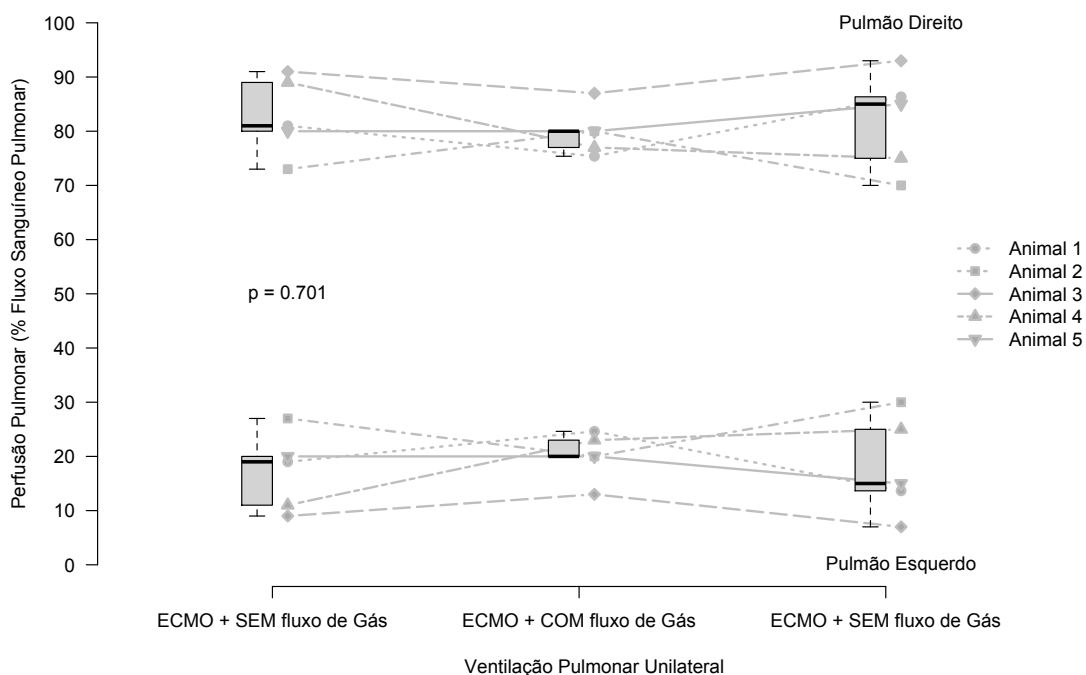


Figura 10d: Comportamento do shunt pulmonar com a ECMO sem fluxo de gás e com o fluxo de gás. Nota-se aumento do Shunt com o suporte por ECMO (ECMO + COM fluxo de Gás).

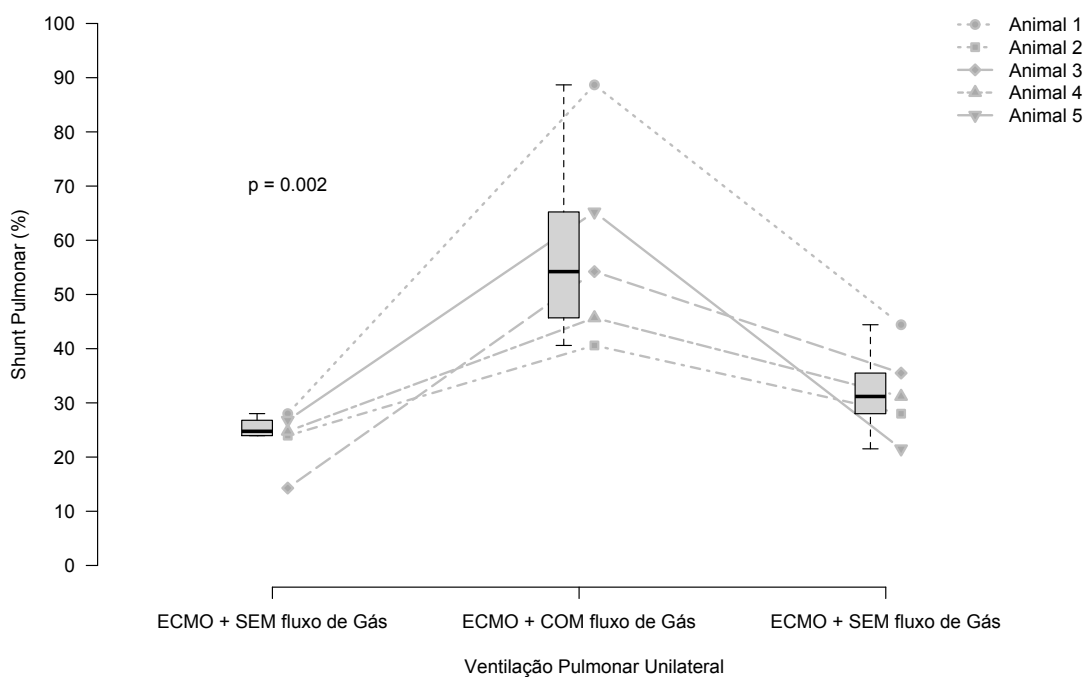


Figura 10e: PAPm = Pressão média da artéria pulmonar. Comportamento da PAPm com a ECMO sem fluxo de gás e com o fluxo de gás. Nota-se redução da PAPm com o suporte por ECMO (ECMO + COM fluxo de Gás)

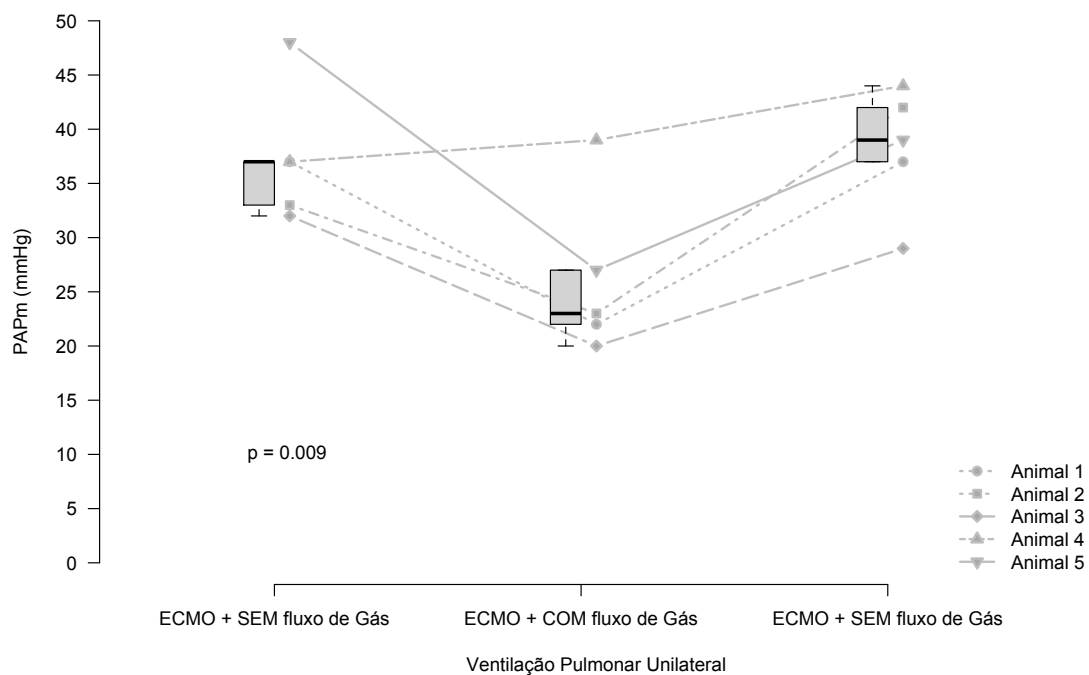


Tabela 5: Comparação entre Etapa 8, Etapa 9 e Etapa 10

	E8- Após depleção surfactante Sem ECMO	E9- Após depleção surfactante Com ECMO	E10- Após depleção surfactante Sem ECMO	Valor de P
Frequência Respiratória (ipm)	35 [35,35]	35 [35,35]	35 [35,35]	
Volume Corrente (ml)	160 [145,173]	150 [134,173]	147 [144, 178]	0.031
Pressão de Platô (cmH ₂ O)	23 [20,26]	24 [21,26]	23 [21,26]	0.656
FiO ₂ (%)	100 [100,100]	100 [100,100]	30 [30,35]	0.001
PEEP (cmH ₂ O)	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	1.000
Frequência Cardíaca (bpm)	151 [147,154]	123 [106,128]	155 [137,175]	0.051
Pressão Arterial Média (mmHg)	78 [76,94]	82 [75,104]	97 [77,99]	0.622
Pressão Média de Artéria Pulmonar (mmHg)	41 [41,42]	31 [27,33]	44 [42,50]	0.010
Pressão Venosa Central (mmHg)	10 [8,12]	14 [11,17]	15 [11,16]	0.010
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg)	10 [8,10]	9 [9,14]	10 [8,14]	0.639
Débito Cardíaco (l/min)	6.7 [6.2,9.3]	6,8 [4.9,20]	6.5 [6.5,6.7]	0.369
Temperatura(°C)	38 [37.2,38.2]	37.9 [37.0,38.0]	37.9 [36.9,38]	0.282
PAC SvO ₂ (%)	48 [47,50]	81 [79,90]	49 [41,63]	0.002
pHa	7.22 [7.19,7.25]	7.17 [7.06,7.19]	7.16 [6.96,7.19]	0.171
PaO ₂ (mmHg)	50.3 [48.7,53.5]	72.7 [67.9,108.0]	50.5 [36.2,54.1]	0.002
PaCO ₂ (mmHg)	62.5 [40.0,63.8]	52.1 [40.9,53.5]	67.9 [52.3,68]	0.067
PvO ₂ (mmHg)	34.5 [25.7,34.9]	63.8 [57.1,65.3]	27.7 [24,31.9]	0.001
BE	-1.9 [-8.6,-1.8]	-3.0 [-17,-1.7]	-16.5 [-18.5,-1.6]	0.295
SaO ₂ (%)	71.7 [60.6,73]	91.4 [89.6,96.1]	66.6 [33.0,80.2]	0.006
Lactato(mg/dl)	12 [11,12]	8 [8,16]	8 [7,23]	0.445
Hemoglobina (mg/dl)	10 [8.5,10.1]	8.6 [7.6,10]	9.2 [8.4,10.1]	0.084

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP = Pressão Positiva ao Final da Expiração; PAC SvO₂ = Saturação venosa central obtida no cateter de artéria pulmonar; pHa = pH arterial; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PvO₂ = Pressão venosa de oxigênio; BE = Base Excess; SaO₂ = Saturação arterial de oxigênio.

Figura 11a: Ventilação pulmonar posterior após lavagem pulmonar e colapso de zonas dependentes. Nota-se que após lavagem pulmonar existe uma redução da ventilação posterior que se manteve com ou sem o suporte com ECMO.

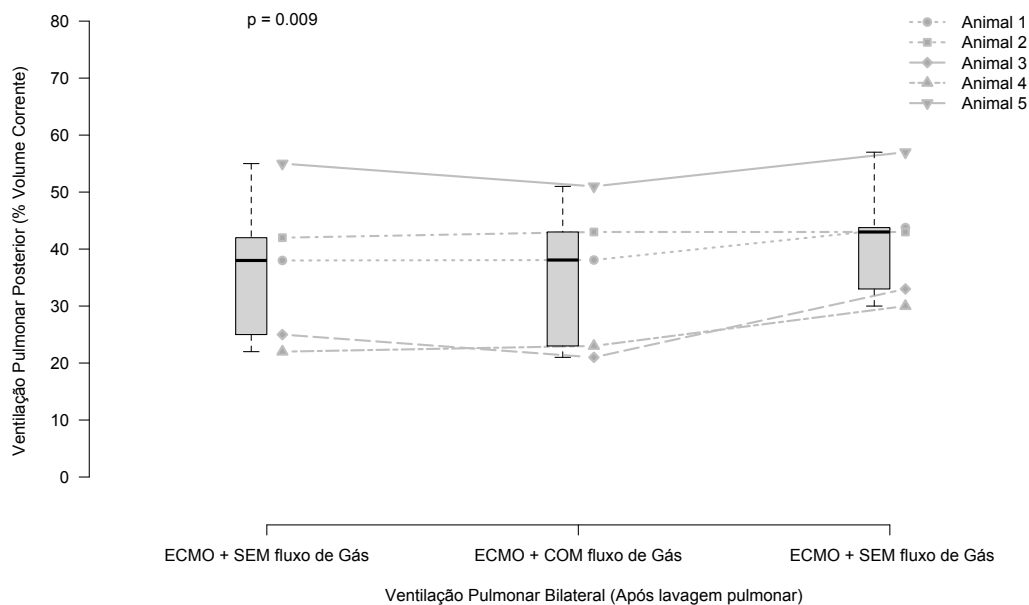


Figura 11b: PvO_2 = Pressão venosa de oxigênio. PvO_2 após lavagem pulmonar e colapso de zonas dependentes. Nota-se que o suporte com ECMO promoveu aumento da PvO_2 após lavagem pulmonar e depleção de surfactante.

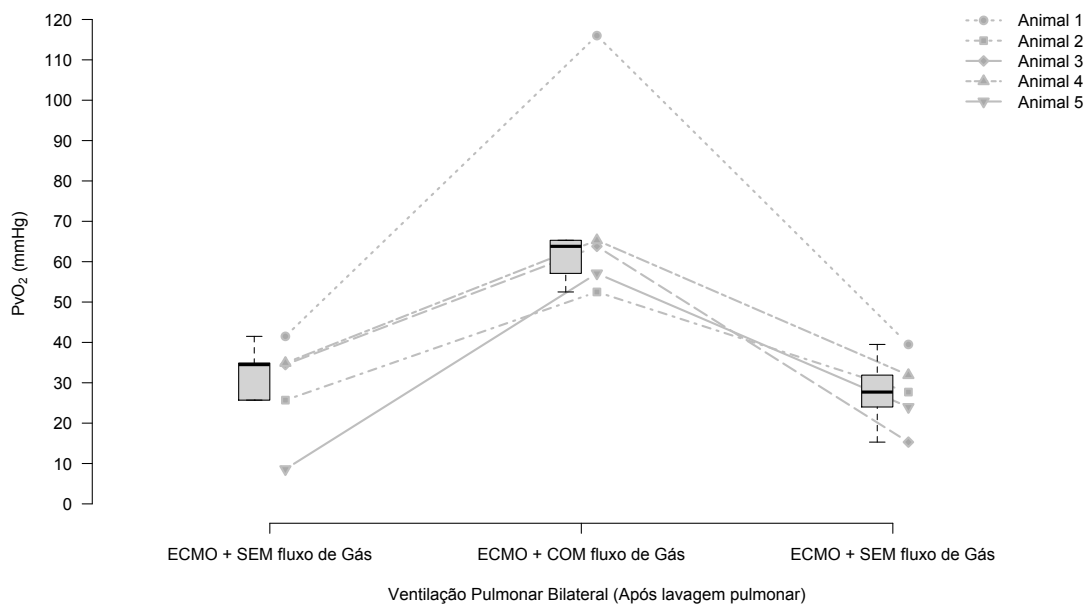


Figura 11c: Perfusão pulmonar posterior após lavagem pulmonar e colapso de zonas dependentes. Nota-se que não há um padrão homogêneo do comportamento da perfusão pulmonar posterior após lavagem pulmonar, independente do suporte com ECMO. Não há diferença na perfusão entre as etapas.

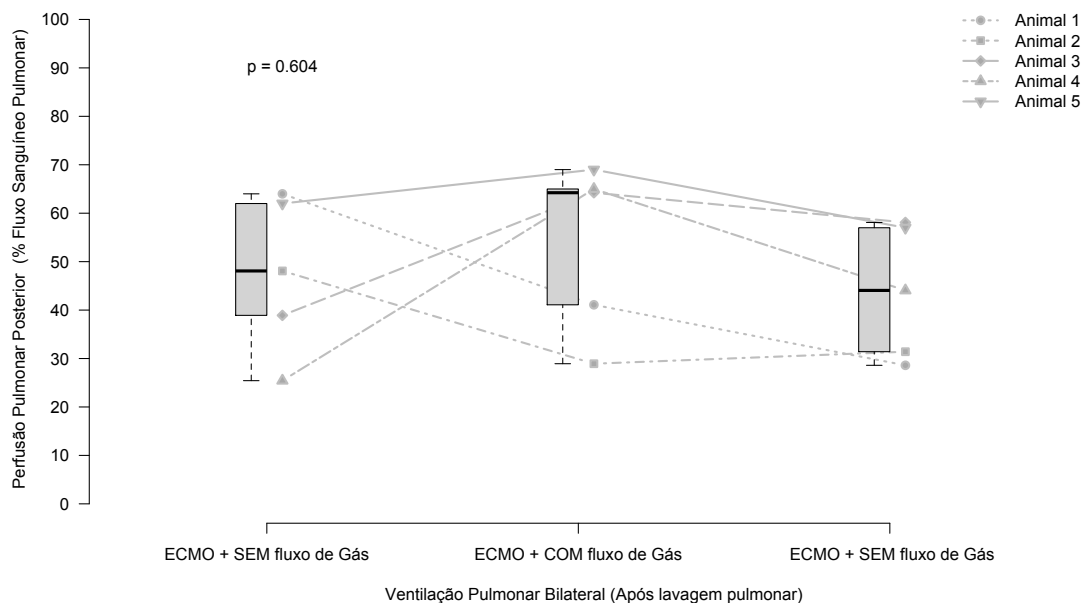


Figura 11d: Shunt pulmonar com e sem suporte com ECMO após lavagem pulmonar e depleção de surfactante. Nota-se que não há diferença no shunt pulmonar.

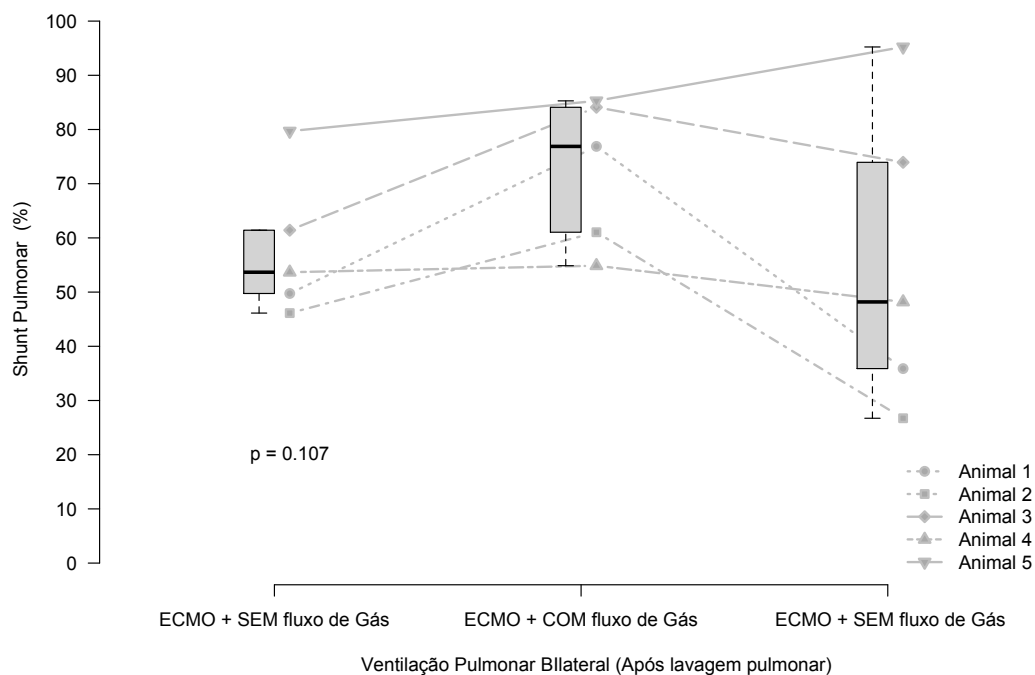
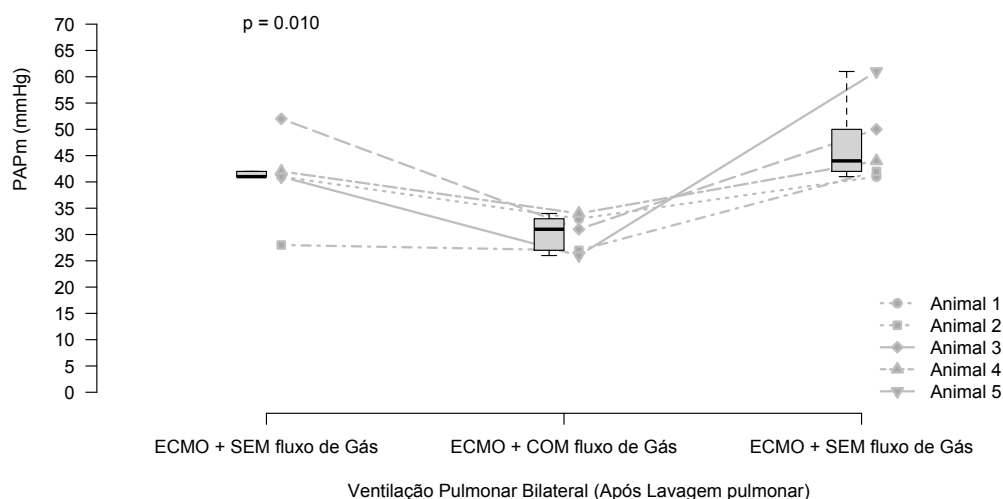


Figura 11e: PAPm = Pressão média da artéria pulmonar após lavagem pulmonar e colapso de zonas dependentes. Nota-se que o início do suporte com ECMO promove redução da PAPm que volta a elevar-se após retirada do suporte, em um modelo de colapso pulmonar posterior por depleção de surfactante.



5.0 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo incluem: O uso do suporte com ECMO veno-venosa é capaz de induzir uma queda na PAPm em diferentes cenários de distúrbio ventilação / perfusão. No entanto, diferentemente do esperado, o suporte com ECMO, com conseqüente aumento da PvO₂, não alterou a distribuição da perfusão pulmonar.

Aqui, fomos capazes de criar um modelo com diversas etapas sequenciais que permitiram diversas comparações entre as etapas de modo a validar as análises posteriores que visavam responder nossa pergunta primária. Assim, pudemos verificar que a intubação seletiva foi capaz de reduzir a ventilação e perfusão, bem como verificar que essas variações foram detectadas pela TIE (Etapas Basal – Etapa 1 – Etapa 2). Apesar de alguma variabilidade entre os experimentos, pudemos demonstrar uma redução média na perfusão do pulmão atelectasiado de aproximadamente 40%, o que é compatível com resultados anteriores(10) e reforça a importância da VPH como

resposta adaptativa. Ainda assim, esse redirecionamento do fluxo não foi totalmente capaz de evitar o aumento do shunt pulmonar, o que pode ter impacto na troca gasosa. Além disso, documentamos que a ECMO foi capaz de promover um aumento na PvO_2 conforme desejado (Figura 6), mas que esse aumento por si só não promoveu nenhuma variação nas análises de ventilação e perfusão da TIE em situações sem distúrbio \dot{V}/\dot{Q} (Etapa 3 – Etapa 4). Por fim, pudemos avaliar que a TIE foi capaz de detectar variações na perfusão pulmonar mesmo com o sangue circulando através da ECMO (Etapa 3 – Etapa 5). Essa é uma importante colocação pois a circulação de sangue pela ECMO poderia atenuar a imagem de perfusão adquirida, uma vez que a solução hipertônica injetada poderia recircular através da ECMO. Assim, essas análises das etapas iniciais, respaldaram as discussões propostas para as etapas seguintes sobre o uso da ECMO em situações de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} .

Em condições ideais, espera-se um total acoplamento entre a ventilação e perfusão pulmonar ($\dot{V}/\dot{Q} = 1$). No entanto, in vivo, esta relação tende a ser um pouco diferente de 1 e isso pode agravar-se ainda mais em situações patológicas. Por outro lado, a ocorrência da vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) seria capaz de restaurar uma adequada relação \dot{V}/\dot{Q} como uma resposta adaptativa compensatória. Os principais determinantes da VPH são a pressão alveolar de oxigênio e a PvO_2 (30). Assim, a depender dos ajustes realizados no fluxo de sangue e gás no paciente em ECMO, é possível que tenhamos uma alta PvO_2 atingindo a circulação pulmonar com conseqüente atenuação da VPH. Em um estudo experimental semelhante ao nosso, a elevação da PvO_2 para valores superiores a 100mmHg foi capaz de reverter por completo o redirecionamento de fluxo sanguíneo causado pela VPH.(24) No entanto, em nosso protocolo, objetivamos um suporte para uma oxigenação arterial em valores próximos aos normais, com a proposta de avaliar o uso da ECMO que gerasse valores de PvO_2 que se assemelhassem àqueles realizados na prática clínica.

Aqui, com o início do suporte com ECMO no animal com atelectasia do pulmão esquerdo (Etapas 5,6 e 7), os valores de PvO_2 subiram de 29 para 56mmHg. Assim, fomos capazes de demonstrar que houve alguma inibição da VPH, embora não tenhamos demonstrado uma alteração na perfusão pulmonar. Houve uma queda

consistente da PAPm, em conjunto com um aumento no shunt pulmonar durante o suporte com ECMO (Figuras 10d e 10e). No entanto, no contexto de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} por colapso posterior (Etapas 8,9 e 10), observamos uma queda da PAPm sem alteração significativa do shunt pulmonar apesar da elevação da PvO₂ de 34 para 64mmHg com o início da ECMO. Possivelmente, o progressivo recrutamento de zonas posteriores ao longo do tempo e etapas (Figura 10a), atenuou os efeitos da VPH e a ocorrência do shunt pulmonar.

É interessante notar que a PAPm permaneceu estável após início da ECMO em condição de ventilação pulmonar bilateral sem hipóxia (Etapas 3 e 4 – Figuras 8), sugerindo que o aumento da PvO₂ por si só não é capaz de reduzir a PAPm em situação de oxigenação normal. Assim, podemos supor que a queda na PAPm nas situações de hipoxemia e distúrbio \dot{V}/\dot{Q} , sem alteração na perfusão pulmonar, pode ter ocorrido por vasodilatação pulmonar global, inclusive em zonas que não estavam com colapso ou atelectasia. Uma explicação alternativa para não termos detectado mudanças na perfusão pulmonar após início da ECMO em situações de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} , seria a falta de sensibilidade de TIE em detectar essas alterações. No entanto, essa hipótese de baixa sensibilidade torna-se menos provável uma vez que a TIE foi capaz de detectar o retorno da perfusão em um modelo semelhante de atelectasia pulmonar por intubação seletiva após infusão endovenosa de Nitroprussiato de Sódio.(25) Essa informação sugere que, se é que há alguma inibição da VPH induzida pelo aumento da PvO₂ a valores não supra fisiológicos (menores que 100mmHg), essa inibição não é tão importante quanto aquela induzida pelo uso de vasodilatador endovenoso.

Apesar de não termos encontrado uma variação na perfusão pulmonar após início da ECMO, as mudanças na PAPm e no shunt pulmonar não devem ser desprezadas se quisermos estabelecer uma conexão entre nossos achados e a prática clínica. Uma queda de aproximadamente 30% da PAPm como encontrada em nosso experimento é de extremo interesse no manejo de pacientes com SDRA e sobrecarga de ventrículo direito, uma condição que pode acometer até 30% dos pacientes com SDRA.(31) Em contrapartida, é importante ressaltar que essa melhora hemodinâmica está associada a um aumento no shunt pulmonar que pode afetar a função residual

pulmonar e prejudicar a troca gasosa nos pacientes em ECMO . Assim, esse potencial aumento no shunt deve ser levado em conta no contexto clínico de desmame de ECMO. É possível que um ajuste fino na FiO_2 da ECMO, fluxo de gás e de sangue facilitem o desmame durante o suporte ao melhorar a troca gasosa no pulmão nativo.

5.1. Limitações

O estudo contém diversas limitações conforme descritas abaixo: Primeiro, o pequeno número de animais pode levar a ocorrência do erro tipo 2 em não identificar variações da perfusão que pudessem existir. No entanto, trata-se de um estudo fisiológico e os resultados apresentaram uma relativa consistência ao longo dos experimentos. Além disso, podemos afirmar que grandes variações da perfusão pulmonar com o aumento da PvO_2 , como eram esperadas no início do trabalho, não ocorreram. Conforme citado anteriormente, publicações anteriores em animais que tiveram a perfusão pulmonar avaliada com diferentes tecnologias e número semelhante de animais foram capazes de identificar variações na perfusão pulmonar de forma satisfatória e complementar aos nossos achados.(24, 25) Segundo, ainda não é conhecida a acurácia da tomografia de impedância elétrica em aferir a perfusão pulmonar em conjunto com o suporte extracorpóreo. Contudo, o uso da TIE em perfusão pulmonar quando comparado à tomografia de perfusão já foi validado previamente e os sinais de perfusão obtidos aqui foram bastante satisfatórios em todos os experimentos.(25) Outro ponto que devemos ressaltar é o fato de que optamos por interromper brevemente o fluxo da ECMO durante a infusão de NaCl120% e isso poderia afetar a cinética da VPH. Contudo, já foi previamente descrito que variações na PaO_2 e $PaCO_2$ leva muitos minutos para ocorrer após mudanças de parâmetros na ECMO.(32) Além disso, em nosso estudo, na situação clínica de colapso pulmonar unilateral sem hipoxemia, a TIE foi capaz de detectar a redução da perfusão pulmonar mesmo com a ECMO em funcionamento (Etapas 3 e 5). Por fim, é possível que valores maiores de PvO_2 obtidos através de fluxos mais altos na ECMO fossem capazes de induzir mudanças mais acentuadas na perfusão pulmonar e resultados diferentes. No entanto, optamos por não almejar esses valores mais altos de PvO_2 pois não é uma conduta corriqueira no cuidado ao paciente em ECMO e, assim, estes dados não poderiam ser extrapolados para a prática clínica a beira leito.

6.0 CONCLUSÃO

Nossos dados sugerem que o suporte com ECMO veno-venosa, com consequente aumento da PvO_2 , é capaz de induzir uma redução na PAPm sem promover variação da perfusão pulmonar em diferentes situações clínicas de distúrbio \dot{V}/\dot{Q} .

REFERÊNCIAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67-77.
5. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904-5.
6. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776-84.
7. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.

8. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
9. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.
10. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology*. 2015;122(4):932-46.
11. Barer GR, Howard P, Shaw JW. Sensitivity of pulmonary vessels to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol*. 1970;206(2):25P-6P.
12. Barer GR, Howard P, Shaw JW. Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol*. 1970;211(1):139-55.
13. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012;92(1):367-520.
14. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75.
15. Romano TG, Mendes PV, Park M, Costa EL. Extracorporeal respiratory support in adult patients. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):60-70.
16. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-6.
17. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. 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.
18. Mendes PV, Melro LMG, Li HY, Joelsons D, Zigaib R, Ribeiro JMDF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):548-54.
19. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):163-72.

20. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905-14.
21. 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.
22. 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.
23. Nunes LB, Mendes PV, Hirota AS, Barbosa EV, Maciel AT, Schettino GP, et al. Severe hypoxemia during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: exploring the limits of extracorporeal respiratory support. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(3):173-8.
24. Domino KB, Wetstein L, Glasser SA, Lindgren L, Marshall C, Harken A, et al. Influence of mixed venous oxygen tension (PVO₂) on blood flow to atelectatic lung. *Anesthesiology.* 1983;59(5):428-34.
25. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol (1985).* 2012;112(1):225-36.
26. Bluth T, Kiss T, Kircher M, Braune A, Bozsak C, Huhle R, et al. Measurement of relative lung perfusion with electrical impedance and positron emission tomography: an experimental comparative study in pigs. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):246-54.
27. Ballard-Croft C, Wang D, Sumpter LR, Zhou X, Zwischenberger JB. Large-animal models of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(4):1331-9.
28. Muellenbach RM, Kredel M, Zollhoefer B, Bernd Z, Johannes A, Kuestermann J, et al. Acute respiratory distress induced by repeated saline lavage provides stable experimental conditions for 24 hours in pigs. *Exp Lung Res.* 2009;35(3):222-33.
29. A K, PB B, RHB C. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *Journal of Statistical Software* 2017. p. 1-26.
30. Theissen IL, Meissner A. [Hypoxic pulmonary vasoconstriction]. *Anaesthesist.* 1996;45(7):643-52.
31. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress

syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):862-70.

32. 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.