

# Fatores associados à transferência de dióxido de carbono em um modelo experimental de lesão renal aguda grave e hipoventilação durante terapia de substituição renal contínua com alto teor de bicarbonato e suporte com membrana de oxigenação

Yuri de Albuquerque Pessoa dos Santos<sup>1</sup>, Luis Carlos Maia Cardozo Junior<sup>1</sup>, Pedro Vitale Mendes<sup>1</sup>, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen<sup>1</sup>, Marcelo Park<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Terapia Intensiva Médica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar os fatores que influenciam a transferência de dióxido de carbono em um sistema que integra uma membrana de oxigenação em série com terapia de substituição renal contínua com alto teor de bicarbonato em animais hipercápnicos.

**Métodos:** Em um ambiente experimental, induzimos lesão renal aguda grave e hipercapnia em cinco porcos *Landrace* fêmeas. Em seguida, iniciamos terapia de substituição renal contínua com alto teor de bicarbonato (40mEq/L) com uma membrana de oxigenação em série para manter o pH acima de 7,25. Em intervalos de 1 hora, 6 horas e 12 horas após o início da terapia de substituição renal contínua, realizamos uma titulação padronizada do fluxo de gás de varredura para quantificar a transferência de dióxido de carbono. Avaliamos os fatores associados à transferência de dióxido de carbono através da membrana pulmonar com um modelo linear misto.

**Resultados:** Realizamos 20 procedimentos de titulação do fluxo de gás de varredura, produzindo 84 medições de transferência de dióxido de carbono. A análise multivariada revelou associações entre os seguintes itens (coeficientes

± erros padrão): temperatura central ( $+7,8 \pm 1,6$  °C,  $p < 0,001$ ), pressão parcial pré-membrana de dióxido de carbono ( $+0,2 \pm 0,1$  mmHg,  $p < 0,001$ ), nível de hemoglobina ( $+3,5 \pm 0,6$  g/dL,  $p < 0,001$ ), fluxo de gás de varredura ( $+6,2 \pm 0,2$  L/minuto,  $p < 0,001$ ) e saturação de oxigênio ( $-0,5\% \pm 0,2\%$ ,  $p = 0,019$ ). Entre essas variáveis, e dentro das faixas fisiológicas avaliadas, o fluxo do gás de varredura foi o principal fator modificável que influenciou a eficácia da remoção de dióxido de carbono de baixo fluxo sanguíneo.

**Conclusão:** O fluxo do gás de varredura é a principal variável relacionada à remoção de dióxido de carbono durante a terapia de substituição renal contínua com um alto nível de bicarbonato acoplado a um oxigenador. Outras variáveis moduladoras da transferência de dióxido de carbono incluíram o nível de hemoglobina, a saturação de oxigênio, a pressão parcial de dióxido de carbono e a temperatura central. Esses resultados devem ser interpretados como exploratórios para informar outros estudos experimentais ou clínicos bem planejados.

**Descritores:** Dióxido de carbono; Bicarbonatos; Insuficiência respiratória; Injúria renal aguda; Terapia de substituição renal; Animais

## INTRODUÇÃO

Os circuitos extracorpóreos de baixo fluxo são eficazes na remoção de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), devido à sua alta difusibilidade de CO<sub>2</sub>.<sup>(1)</sup> Esses sistemas têm sido empregados como terapias de resgate em ambientes clínicos.<sup>(2)</sup> No entanto, o uso de membranas de oxigenação biocompatíveis menores (< 0,8m<sup>2</sup>) é insuficiente para corrigir adequadamente a acidose respiratória grave.<sup>(3,4)</sup> Por outro lado, dialisatos com alto teor de bicarbonato (40mEq/L) em terapia de substituição renal contínua (TSRC) melhoram o controle do pH em modelos de bancada de lesão renal aguda hipercápnica.<sup>(5)</sup> A combinação de membranas de oxigenação de superfície menor em série e TSRC com alto teor de bicarbonato pode ser uma intervenção em pacientes com insuficiência

respiratória e lesão renal aguda, embora sua eficácia tenha sido pouco explorada em estudos de bancada.

Nosso objetivo foi investigar os fatores que influenciam a transferência de CO<sub>2</sub> em um sistema que integra uma membrana de oxigenação em série e TSRC com alto teor de bicarbonato em animais hipercápnicos.

## MÉTODOS

Trata-se de análise secundária planejada de um experimento realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA-17699/2022). No momento da publicação deste manuscrito, os resultados do estudo primário não tinham sido publicados.

### Instrumentação

O estudo priorizou o bem-estar animal, sendo os animais anestesiados e instrumentados conforme já descrito.<sup>(5)</sup> Após a anestesia, posicionamos uma linha venosa central, um cateter 12F de 16cm de diálise venosa (Arrow™, PA, Estrados Unidos), um cateter Swan-Ganz (Edwards Lifesciences, Irvine, Estrados Unidos) e uma linha arterial. Realizou-se uma laparotomia mediana seguida de uma cistostomia para confirmar a anúria, e o hilo renal foi ligado em bloco. Os animais foram estabilizados por 1 hora após a cirurgia.

### Protocolo de hipercapnia

Após a estabilização, coletamos dados basais e induzimos a hipercapnia reduzindo o volume corrente para dois terços e ajustando a frequência respiratória para 40mm. Após 1 hora, iniciamos a TSRC em série com um oxigenador. Nas 12 horas seguintes, ajustamos o volume corrente de hora em hora para atingir um pH arterial > 7,25, visando a um volume corrente mínimo de 3,5mL/kg. Durante esse período, foi mantido o suporte extracorpóreo, e os dados clínicos e laboratoriais foram coletados a cada hora.

### Suporte metabólico e respiratório extracorpóreo

Usamos um filtro de diálise Fx80 (Fresenius Kabi LTDA) com 30mL/kg de dialisato e uma taxa de fluxo sanguíneo de 3 a 4mL/kg/minuto. A heparina do filtro pré-diálise foi administrada em bólus de 15 a 20UI/kg, seguida de uma infusão horária na mesma taxa. A composição do dialisato sem fosfato foi [Na<sup>+</sup>] = 140,05mEq/L, [Cl<sup>-</sup>] = 103,85mEq/L, [K<sup>+</sup>] = 3,81mEq/L e [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] = 40,02mEq/L. O dialisato com alto teor de bicarbonato teve como objetivo otimizar o componente metabólico do pH<sup>(5)</sup> para permitir uma redução mais rápida do volume corrente quando combinado com o efeito de descarboxilação do oxigenador.

A descarboxilação foi feita com o oxigenador Biocube2000 (Nipro Medical Ltda), que possui uma superfície de troca de 0,4m<sup>2</sup> de fibras de polimetilpenteno. O fluxo de gás de varredura (SGF- *sweep gas flow*) foi mantido em 10L/minuto usando apenas oxigênio (FdO<sub>2</sub> = 100%).

### Medição da transferência de dióxido de carbono

Quantificamos a transferência de CO<sub>2</sub> estimando a pressão parcial de CO<sub>2</sub> e o volume de gás exalado da saída do oxigenador, garantindo que não houvesse vazamento de gás. A pressão parcial de CO<sub>2</sub> foi estimada usando um sensor infravermelho de CO<sub>2</sub> expirado (E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub>) integrado ao monitor multiparamétrico DX 2020 (Dixtal Ltda, São Paulo, Brasil).

O volume de gás exalado por minuto foi medido com um medidor de fluxo ajustável de precisão micrométrica conectado a um misturador de oxigênio e ar Sechrist 3500 (Sechrist Industries INC, Anaheim, CA, Estados Unidos).

A transferência de CO<sub>2</sub> foi definida como a proporção de gás exalado por minuto, incluindo a pressão parcial de CO<sub>2</sub> medida, estimada da seguinte forma: transferência de CO<sub>2</sub> = (E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub>/pressão barométrica) × (volume de gás/minuto). Os resultados são expressos em mL/minuto, considerando a pressão barométrica média de 700mmHg em São Paulo. Essa metodologia é consistente com as técnicas empregadas por Theodor Kolobow<sup>(6)</sup> e foi mais refinada e testada por nosso grupo de pesquisa.<sup>(7)</sup>

### Protocolo de titulação do fluxo de gás de varredura

Realizou-se a titulação do SGF (SGFt) usando níveis predefinidos de SGF que variavam de 0 a 10L/minuto, um fluxômetro de precisão de oxigênio micro/macrométrico e um regulador de fluxo (Prevtech, São Paulo, SP, Brasil). Para cada medição do SGF, o fluxo foi reduzido de um valor inicial de 10L/minuto para o nível especificado. Observamos a curva e o valor do E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> até a estabilização por 10 segundos, momento em que o E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> foi registrado como a pressão parcial de CO<sub>2</sub> exalado em equilíbrio naquele SGF. Nos casos em que o E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> não era detectável em um determinado SGF, considerou-se a pressão parcial de CO<sub>2</sub> anterior como o ponto mais baixo e a transferência de CO<sub>2</sub> como o platô.

A SGFt foi predefinida e realizada em 1, 6 e 12 horas nos animais, com medições adicionais realizadas conforme necessário.

### Análise estatística

Os dados clínicos são apresentados como medianas [IQ25 - 75%]. As associações de SGF e a transferência de CO<sub>2</sub> com outros possíveis fatores de influência são apresentadas em diagramas de espagete e gráficos de aranha, respectivamente. Usando modelos lineares mistos com cada animal como

um fator aleatório para considerar as observações agrupadas, analisamos as medições ao longo do tempo e a associação multivariável de possíveis fatores independentes com a transferência de CO<sub>2</sub>, empregando a eliminação retroativa para essa última. Esses fatores, extraídos de literatura prévia,<sup>(6-10)</sup> incluíram pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) pré-membrana, níveis de hemoglobina, saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), SGF e temperatura central,<sup>(6-10)</sup> com a PaCO<sub>2</sub> servindo como substituta para a PCO<sub>2</sub> pré-membrana. O fluxo sanguíneo, um fator independente em estudos de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) com variações de fluxo mais altas,<sup>(7,9)</sup> foi excluído da análise multivariável da TSRC devido às baixas taxas de fluxo. A análise estatística foi realizada com o programa R.<sup>(11)</sup>

## RESULTADOS

Incluímos cinco animais com peso médio de 33,1kg (28,7 - 35,0kg) e realizamos 20 procedimentos de SGFt

e 84 medições de transferência de CO<sub>2</sub>. As características hemodinâmicas, respiratórias e metabólicas anteriores à SGFt estão detalhadas na tabela 1. O volume corrente diminuiu com um aumento significativo na PaCO<sub>2</sub>, embora o pH tenha permanecido acima de 7,25.

A análise multivariável produziu os seguintes resultados [coeficiente ± erro padrão (valor de p)]: um intercepto = -271,6 ± 63,4 (p < 0,001), uma temperatura central (°C) = +7,8 ± 1,6 (p < 0,001), PCO<sub>2</sub> pré-membrana (mmHg) = +0,2 ± 0,1 (p < 0,001), nível de hemoglobina (g/dL) = +3,5 ± 0,6 (p < 0,001), SaO<sub>2</sub> (%) = -0,5 ± 0,2 (p = 0,019) e SGF (L/minuto) = +6,2 ± 0,2 (p < 0,001).

A figura 1, com vários painéis, ilustra a relação entre o SGF e a transferência de CO<sub>2</sub>. O painel A demonstra o aumento esperado na transferência de CO<sub>2</sub> à medida que o SGF aumenta, enfatizando a associação entre cada animal. O painel B concentra-se em cada intervalo de tempo, e

**Tabela 1 -** Variáveis fisiológicas respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas imediatamente antes da titulação do fluxo de gás de varredura da membrana

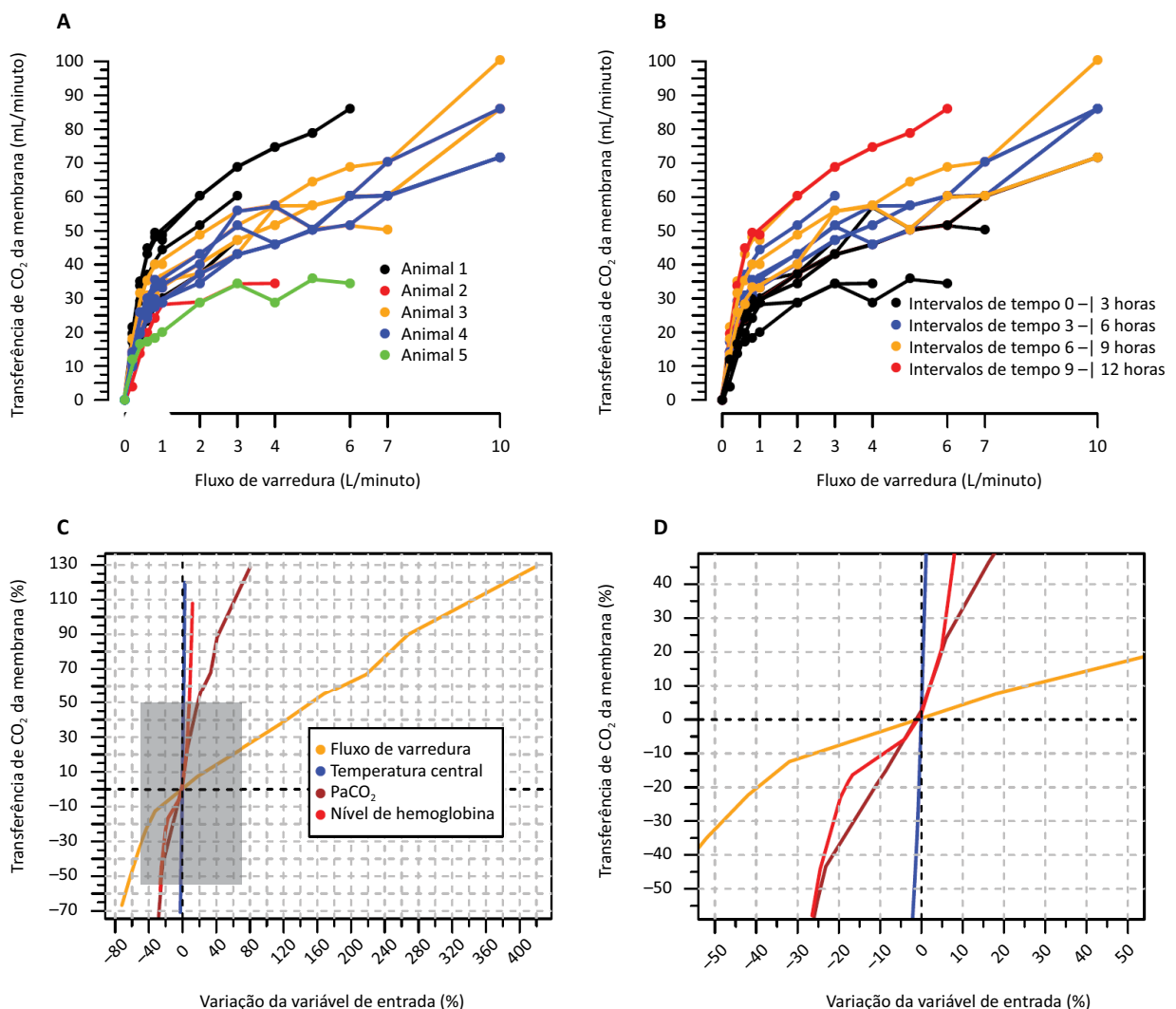
Intervalos de tempo	Basal	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	7 horas	12 horas	Valor de p*
VCO <sub>2</sub> t/amostra de animais	84/5	84/5	37/5	38/5	12/5	38/5	42/5	25/5	
Variáveis respiratórias									
Volume corrente (mL)	300 [260,320]	200 [200,220]	180 [180,220]	170 [160,200]	160 [160,160]	150 [140,160]	140 [120,180]	120 [120,180]	< 0,010
Frequência respiratória (mm)	35 [25,38]	40 [25,40]	40 [25,40]	40 [25,40]	40 [40,40]	40 [40,40]	40 [40,40]	40 [40,40]	< 0,010
FiO <sub>2</sub> (%)	21 [21,21]	25 [25,31]	25 [21,28]	30 [25,35]	25 [25,25]	30 [25,30]	35 [35,40]	38 [30,38]	< 0,010
E <sub>t</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	36 [30,37]	38,50 [36,46]	43 [39,56]	47 [38,67]	43 [43,43]	47 [45,49]	62 [41,64]	87 [42,87]	< 0,010
Variáveis hemodinâmicas									
Débito cardíaco (L/minuto)	3,0 [2,6,3,6]	3,3 [2,4,3,4]	3,1 [3,0,3,5]	3,3 [2,5,3,5]	3,4 [3,4,3,4]	4,3 [3,1,5,6]	4,5 [4,0,8,4]	4,9 [4,0,4,9]	< 0,001
Frequência cardíaca (bpm)	111 [80,159]	157 [84,157]	129 [93,146]	137 [87,195]	132 [132,132]	157 [140,187]	154 [121,209]	129 [129,196]	< 0,010
PAPm (mmHg)	26 [25,35]	27 [25,28]	28 [26,28]	26 [23,27]	27 [27,27]	30 [29,35]	27 [27,32]	28 [28,30]	< 0,010
PAm (mmHg)	121 [101,123]	101,50 [80,117]	91 [88,94]	84 [70,86]	89 [89,89]	84 [71,90]	78 [75,105]	71 [41,71]	< 0,010
PVC (mmHg)	8 [7,10]	5 [5,9]	5 [3,7]	6 [3,7]	7 [7,7]	6 [3,7]	8 [7,9]	8 [8,8]	< 0,010
PAOP (mmHg)	12 [9,15]	12 [9,12]	8 [7,10]	9 [6,12]	10 [10,10]	9 [7,9]	9 [9,12]	8 [8,10]	< 0,010
Variáveis metabólicas e de TSRC									
Temperatura central (°C)	38,5 [38,3,39,1]	37,8 [37,1,37,8]	37,7 [37,1,38,2]	38,2 [37,0,38,4]	38,4 [38,4,38,4]	37,8 [37,0,38,7]	38,1 [37,8,39,0]	38,0 [37,6,38,0]	< 0,001
Fluxo sanguíneo (mL/minuto)	187,50 [96,202]	187,50 [96,204]	167 [96,205]	172 [95,182]	208 [208,208]	178 [96,205]	182 [96,198]	96 [96,210]	< 0,010
Nível de hemoglobina (g/dL)	9,8 [7,8,11,0]	10,0 [8,4,11,0]	10,2 [7,5,11,1]	10,2 [7,5,11,1]	7,7 [7,7,7,7]	11,0 [10,7,11,3]	8,5 [8,2,11,4]	11,1 [7,5,11,1]	< 0,001
pH	7,44 [7,41,7,49]	7,36 [7,31,7,42]	7,39 [7,30,7,42]	7,39 [7,30,7,42]	7,36 [7,36,7,36]	7,32 [7,31,7,37]	7,26 [7,22,7,33]	7,25 [7,25,7,32]	< 0,001

Continua...

...continuação

Intervalos de tempo	Basal	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	7 horas	12 horas	Valor de p*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	31 [30,37,90]	36 [35,48,15]	43 [37,58,40]	43 [37,58,40]	44 [44,44]	50 [50,51]	64,20 [56,67,90]	86,70 [43,86,70]	< 0,010
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	75,90 [70,86]	76,47 [73,95,85]	75 [72,76]	75 [72,76]	77 [77,77]	83 [63,91]	89,30 [73,91]	80,90 [80,90,92]	< 0,010
Saturação de oxigênio (%)	97 [93,20,98]	95,50 [90,55,99,15]	93 [87,90,94,50]	93 [87,90,94,50]	93,80 [93,80,93,80]	95 [94,60,96,20]	88 [84,89,30]	90,30 [90,30,95]	< 0,010
SBE (mEq/L)	-0,2 [-1,4,0,2]	1,1 [-0,8,3,9]	1,6 [0,1,2,4]	1,6 [0,1,2,4]	0,3 [0,3,0,3]	-0,2 [-4,6,4,2]	0,1 [-1,7,7,4]	9,3 [-3,3,9,3]	< 0,001

VCO<sub>2</sub> - produção de dióxido de carbono; mrm - movimentos respiratórios por minuto; FiO<sub>2</sub> - fração inspiratória de oxigênio; E<sub>t</sub>CO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono expirado; bpm - batimentos por minuto; PAPm - pressão arterial pulmonar média; PAm - pressão arterial média sistêmica; PVC - pressão venosa central; PAOP - pressão arterial de oclusão pulmonar; TSRC - terapia de substituição renal contínua; PCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio; SBE - excesso de base padrão. \* Valor de p extraído da evolução temporal de cada variável, usando um modelo linear misto de interação fator *versus* tempo com o animal individual como fator aleatório; † Aqui, a produção de dióxido de carbono é o número de sequências de titulação de fluxo de gás de varredura.



**Figura 1 -** Transferência de dióxido de carbono através da membrana de oxigenação, conforme as variáveis relacionadas à transferência.

Panel A: transferência de dióxido de carbono conforme a titulação de fluxo de gás de varredura em cada animal em cada momento de realização das titulações de fluxo de gás de varredura (as cores individuais mostram o animal analisado). Panel B: transferência de dióxido de carbono de cada titulação de fluxo de gás de varredura conforme o momento do estudo (as cores individuais mostram os intervalos de tempo de 3 horas). O painel C mostra o gráfico de aranha da associação gráfica da variação percentual em cada variável multivariada selecionada (consulte o manuscrito principal) com a variação percentual na transferência de dióxido de carbono. O painel D mostra a ampliação da área cinza no painel C. CO<sub>2</sub> - dióxido de carbono; PCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono.

os intervalos posteriores demonstram maior transferência de  $\text{CO}_2$ . Por fim, o painel C apresenta um gráfico de aranha das associações não ajustadas entre outros fatores e a transferência de  $\text{CO}_2$ , enquanto o painel D fornece uma visão ampliada das coordenadas quase nulas do painel C.

## DISCUSSÃO

Nossos resultados indicam que a transferência de  $\text{CO}_2$  usando uma membrana de oxigenação de  $0,4\text{m}^2$  em um sistema TSRC de baixo fluxo sanguíneo pode atingir taxas de transferência de 80 a  $90\text{mL}/\text{minuto}$ . Níveis mais altos de SGF, temperatura,  $\text{PaCO}_2$ , hemoglobina e  $\text{SaO}_2$  mais baixa foram associados a taxas mais altas de transferência de  $\text{CO}_2$ . A importância clínica de cada uma dessas variáveis depende de seu poder de manipulação no leito dentro de faixas fisiológicas viáveis.

A alta difusibilidade do  $\text{CO}_2$  aumenta sua capacidade de convecção através da membrana, tornando o SGF uma variável ajustável crucial na remoção de  $\text{CO}_2$  de baixo fluxo.<sup>(1,3,7,8)</sup> Contudo, o baixo intervalo das variações das outras variáveis independentes nos impede de determinar a real importância do impacto de cada variável na transferência de  $\text{CO}_2$ . Além disso, com uma alta concentração de bicarbonato no fluido administrado antes da membrana de oxigenação (no filtro de diálise), esperamos um aumento local na produção de  $\text{CO}_2$ , resultando, em última análise, em um aumento na pressão parcial de  $\text{CO}_2$  da membrana de pré-oxigenação e em uma maior transferência de  $\text{CO}_2$ .<sup>(12)</sup>

Níveis elevados de hemoglobina facilitam uma melhor ligação e transporte de  $\text{CO}_2$ , e uma  $\text{SaO}_2$  mais baixa está associada a uma maior transferência de  $\text{CO}_2$ .<sup>(13)</sup> Além disso, temperaturas mais altas podem aumentar a taxa metabólica sistêmica e a produção de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ), contribuindo para uma maior transferência de  $\text{CO}_2$ , embora o efeito da temperatura sobre a anidrase carbônica seja mínimo dentro dos limites fisiológicos.<sup>(14)</sup> A hemoglobina poderia ser aumentada mais facilmente para aumentar a transferência de  $\text{CO}_2$  ( $3,5\text{mL}/\text{minuto}$  por aumento de  $\text{g}/\text{dL}$  na hemoglobina), enquanto os efeitos da  $\text{SaO}_2$  seriam insignificantes dentro das faixas usuais de saturação, não sendo geralmente desejável a manipulação da temperatura para aumentar a transferência de  $\text{CO}_2$ .

É importante ressaltar que o aumento da  $\text{PaCO}_2$  é um segundo modulador importante do aumento da transferência de  $\text{CO}_2$ . Nesse experimento, os níveis mais altos de  $\text{PaCO}_2$  ocorreram com o passar do tempo, à medida que a hipoventilação se instalou e os níveis de bicarbonato arterial aumentaram devido ao dialisato com alto teor de bicarbonato. A alta concentração de bicarbonato no dialisato, que aumentou maciçamente a concentração de  $\text{CO}_2$  devido

à conservação da massa, poderia explicar parcialmente a alta transferência de  $\text{CO}_2$ .<sup>(9)</sup> No entanto, a  $\text{PaCO}_2$ , um substituto da  $\text{PCO}_2$  pré-membrana, ainda está relacionada à transferência de  $\text{CO}_2$ , apesar da massa muito baixa de  $\text{CO}_2$ . Essa combinação do dialisato com alto teor de bicarbonato em série e a remoção de  $\text{CO}_2$  pode ser a chave para melhorar a transferência de  $\text{CO}_2$ .

Este estudo tem limitações. Primeiramente, ele não foi projetado para essa finalidade específica. Em segundo lugar, a amostra foi pequena, embora os resultados tenham sido consistentes entre os animais. Em terceiro lugar, apesar do uso de um modelo misto, há instâncias assimétricas de SGF entre os animais. Em quarto lugar, a variação do SGF durante a SGFt poderia modificar a  $\text{PCO}_2$  pré-membrana, levando a um fenômeno de *carry-over*. No entanto, a cinética da  $\text{PCO}_2$  arterial em sistemas de baixo fluxo é muito mais lenta.<sup>(15)</sup> Em quinto lugar, durante a descarboxilação, o débito cardíaco é uma variável importante<sup>(10)</sup> e um modulador da  $\text{PaCO}_2$  arterial, mas não da transferência de  $\text{CO}_2$  após o equilíbrio.<sup>(12)</sup> Em sexto lugar, não medimos o pH pós-membrana, que pode estar associado à hemólise. E, em sétimo lugar, o SGF foi a única variável independente titulada durante o experimento.

## CONCLUSÃO

Neste estudo, reafirmamos a importância do fluxo de gás de varredura na remoção de dióxido de carbono de baixo fluxo durante a terapia de substituição renal contínua com alto teor de bicarbonato. Outras variáveis moduladoras da transferência de dióxido de carbono incluíram o nível de hemoglobina, a saturação de oxigênio, a pressão parcial de dióxido de carbono e a temperatura central. Esses resultados devem ser interpretados como exploratórios para informar outros estudos experimentais ou clínicos bem planejados.

## Notas de publicação

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 8 de janeiro de 2024

Aceito em 26 de março de 2024

### **Autor correspondente:**

Yuri de Albuquerque Pessoa dos Santos  
Unidade de Terapia Intensiva Médica  
Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina  
Universidade de São Paulo  
Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, sala 11.083  
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: yurialb@icloud.com

**Editor responsável:** Felipe Dal-Pizzol 



## REFERÊNCIAS

1. Brunston RL Jr, Tao W, Bidani A, Cardenas VJ Jr, Traber DL, Zwischenberger JB. Determination of low blood flow limits for arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J.* 1996;42(5):M845-9.
2. Terragni P, Maiolo G, Ranieri VM. Role and potentials of low-flow CO<sub>2</sub> removal system in mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(1):93-8.
3. Strassmann S, Merten M, Schäfer S, de Moll J, Brodie D, Larsson A, et al. Impact of sweep gas flow on extracorporeal CO<sub>2</sub> removal (ECCO<sub>2</sub>R). *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(1):17.
4. Karagiannidis C, Strassmann S, Brodie D, Ritter P, Larsson A, Borchardt R, et al. Impact of membrane lung surface area and blood flow on extracorporeal CO<sub>2</sub> removal during severe respiratory acidosis. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):34.
5. Romano TG, Azevedo LC, Mendes PV, Costa EL, Park M. Effect of continuous dialysis on blood pH in acidemic hypercapnic animals with severe acute kidney injury: a randomized experimental study comparing high vs. low bicarbonate affluent. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):28.
6. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE. Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology.* 1977;46(2):138-41.
7. 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.
8. Sun L, Kaesler A, Fernando P, Thompson AJ, Toomasian JM, Bartlett RH. CO<sub>2</sub> clearance by membrane lungs. *Perfusion.* 2018;33(4):249-53.
9. Besen BA, Romano TG, Zigaib R, Mendes PV, Melro LM, Park M. Oxygen delivery, carbon dioxide removal, energy transfer to lungs and pulmonary hypertension behavior during venous-venous extracorporeal membrane oxygenation support: a mathematical modeling approach. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(2):113-21.
10. 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.
11. The R Project for Statistical Computing. [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://www.r-project.org/>
12. Park M, Mendes PV, Costa EL, Barbosa EV, Hirota AS, Azevedo LC. Factors associated with blood oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure regulation during respiratory extracorporeal membrane oxygenation support: data from a swine model. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):11-8.
13. Perin D, Cruz RJ Jr, Silva E, Poli-de-Figueiredo LF. Low hematocrit impairs gastric mucosal CO<sub>2</sub> removal during experimental severe normovolemic hemodilution. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(5):445-52.
14. Sanyal G, Maren TH. Thermodynamics of carbonic anhydrase catalysis. A comparison between human isoenzymes B and C. *J Biol Chem.* 1981;256(2):608-12.
15. Mendes PV, Park M, Maciel AT, E Silva DP, Friedrich N, Barbosa EV, et al. Kinetics of arterial carbon dioxide during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support in an apnoeic porcine model. *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(1):1.