



# Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos

Thiago Gomes Romano<sup>1,3</sup>, Pedro Vitale Mendes<sup>2,3</sup>, Marcelo Park<sup>2</sup>,  
Eduardo Leite Vieira Costa<sup>3,4</sup>

1. Disciplina de Nefrologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
4. UTI Respiratória, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 22 setembro 2016.

**Aprovado:** 5 janeiro 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), no Hospital Sírio-Libanês e no Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## INTRODUÇÃO

Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave com hipoxemia ou hipercapnia refratária, as taxas de mortalidade variam de 45% a 90%, dependendo da definição de refratariedade.<sup>(1,2)</sup> A *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana) tem sido usada em todo o mundo como terapia de resgate para SDRA grave em pacientes adultos, com resultados encorajadores.<sup>(3-6)</sup> A ECMO propicia oxigenação sanguínea, remoção de dióxido de carbono e suporte circulatório quando apropriado, além de permitir que se realize ventilação mecânica protetora/ultraprotetora.<sup>(7)</sup> Na presente revisão, nosso objetivo foi explorar alguns dos aspectos mais relevantes do suporte respiratório por meio de ECMO.

## ECMO PARA SUPORTE RESPIRATÓRIO EM ADULTOS: HISTÓRIA E EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Após uma sequência inicial de resultados positivos obtidos com o uso de ECMO em pacientes com SDRA gravemente hipoxêmicos,<sup>(8,9)</sup> o interesse crescente na ECMO levou ao primeiro ensaio clínico randomizado financiado pelo *National Institutes of Health*.<sup>(10)</sup> O ensaio baseou-se no raciocínio de que a hipoxemia e a hipercapnia são os determinantes da morte em pacientes com SDRA. Portanto, os pacientes no grupo de intervenção receberam suporte por meio de ECMO a

## RESUMO

Em pacientes com insuficiência respiratória grave (hipoxêmica ou hipercápnica), o suporte somente com ventilação mecânica pode ser insuficiente para suas necessidades, especialmente quando se tenta evitar o uso de parâmetros ventilatórios que possam causar danos aos pulmões. Nesses pacientes, *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana), que também é muito eficaz na remoção de dióxido de carbono do sangue, pode manter a vida, permitindo o uso de ventilação pulmonar protetora. No presente artigo de revisão, objetivamos explorar alguns dos aspectos mais relevantes do suporte respiratório por ECMO. Discutimos a história do suporte respiratório por ECMO em adultos; evidências clínicas; custos; indicações; instalação do equipamento; parâmetros ventilatórios; cuidado diário do paciente e do sistema; solução de problemas comuns; desmame e descontinuação.

**Descritores:** Oxigenação por membrana extracorpórea; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Anóxia; Hipercapnia.

fim de melhorar seus gases sanguíneos, e os parâmetros ventilatórios foram mantidos semelhantes aos do grupo controle. O ensaio foi interrompido precocemente em virtude das taxas de mortalidade igualmente elevadas em ambos os grupos.

Após esse ensaio, um grupo na Itália<sup>(11)</sup> publicou um estudo sobre sua experiência com ECMO em 43 pacientes, nos quais foram aplicados valores elevados (de 15 a 25 cmH<sub>2</sub>O) de *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva), com o que os autores consideraram pressões de pico baixas (de 35 a 45 cmH<sub>2</sub>O) e FR baixa (de 3 a 5 ciclos/min), a fim de diminuir a lesão pulmonar causada pelo ventilador. Nessa série de casos, com taxa de mortalidade esperada superior a 90%, a sobrevivência foi considerada boa nos 21 pacientes (49%) que receberam alta hospitalar. A hipótese de que a ventilação quase apneica (possibilitada pela ECMO) resultou em proteção pulmonar gerou entusiasmo novamente, levando ao segundo ensaio de ECMO para suporte respiratório em pacientes com SDRA grave nos Estados Unidos, também financiado pelo *National Institutes of Health*.<sup>(12)</sup> Novamente, os resultados do ensaio foram decepcionantes, com taxas de sobrevivência semelhantes em ambos os grupos (38%).

Apesar desse segundo revés, a ECMO respiratória permaneceu em uso como terapia de resgate para hipoxemia ou hipercapnia grave. Com o crescente conhecimento a respeito da considerável contribuição

## Endereço para correspondência:

Eduardo L. V. Costa. Laboratório de Pneumologia LIM-09, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 2144, 2º andar, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3061-7361. E-mail: eduardoleitecosta@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

da lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica à morte de pacientes com SDRA,<sup>(13)</sup> diversos grupos publicaram suas experiências com a nova abordagem ao uso da ECMO respiratória, isto é, para promover ventilação protetora ou ultraprotetora, com pressões de pico nas vias aéreas < 20-25 cmH<sub>2</sub>O e volumes correntes muito baixos (0,5-1,0 ml/kg). Alguns autores também mostraram que era possível usar menos sedação para permitir uma interação mais eficiente com o paciente.<sup>(3,7)</sup> Nesses estudos, as taxas de sobrevivida dos pacientes gravemente enfermos com SDRA foram altas, chegando a 88%.

Com base nessas experiências favoráveis, o Sistema Nacional de Saúde Britânico realizou um ensaio controlado randomizado multicêntrico.<sup>(4)</sup> Um total de 180 pacientes com SDRA grave foram aleatoriamente selecionados para receber ventilação convencional com baixa pressão nas vias aéreas (em um hospital local) ou ventilação ultraprotetora por meio de ECMO para suporte respiratório. Os pacientes selecionados para compor o grupo ECMO foram transferidos pela *Royal Air Force* britânica para o Hospital Glenfield em Leicester, Reino Unido, sem ECMO. No hospital, após aproximadamente 12 h de ventilação protetora, iniciava-se a ECMO caso a insuficiência respiratória grave persistisse. Nesse ensaio, a ECMO foi considerada uma estratégia eficaz relativamente ao custo para o Reino Unido. No entanto, apenas 68 dos 90 pacientes do grupo ECMO de fato receberam ECMO. Os demais 22 pacientes (24%) melhoraram durante o período de 12 h de observação com ventilação mecânica protetora. De certa forma, o que se testou de fato foi a eficácia da estratégia de encaminhamento, e não a do suporte por meio de ECMO.

O grande boom da ECMO ocorreu em 2009 com a publicação do ensaio supracitado<sup>(4)</sup> e o surto de influenza pandêmica A (H1N1). Muitos pacientes apresentaram insuficiência respiratória hipoxêmica grave e receberam suporte por meio de ECMO. As taxas de sobrevivida

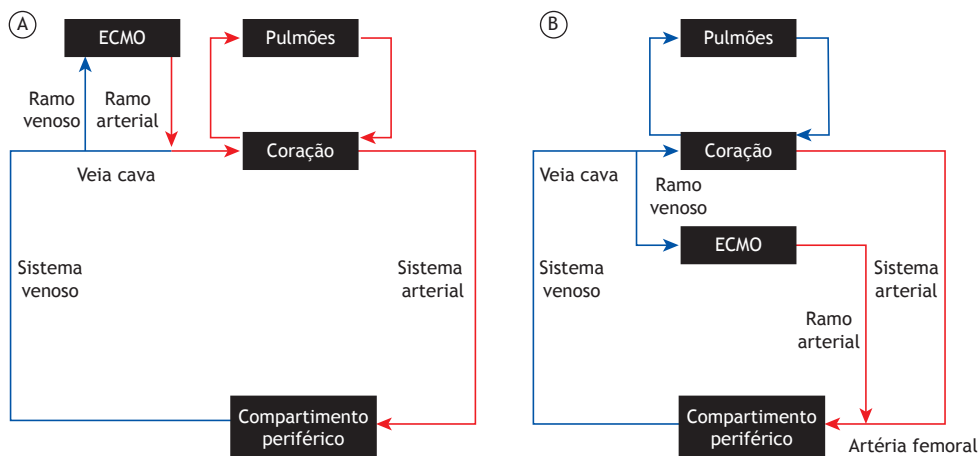
desses pacientes foram surpreendentemente altas (acima de 70%),<sup>(5,6,14,15)</sup> não obstante a gravidade de sua insuficiência respiratória.

Em suma, as evidências atuais favorecem o uso de ECMO para suporte respiratório em pacientes adultos com SDRA grave. No entanto, as evidências ainda são escassas e fracas, pelo menos até que se conheçam os resultados do ensaio *Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome* (EOLIA), que chegará ao fim, segundo se estima, em fevereiro de 2018.<sup>(16)</sup>

## CONFIGURAÇÃO DA ECMO

A Figura 1 mostra a configuração venovenosa (vv) e venoarterial (va) da ECMO. Para fins respiratórios, preferimos a configuração vv, que é capaz de oxigenar adequadamente o sangue e remover o CO<sub>2</sub>, além de permitir o uso de ventilação mecânica protetora suave. Na configuração vv, o oxigenador está em série com os pulmões nativos; portanto, a função residual dos pulmões permanece importante para a oxigenação sistêmica.

A configuração vv não fornece suporte circulatório. Em pacientes com insuficiência respiratória, mas sem disfunção circulatória grave, os desfechos da ECMO vv são semelhantes aos da ECMO va, porém com menos complicações.<sup>(17,18)</sup> Em pacientes com SDRA grave e choque, a instabilidade hemodinâmica pode ocorrer em virtude de uma doença clínica associada (sepse e disfunção ventricular esquerda grave, por exemplo). Nesse cenário, a ECMO va é indicada para suporte respiratório e circulatório. Alternativamente, o choque pode ser secundário a *cor pulmonale* aguda, uma doença encontrada em mais de 22% dos pacientes submetidos à ventilação protetora, com hipoxemia grave ou com acidemia.<sup>(19)</sup> Tais condições justificam uma tentativa de uso de ECMO vv mesmo em pacientes com choque. A normalização dos gases sanguíneos por meio da ECMO vv pode reduzir a pressão arterial



**Figura 1.** Configurações básicas da *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana). O painel A mostra a configuração venovenosa da ECMO, na qual o sistema extracorpóreo está em série com os pulmões, fornecendo apenas suporte respiratório. O painel B mostra a configuração venoarterial da ECMO, na qual o sistema extracorpóreo está em paralelo com o coração e os pulmões, fornecendo suporte respiratório e cardiovascular.

pulmonar e melhorar a função ventricular direita.<sup>(20)</sup> Se essa tentativa com a ECMO vv falhar, o paciente pode passar para uma configuração híbrida ou para a configuração va.

Dependendo da indicação clínica, podem ser usadas diferentes canulações híbridas.<sup>(21)</sup> Usa-se uma configuração híbrida por dois motivos clássicos: para melhorar a drenagem sanguínea (para fornecer suporte circulatório) e evitar a síndrome de Arlequim (hipoxemia restrita à parte superior do corpo). Às vezes, o fluxo sanguíneo através da veia não satisfaz a demanda gerada pela bomba. O resultado é que a pressão negativa pode sugar a parede venosa para dentro dos orifícios de acesso da cânula — o fenômeno da sucção — o que resulta em obstrução transitória das entradas e diminuição do fluxo sanguíneo da ECMO. A obstrução é geralmente breve (às vezes dura frações de um segundo), até que a veia é novamente preenchida por sangue proveniente do retorno venoso. O processo repete-se indefinidamente e geralmente resulta em trepidação do circuito de ECMO. Para corrigir o problema rapidamente, deve-se reduzir o fluxo sanguíneo da ECMO (o que pode piorar a hipoxemia) ou realizar a expansão volêmica (o que pode piorar a função pulmonar). Uma solução alternativa é a inserção de uma cânula venosa adicional usando um tubo "Y" para melhorar a drenagem venosa. Essa configuração híbrida é denominada ECMO venoarterial venosa (vav).

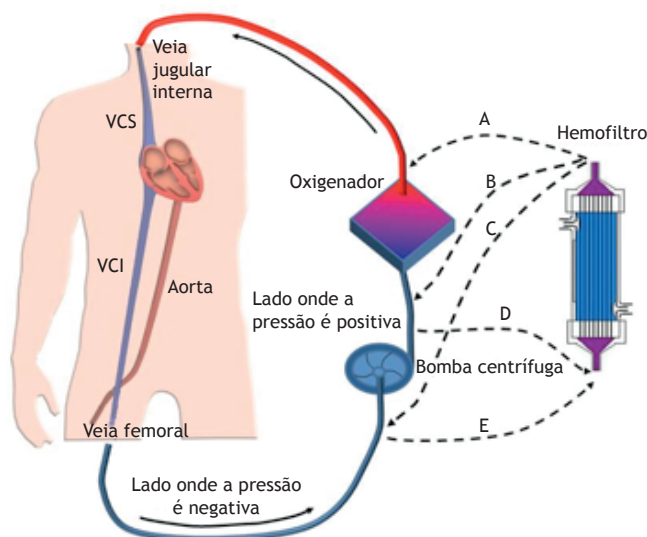
Para evitar a síndrome de Arlequim, uma única cânula de drenagem (venosa) pode ser inserida, e o retorno sanguíneo pode ocorrer através de cânulas arteriais e venosas conectadas a um tubo "Y" (a configuração

vav da ECMO). Pode-se adotar essa configuração a partir de uma sessão de ECMO va ou vv em progresso.

## FISIOLOGIA E CIRCUITO DA ECMO

Para alcançar uma oxigenação arterial adequada, são frequentemente necessários fluxos sanguíneos extracorpóreos superiores a 60% do débito cardíaco (> 3 l/min). Tais fluxos são obtidos por meio de bombas peristálticas ou centrífugas, cânulas de grande calibre e um circuito. O grande diâmetro das cânulas é importante para evitar hemólise significativa. Embora bombas peristálticas e centrífugas resultem em quantidades comparáveis de hemólise, preferimos usar bombas centrífugas na UTI, pois são capazes de evitar a ruptura do circuito nos raros casos em que ocorre obstrução do fluxo sanguíneo. O sangue é drenado por meio de um circuito venoso, no qual a pressão negativa pode chegar a valores que variam de -30 a -104 mmHg, passa através da bomba, é impulsionado para o oxigenador com pressões que chegam à faixa de 350-400 mmHg e então retorna ao paciente (Figura 2). Nos oxigenadores modernos, a resistência à passagem do sangue é baixa, embora ainda aumente com fluxos sanguíneos e temperaturas maiores.<sup>(22)</sup>

O oxigenador promove trocas gasosas baseadas no princípio da difusão. O gás fresco, rico em oxigênio e sem CO<sub>2</sub>, atravessa uma membrana respiratória (fibras ocas de polimetilpenteno) em direção oposta à do fluxo de sangue venoso. A remoção de CO<sub>2</sub> do sangue é altamente eficaz e depende do fluxo sanguíneo, do



**Figura 2.** Configuração venovenosa da *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana) e possíveis conexões com um hemofiltro, com ou sem uma máquina de diálise. A cânula de drenagem é inserida na veia femoral e conduzida até a veia cava inferior (VCI), ao passo que a cânula de retorno é inserida na veia jugular interna e conduzida até a veia cava superior (VCS). Neste exemplo, o sangue é drenado pela ação de sucção de uma bomba centrífuga para o lado do circuito extracorpóreo onde a pressão é negativa. A jusante da bomba, o sangue é propulsionado para o lado do circuito onde a pressão é positiva, cruza o oxigenador e é devolvido à VCS. As linhas tracejadas indicam diferentes possibilidades de conexão com um hemofiltro — a jusante do oxigenador (via A); a jusante da bomba e a montante do oxigenador (via B); a montante da bomba de ECMO (via C); a jusante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é positiva, via D) e a montante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é negativa, via E) — em pacientes que necessitem de terapia renal substitutiva simultânea.

fluxo e da concentração de  $\text{CO}_2$  no sangue venoso.<sup>(23)</sup> A transferência de oxigênio pode ser mais complicada, pois depende do fluxo sanguíneo, da capacidade total de transporte de oxigênio do sangue (que é determinada principalmente pela concentração de hemoglobina) e da eficácia da difusão de oxigênio através da membrana respiratória, que é de 16 a 20 vezes menor que a da difusão de  $\text{CO}_2$ . Com fluxos sanguíneos baixos, a pressão parcial de oxigênio no circuito de retorno é muito alta, e a transferência de oxigênio é principalmente limitada pela perfusão. Com fluxos sanguíneos mais elevados, a pressão parcial de oxigênio no circuito de retorno diminui, embora a saturação da hemoglobina permaneça elevada e a transferência de oxigênio seja limitada tanto pela difusão como pela perfusão. O resultado é que a oxigenação do sangue arterial melhora com aumentos do fluxo sanguíneo através do sistema de ECMO apesar da perda de eficiência determinada pela difusão.<sup>(24)</sup> O fluxo tem pouco impacto na transferência de oxigênio.<sup>(25)</sup>

Na configuração vv da ECMO, a oxigenação sistêmica depende do débito cardíaco, da função residual dos pulmões nativos e do fluxo sanguíneo da ECMO vv, ao passo que a eliminação do  $\text{CO}_2$  arterial depende principalmente do fluxo do gás da ECMO, do débito cardíaco, da produção de  $\text{CO}_2$  e da função residual dos pulmões nativos. Na configuração va periférica da ECMO (a inserção venoarterial mais comumente usada na UTI à beira do leito), o sangue é devolvido à aorta contra o fluxo de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo durante a sístole. Com débitos cardíacos baixos, as artérias coronárias, o tronco braquiocefálico, a artéria carótida esquerda e a artéria subclávia esquerda recebem o sangue oxigenado que retorna do sistema de ECMO. Se o débito cardíaco melhora e os pulmões continuam a apresentar função residual ruim, a metade superior do corpo pode receber sangue desoxigenado proveniente das veias pulmonares, ao passo que a metade inferior do corpo recebe sangue oxigenado proveniente do circuito de ECMO, uma situação denominada síndrome de Arlequim.

### **CUSTO DA ECMO E SUA EFICÁCIA RELATIVA AO CUSTO**

O custo do suporte por meio de ECMO é alto. Com base nos preços atuais no Brasil, o equipamento custa de 8.000 a 36.000 dólares por paciente. O ganho em eficácia relativa ao custo por ano de vida ajustado pela qualidade é razoável em países desenvolvidos<sup>(4)</sup> e é possivelmente aceitável no Brasil.<sup>(26)</sup>

### **CANDIDATOS ADEQUADOS A ECMO PARA SUPORTE RESPIRATÓRIO**

A ECMO para suporte respiratório é potencialmente útil em pacientes com hipoxemia ou hipercapnia grave e resulta em baixo pH (geralmente  $< 7,20$ ) não obstante a ventilação mecânica protetora do pulmão. O suporte por meio de ECMO é muitas vezes tentado após tentativas fracassadas de múltiplas terapias de resgate,

tais como posição prona, manobras de recrutamento alveolar e uso de óxido nítrico, separadamente ou conjuntamente.

Nosso grupo usa os seguintes critérios de inclusão<sup>(27)</sup>:

Principais critérios (ambos são exigidos)

- Doença pulmonar aguda
- Possibilidade de se recuperar da doença

Critérios complementares (pelo menos um é exigido)

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$  mmHg com  $\text{FiO}_2 = 1$  durante pelo menos 1 h, com ou sem manobras de resgate
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$  mmHg com  $\text{FiO}_2 > 0,8$  durante pelo menos 3 h, não obstante as manobras de resgate
- Hipercapnia com  $\text{pH} < 7,2$ , não obstante a  $\text{FR} > 35$  ciclos/min, com necessidade de volumes correntes  $\geq 6$  ml/kg de peso corporal ideal e pressões de platô  $> 30$   $\text{cmH}_2\text{O}$
- Escore de Murray (escore de lesão pulmonar)  $> 3,0$  na presença de deterioração clínica

A ECMO é contraindicada em pacientes com doenças crônicas que prejudiquem sua qualidade de vida e naqueles com disfunção aguda grave de múltiplos órgãos. Alguns escores podem ser usados para prever a mortalidade em pacientes que estejam recebendo ECMO para suporte respiratório.<sup>(28,29)</sup> Um deles (o escore *Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction*)<sup>(29)</sup> é facilmente acessível pela Internet ([www.respscore.com](http://www.respscore.com)) e fornece informações prognósticas que podem ser usadas para ajudar a selecionar os pacientes. Alguns consideram que ter mais de 75 anos de idade é uma contraindicação relativa. Além de estar relacionado com um prognóstico ruim, um longo período de ventilação mecânica antes do início do suporte por meio de ECMO (geralmente  $> 7$  dias) é também uma contraindicação relativa.<sup>(28,29)</sup>

### **CANULAÇÃO VASCULAR**

Serão discutidas aqui apenas as canulações venosas periféricas, que são geralmente feitas à beira do leito por meio da técnica de Seldinger. A ultrassonografia vascular ajuda a selecionar as cânulas, cujo calibre é geralmente 2 mm menor do que o diâmetro do vaso.<sup>(27)</sup> A ultrassonografia também permite a realização de punções vasculares seguras e o correto posicionamento das cânulas.<sup>(30)</sup>

Com a configuração vv da ECMO, a cânula de drenagem (19-25 Fr/55-70 cm de comprimento) é geralmente inserida na veia femoral. O sangue venoso oxigenado retorna ao paciente por meio da cânula de reinfusão, também denominada cânula arterial (17-19 Fr/30-40 cm de comprimento). A configuração femoral-jugular (com cânulas venosas e arteriais, respectivamente) é a configuração mais estudada e pode fornecer fluxos sanguíneos na faixa de 6-7 l/min com pouca recirculação.<sup>(31)</sup> Para otimizar a drenagem, preferimos colocar a cânula venosa na junção da veia cava inferior com o átrio direito. A configuração jugular-femoral (com cânulas venosas e arteriais, respectivamente)<sup>(3)</sup> e as configurações do tipo



femoral-femoral também já foram usadas por grupos experientes de ECMO,<sup>(6)</sup> embora se tenha observado maior recirculação com essas configurações do que com a femoral-jugular.<sup>(31,32)</sup> A cânula de lúmen duplo (“bicaval”) é outra opção para o suporte por meio de ECMO vv. A cânula é inserida através da veia jugular e deve ser posicionada por meio de ecocardiografia transesofágica ou fluoroscopia. Essas cânulas de lúmen duplo, que ainda não estão disponíveis para uso clínico no Brasil, apresentaram relação com fluxos sanguíneos mais baixos, alta taxa de recirculação,<sup>(33)</sup> hemólise<sup>(34)</sup> e trombose venosa.<sup>(35)</sup> Por outro lado, em pacientes que necessitam de suporte prolongado por meio de ECMO, tais como os que aguardam transplante pulmonar, a cânula de lúmen duplo facilita a movimentação e pode ser uma boa escolha.

### PARÂMETROS DO SUPORTE POR MEIO DE ECMO

Após o circuito ter sido preparado para uso (tipicamente com soluções cristaloides aquecidas até a temperatura de 36°C), o fluxo sanguíneo da ECMO é iniciado a 500 ml/min e o fluxo de gás é mantido a 1-2 l/min ( $FiO_2 = 1$ ) até que o sistema extracorpóreo esteja preenchido com sangue. O fluxo sanguíneo e o fluxo de gás são em seguida aumentados para 2.000 ml/min quando se usa a configuração vv da ECMO. O fluxo sanguíneo e o fluxo de gás são então aumentados até a razão de 1:1, com  $SpO_2$ -alvo de pelo menos 85%. No suporte extracorpóreo em virtude de insuficiência respiratória hiperclápnica, é importante evitar correções excessivamente rápidas da hiperclápnia ao iniciar a ECMO. Caso isso não seja feito, pode haver alcalemia e um desvio para a direita da curva de dissociação da oxí-hemoglobina, além de vasoconstrição cerebral. Nesses pacientes, geralmente iniciamos o fluxo de gás na metade do fluxo sanguíneo. Em qualquer paciente, ajustes subsequentes dos parâmetros de ECMO devem ser baseados na gasometria arterial: o fluxo sanguíneo da ECMO deve ser ajustado com base nos níveis de oxigênio, e o fluxo de gás deve ser controlado de modo que o  $CO_2$  e o pH estejam adequados. O intervalo entre as coletas de amostras de sangue varia de acordo com o fluxo sanguíneo da ECMO; com fluxos sanguíneos baixos (~2.000 ml/min), intervalos de até 1,5 h são geralmente necessários para que se atinja o equilíbrio da  $PaCO_2$ . Com fluxos sanguíneos elevados (~3.500 ml/min), um intervalo menor (de 30 min) é geralmente suficiente.<sup>(36)</sup>

A meta de oxigenação varia de acordo com o centro de ECMO. Nosso grupo buscou alcançar uma  $PaO_2$  na faixa de 55-60 mmHg<sup>(37)</sup> com pH normal (7,35-7,40).<sup>(27)</sup> Em pacientes com débito cardíaco elevado e função pulmonar residual muito baixa, essas metas podem ser impossíveis de alcançar, não obstante o uso de ECMO. Em tais pacientes, em vez de causar mais dano aos pulmões com parâmetros ventilatórios lesivos, pode ser preferível tolerar níveis mais baixos de oxigenação (hipoxemia permissiva) na ausência de acidemia hiperclápnica.<sup>(38)</sup> Essa estratégia de hipoxemia permissiva

também já foi proposta como um meio de promover ventilação mecânica protetora ou ultraprotetora. Um experiente grupo de ECMO na Suécia, por exemplo, permite uma saturação arterial sistêmica de até 70% durante o início da ECMO vv, quando a função residual dos pulmões nativos pode se aproximar de zero.<sup>(3)</sup> Esse grupo não identificou déficits neurocognitivos ou físicos significativos em uma coorte de pacientes com hipoxemia grave que receberam suporte por meio de ECMO vv.<sup>(39)</sup> No entanto, é importante notar que outros autores observaram uma relação entre hipoxemia grave e disfunção neurocognitiva em longo prazo em pacientes com SDRa que não receberam suporte por meio de ECMO.<sup>(40)</sup>

A ventilação mecânica protetora ou ultraprotetora durante a ECMO é comumente alcançada por meio de PEEP = 10-15  $cmH_2O$ , pressão de platô = 20-25  $cmH_2O$ , FR = 10-15 ciclos/min, tempo inspiratório = 0,8-1,0 s e  $FiO_2 = 0,3$  (ou o mínimo para alcançar a  $PaO_2$  desejada).<sup>(4,7,41)</sup> Em pacientes com lesão pulmonar mais grave, o uso de valores mais altos de PEEP (13-15  $cmH_2O$ ) está relacionado com desfechos melhores.<sup>(42,43)</sup> A abordagem de nosso grupo consiste em primeiro reduzir a pressão de platô para < 25  $cmH_2O$  após o início da ECMO e, em seguida, ajustar a PEEP para 10-15  $cmH_2O$  e a FR para 10 ciclos/min, reduzindo então a  $FiO_2$ .<sup>(27)</sup> Às vezes, com volumes correntes muito baixos (< 0,5 ml/kg, por exemplo), pode ser difícil notar a expansão torácica. Esse achado não deve causar preocupação, a menos que esteja relacionado com aumento da FC, hipotensão ou qualquer outro sinal de piora da hipertensão pulmonar.<sup>(4,27)</sup> Quando o volume corrente é reduzido a níveis tão extremos, o ar inspirado deve ser aquecido e umidificado por meio de um umidificador ativo (aquecido).<sup>(44)</sup> Um sistema fechado de aspiração traqueal também pode ser usado para evitar a despressurização durante a aspiração das vias aéreas. Sempre que possível, a aspiração deve ser realizada no modo assistido controlado pela pressão ou de suporte de pressão, já que o ventilador é capaz de compensar a perda de fluxo para o sistema de aspiração, minimizando assim o desrecrutamento alveolar.<sup>(45)</sup>

Após a estabilização clínica, quando a fase aguda da inflamação pulmonar cede, pode-se usar a ventilação espontânea com pressão de suporte. O fluxo pode ser ajustado a fim de proporcionar o máximo conforto ao paciente. Fluxos mais elevados estão relacionados com níveis mais baixos de  $PaCO_2$  e menos esforço respiratório.<sup>(46)</sup>

### TRATAMENTO DO PACIENTE

O paciente que está recebendo suporte por meio de ECMO deve ser tratado como qualquer paciente cujo estado seja crítico. Pode-se administrar analgesia preventivamente em todos os pacientes canulados, pelo menos até que seja possível realizar uma avaliação objetiva da dor. A sedação deve ser titulada para promover ou facilitar a ventilação protetora ou

ultraprotetora durante as primeiras horas de ECMO, sempre evitando qualquer agitação que possa ser mortal. Em alguns pacientes é necessário usar bloqueadores neuromusculares para garantir uma ventilação mecânica adequada nas primeiras horas de ECMO. Mais tarde no decurso da doença de base, quando a fase inflamatória aguda já passou, a titulação do fluxo para um pH normal ou ligeiramente elevado pode propiciar ventilação mecânica protetora mesmo em pacientes que estejam acordados e interagindo com parentes e provedores de cuidados de saúde.<sup>(3)</sup> Embora a alimentação deva ser iniciada o mais rápido possível, deve-se levar em conta seu impacto no balanço hídrico durante os primeiros dias de ECMO.<sup>(47)</sup> Antimicrobianos não devem ser usados profilaticamente. Complicações infecciosas durante a ECMO, especialmente a pneumonia associada à ventilação mecânica, são comuns e devem ser tratadas como de costume.<sup>(48)</sup>

Ainda se discute o nível adequado de hemoglobina. Muitas vezes, os pacientes permanecem hipoxêmicos não obstante o uso de ECMO. A fim de otimizar a oxigenação sistêmica, alguns centros usam a transfusão de hemocomponentes para manter os níveis de hemoglobina  $> 14$  g/dl<sup>(4)</sup> ou  $> 10$  g/dl e a contagem de plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ .<sup>(49)</sup> Na ausência de hipoxemia, adotamos uma abordagem mais conservadora: com  $\text{SaO}_2 > 88\%$ , nosso limite de hemoglobina para a transfusão de hemácias é de 7,0 g/dl e nosso limite de contagem de plaquetas para a transfusão de plaquetas é de  $50.000/\text{mm}^3$ .<sup>(50)</sup> Usamos esses limites como diretrizes gerais; a decisão é sempre tomada após uma avaliação minuciosa de cada paciente. Tanto a movimentação como a ambulatório precoce de pacientes que estejam recebendo ECMO melhoram os desfechos motores e a reabilitação.<sup>(51)</sup>

## TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

O circuito de terapia renal substitutiva (TRS) pode ser conectado a um acesso vascular separado ou diretamente ao circuito de ECMO (Figura 2). Manter a diálise independente da ECMO faz com que todos os procedimentos relacionados com a TRS ocorram exatamente como ocorreriam em pacientes sem ECMO. No entanto, essa decisão envolve o risco de obter um novo acesso venoso central em pacientes nos quais muitas vezes se realiza a anticoagulação plena.

Alternativamente, o circuito de TRS pode ser conectado em série com o circuito de ECMO (Figura 2). A melhor configuração das linhas de entrada e saída da máquina de diálise é uma questão controversa. Não recomendamos conectar o sistema de diálise a jusante do oxigenador, em virtude do risco de embolia aérea. A escolha entre a conexão a montante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é negativa) e a conexão a jusante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é positiva) dependerá da máquina de diálise. Em algumas máquinas de TRS, a pressão negativa dispara alarmes de pressão baixa se as linhas de saída estiverem conectadas a montante da bomba de ECMO.

A conexão no lado onde a pressão é positiva (isto é, a jusante da bomba e a montante do oxigenador), onde as pressões podem chegar a 350 mmHg, é uma opção segura e eficaz.<sup>(52)</sup>

Finalmente, é possível usar as diferenças de pressão dentro do circuito de ECMO para fazer o sangue atravessar o hemofiltro sem uma máquina de diálise. Para isso, a linha de entrada do hemofiltro drena sangue do lado onde a pressão é positiva e devolve sangue ao lado onde a pressão é negativa. Com essa configuração, é possível administrar uma terapia de ultrafiltração contínua lenta, com uma bomba de infusão controlando a quantidade de líquido removido ou a quantidade de dialisato fluindo em direção oposta ao fluxo sanguíneo (o que exigiria duas bombas). Essa opção pode ser perigosa porque a quantidade de fluxo através do hemofiltro varia de acordo com as pressões do circuito de ECMO e porque as bombas de infusão podem subestimar a perda de líquido.<sup>(52)</sup>

Devem ser levados em conta os riscos e benefícios de cada uma das opções. Acreditamos que, nos centros com experiência suficiente, conectar a máquina de diálise diretamente ao circuito de ECMO pode ser vantajoso porque, além de evitar o risco de acesso venoso central, apresenta relação com um menor risco de infecção.<sup>(52)</sup>

## FARMACOCINÉTICA

Os circuitos modernos de ECMO causam alterações farmacocinéticas significativas. Em primeiro lugar, a hemodiluição em virtude do volume de preparação de aproximadamente 500-600 ml pode diluir os fármacos logo após o início do suporte por meio de ECMO. Em segundo lugar e mais importante, o circuito de ECMO é revestido de produtos biopassivos e bioativos para aumentar a biocompatibilidade e reduzir a trombogênese, respectivamente.<sup>(53)</sup> O revestimento do circuito é capaz de adsorver fármacos lipofílicos<sup>(54)</sup> e ligados a proteínas. Há informações sobre a farmacocinética de alguns fármacos (Tabela 1).<sup>(55,56)</sup> Sempre que possível (no caso de analgésicos e vasopressores, por exemplo), recomenda-se vigilância clínica rigorosa dos efeitos farmacocinéticos da ECMO.

### Anticoagulação

O revestimento do circuito de ECMO contém heparina, que proporciona proteção parcial contra a coagulação. Mais anticoagulação é necessária para evitar a formação de coágulos no sistema de ECMO e para prevenir a trombose vascular nos locais de inserção das cânulas, evitando, assim, disfunção do oxigenador, hemólise, síndrome pós-flebite, isquemia arterial e embolia pulmonar. Entre 10% e 33% dos pacientes em ECMO experimentam eventos trombóticos ou hemorrágicos.<sup>(57)</sup> O monitoramento da anticoagulação varia de acordo com a experiência de cada centro.<sup>(57)</sup> A Tabela 2 mostra as técnicas de anticoagulação usadas em 187 centros de ECMO em todo o mundo.<sup>(57)</sup> A medição da atividade do antifator Xa é considerada o padrão ouro; é a única

**Tabela 1.** Farmacocinética de alguns medicamentos quando se usa o suporte por meio de oxigenação extracorpórea por membrana.

Biodisponibilidade	
Reduzida	Mantida
Propofol	Morfina
Midazolam	Meropenem
Fentanil	Fluconazol
Lorazepam	Micafungina
Vancomicina	
Ceftriaxona	
Imipenem	

ferramenta de monitoramento que se correlaciona bem com os níveis séricos de heparina. No entanto, está indisponível em muitos centros e seu custo é alto.<sup>(57)</sup>

Infusões contínuas de heparina não fracionada com o controle habitual do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) relacionam-se com longa vida útil do sistema.<sup>(58)</sup> Nosso grupo usa heparina não fracionada e TTPa obtido em intervalos de 6 h a 24 h, dependendo do momento da ECMO, mantendo sempre a razão de TTPa entre 2,0 e 3,0. Quando a infusão de heparina precisa ser descontinuada, fluxos sanguíneos elevados de ECMO, geralmente acima de 3.500 ml/min, ajudam a evitar a formação de coágulos. Durante a ECMO vv, podem ser permitidos alguns períodos sem anticoagulação.

### MONITORAMENTO DA ECMO

O sistema de ECMO deve ser verificado pelo menos uma vez por dia. A presença de coágulos no circuito, no oxigenador ou na cabeça da bomba indica anticoagulação insuficiente. A ausculta de um ruído de fricção na cabeça da bomba indica deposição de fibrina nas pás do impulsor. Realizamos diariamente breves elevações (de menos de um segundo) do fluxo ao máximo para remover a condensação de água do oxigenador ("a manobra de tosse do oxigenador"), o que melhora a superfície de troca. Em pacientes nos quais há risco de hipoperfusão cerebral (pacientes com hipertensão intracraniana aumentada, por exemplo), evitamos o uso rotineiro da manobra de tosse, pois ela pode resultar em hipocapnia transitória e, conseqüentemente, vasoconstrição cerebral. Nesses pacientes, realizamos a manobra em circunstâncias seletas (quando há piora da oxigenação em virtude de trocas gasosas ineficazes da membrana). Para verificar a bateria, basta desligar a fonte de alimentação externa. Fazemos então a lubrificação adequada, com gel, do medidor ultrassônico de fluxo sanguíneo. É sempre importante ter o equipamento de emergência no carrinho do console da bomba: uma manivela, uma embalagem vazia para uso em casos de embolia aérea maciça, três pinças (no mínimo) e gel para o medidor de fluxo. Deve-se evitar o uso de álcool no material de policarbonato para evitar rachaduras.

**Tabela 2.** Técnicas de anticoagulação usadas em 187 centros de oxigenação extracorpórea por membrana em todo o mundo.

Técnica	Uso rotineiro	Às vezes	Nunca
TTPa	94%	-	6%
TCA	97%	-	3%
Antifator Xa	18%	25%	35%
Fibrinogênio	97%	3%	-
Tromboelastografia	18%	25%	57%
Anticoagulantes que não a heparina	-	8%	90%

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; e TCA: tempo de coagulação ativada.

Alguns grupos de ECMO monitoram rotineiramente os gases sanguíneos e as pressões a montante e a jusante do oxigenador. O aumento da pressão transmembrana é um alerta precoce para falha do oxigenador em virtude da formação de trombos. Por outro lado, um aumento concomitante nas pressões do oxigenador a montante e a jusante sem alteração das rotações da bomba pode indicar que a cânula arterial está dobrada. Nosso grupo restringe esse monitoramento a situações em que ocorre hipoxemia ou hipercapnia. Monitoramos também a relação fluxo sanguíneo/rotação da bomba, que depende da pré-carga e pós-carga da bomba, a fim de identificar obstruções do fluxo sanguíneo no circuito ou no oxigenador.<sup>(59)</sup>

A fixação e inserção das cânulas também devem ser verificadas diariamente. Pode-se medir a SpO<sub>2</sub> para monitorar a oxigenação arterial. Em pacientes que estejam recebendo ECMO va, é importante medir a SpO<sub>2</sub> no braço direito, que representa mais fielmente a disponibilidade de oxigênio para o cérebro e o miocárdio. Em pacientes que estejam recebendo ECMO vv, é geralmente suficiente realizar a gasometria arterial uma vez por dia. Em pacientes que estejam recebendo ECMO va, a atividade cardíaca pode às vezes estar extremamente deprimida e, na ausência de pulsatilidade, a oximetria de pulso não funcionará. Nesses pacientes, amostras de sangue para gasometria arterial devem ser obtidas mais frequentemente, preferencialmente do braço direito.

Duas vezes por semana, verificamos se há hemólise, por meio da medição de desidrogenase láctica, bilirrubinas, haptoglobina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e, se possível, hemoglobina livre. A medição dos níveis de dímero D também pode ser útil para prever a progressão da coagulação dentro da membrana.

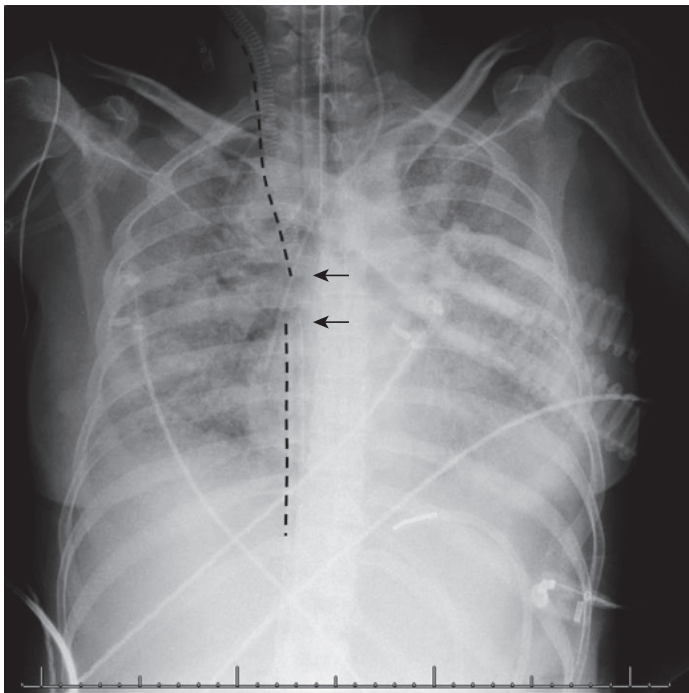
A ecocardiografia transesofágica pode ser uma ferramenta importante para monitorar pacientes que estejam recebendo ECMO vv ou va. Na ECMO vv, a ecocardiografia transesofágica pode ser usada para identificar insuficiência cardíaca direita incidente, ao passo que na ECMO va ela pode ser usada para diagnosticar a formação de trombos na raiz da aorta e no ventrículo esquerdo, bem como para monitorar a função do débito cardíaco nativo.

### HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA REFRATÁRIA DURANTE A ECMO

A hipercapnia durante o suporte por meio de ECMO é muito rara, levando-se em conta que fluxos sanguíneos de ECMO relativamente baixos são geralmente suficientes para eliminar o  $\text{CO}_2$ . Às vezes, com baixos fluxos sanguíneos de ECMO, a remoção de  $\text{CO}_2$  tem um "efeito de teto", e mais aumentos do fluxo têm pouco impacto na  $\text{PaCO}_2$ . Nessas circunstâncias, o fluxo sanguíneo da ECMO e o fluxo de gás devem ser aumentados para tratar a hipercapnia.

Por outro lado, a hipoxemia durante a ECMO é uma situação mais comum e mais difícil de administrar, e, à beira do leito, pode ser útil conhecer a interação entre o paciente e a ECMO. Em situações desse tipo, preferimos uma abordagem do tipo passo a passo, descrita a seguir:

1. Verificar o fluxo sanguíneo da ECMO: os parâmetros iniciais incluem manter o fluxo sanguíneo da ECMO a no mínimo 60% do débito cardíaco, a fim de reduzir a fração de fluxo sanguíneo venoso não oxigenado que se misturará com o sangue oxigenado.
2. Verificar se há recirculação: o sangue oxigenado proveniente da cânula arterial pode ser novamente drenado pelo sistema de ECMO, o que resulta em recirculação, que pode reduzir a eficiência da ECMO. A posição relativa das cânulas pode ser avaliada por meio de radiografia de tórax e ultrassonografia à beira do leito. Quando as pontas das cânulas arteriais e venosas estão próximas (Figura 3), é provável que ocorra recirculação.
3. Recomenda-se que a ponta da cânula venosa femoral seja colocada ao nível da veia cava inferior supra-hepática. Se a saturação de oxigênio na cânula de drenagem for  $> 70\%$  ou se sua diferença em relação à  $\text{SaO}_2$  for  $< 20\%$ , a recirculação pode ser um fator contribuinte para a hipoxemia persistente. Deve-se considerar a possibilidade de reposicionar a cânula de drenagem ou mudar para uma configuração híbrida.
3. Verificar se há consumo excessivo de oxigênio: tratar agressivamente a febre e a agitação. Deve-se considerar a possibilidade de uso de bloqueadores neuromusculares se o paciente apresentar aumento do esforço respiratório.
4. Verificar se há falha do oxigenador: a formação de trombos em virtude de anticoagulação inadequada ou ECMO prolongada pode prejudicar as trocas gasosas. Deve-se considerar a possibilidade de substituir o oxigenador se houver sinais de hemólise ou fibrinólise inadequada.
5. Otimizar os parâmetros ventilatórios, se possível: aumentar a  $\text{FiO}_2$  caso esteja  $< 60\%$  e aumentar a PEEP caso seja apropriado. Deve-se considerar também a possibilidade de uso de manobras de recrutamento alveolar e de posição prona, além de bloqueadores neuromusculares ou óxido nítrico inalatório.
6. Deve-se considerar a possibilidade de reduzir o débito cardíaco do paciente, caso seja apropriado, por meio de betabloqueadores. Embora esteja relacionada com melhora na oxigenação, essa opção ainda não foi testada formalmente em um ensaio clínico randomizado e, portanto, permanece experimental.



**Figura 3.** Radiografia de tórax (feita com um aparelho radiográfico portátil à beira do leito) de um paciente com insuficiência respiratória hipoxêmica submetido a oxigenação extracorpórea por membrana. Nota-se o posicionamento das cânulas (linhas tracejadas) com suas pontas (setas) próximas, o que pode favorecer a ocorrência de recirculação.



Em cada caso, deve-se decidir se e até que ponto a hipoxemia ou a hipercapnia podem ser toleradas, levando-se em conta o estado clínico do paciente.

## SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Comunicação com o banco de sangue do hospital é importante para se certificar de que haja sangue suficiente em estoque em caso de emergência.

Se por qualquer motivo o dispositivo de ECMO parar, a restauração imediata da ventilação mecânica é obrigatória, com “parâmetros de emergência” predefinidos. Esses parâmetros devem estar escritos, visíveis e perto do ventilador ( $FiO_2 = 1$ ,  $PEEP = 10$   $cmH_2O$ , pressão de pico =  $30$   $cmH_2O$  e  $FR = 35$  ciclos/min, por exemplo).

Em caso de interrupção do fornecimento de energia elétrica ou qualquer outra falha do console da bomba, a manivela deve ser usada para bombear o sangue. O fenômeno da sucção mencionado anteriormente é comum. Ele pode causar quedas repentinas do fluxo sanguíneo medido da ECMO com rotação da bomba preservada, o que é comumente relacionado com a trepidação do circuito de ECMO. Além disso, a cabeça da bomba, normalmente vermelha escura porque está preenchida com sangue venoso, pode se tornar vermelha clara ou mesmo branca (a cor das pás do impulsor) quando o fluxo proveniente da cânula de drenagem é insuficiente (um fenômeno denominado cavitação). Algumas manobras podem ser úteis: 1) elevar a cabeceira do leito; 2) colocar o paciente em decúbito lateral; 3) diminuir o fluxo sanguíneo da ECMO e então aumentá-lo lentamente; 4) aumentar a PEEP; 5) fazer a transfusão de concentrado de hemácias, caso seja apropriado; 6) tentar a expansão volêmica; 7) iniciar a infusão de epinefrina ou aumentá-la, quando for apropriado.<sup>(21)</sup>

Pode ocorrer embolia aérea durante o manuseio do sistema pré-bomba venoso, onde a pressão é negativa. Caso ocorra embolia aérea, deve-se interromper imediatamente o fluxo sanguíneo da ECMO (deve-se abaixar a saída da cabeça da bomba para evitar que o ar seja empurrado para frente) e passar a usar os parâmetros de emergência de ventilação mecânica (veja acima). Em seguida, deve-se remover o ar com seringas ou sacos de emergência. Caso se identifique uma ruptura do circuito, o fluxo de ECMO deve ser interrompido e o segmento danificado do circuito deve ser substituído. A hemólise é relativamente comum e pode ser evitada por meio da redução do fluxo sanguíneo da ECMO, da correção da posição da cânula e do aumento da anticoagulação, especialmente se houver coágulos no circuito. Se o circuito de TRS estiver conectado ao circuito de ECMO, deve-se considerar a possibilidade de uso de um cateter de diálise separado.<sup>(60)</sup> Durante a ECMO vv, a parada cardíaca deve ser tratada como

de costume, exceto pelo fato de que a ventilação é desnecessária.

## DESCONTINUAÇÃO DA ECMO

Todos os dias, realizamos um teste de autonomia que consiste em reduzir o fluxo a zero. Para garantir a ausência de fluxo, geralmente pinçamos a linha de ar que está conectada ao oxigenador. Imediatamente antes do teste de autonomia, devem ser definidos parâmetros de ventilação mecânica aceitáveis. Em pacientes que estejam recebendo ventilação mecânica controlada, preferimos usar  $PEEP = 10-15$   $cmH_2O$ , volume corrente =  $6$  ml/kg de peso corporal ideal,  $FR = 35$  ciclos/min e  $FiO_2 = 0,6$ .<sup>(4)</sup> Caso o paciente esteja recebendo ventilação com pressão de suporte, o suporte de pressão pode ser ajustado para ficar entre  $6$   $cmH_2O$  e  $20$   $cmH_2O$ , dependendo das condições clínicas e fisiológicas do paciente. Quando o fluxo é desligado, o conforto do paciente e a  $SpO_2$  devem ser observados atentamente. Caso o paciente permaneça estável durante 1-6 h, realiza-se a gasometria arterial. Caso a  $PaO_2$  seja  $> 55$  mmHg e o pH esteja na faixa de referência (7,35-7,45), consideramos (dependendo do estado clínico) a possibilidade de retirada do suporte por meio de ECMO.<sup>(23)</sup> Pacientes com oxigenação limítrofe e disfunção ventricular direita podem não tolerar mudanças repentinas na oxigenação, pois a hipóxia pode piorar ou o paciente pode apresentar *cor pulmonale*. Nesses pacientes, mudamos gradualmente a  $FiO_2$  do fluxo de 1,0 para 0,21 e, em seguida, a reduzimos lentamente a zero.

Removemos as cânulas venosas à beira do leito e aplicamos pressão nos locais de inserção durante pelo menos 30 min. Posteriormente, suturamos os orifícios e deixamos os pontos no lugar durante pelo menos 24 h. As cânulas arteriais são retiradas no centro cirúrgico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ECMO para suporte respiratório é uma terapia de resgate adequada para pacientes com SDRA grave ou outras causas de insuficiência respiratória, contanto que ainda haja esperança para esses pacientes. Os custos não parecem proibitivos. Uma equipe multidisciplinar treinada de UTI é inteiramente capaz de iniciar e conduzir o suporte por meio de ECMO. Embora as emergências sejam infrequentes em pacientes que estejam recebendo suporte por meio de ECMO vv, um programa de treinamento é necessário para manter a equipe competente e confiante.

Nosso grupo criou um canal no YouTube, denominado “Grupo de ECMO HCFMUSP”, cujo objetivo é treinar nossa equipe educacional. O acesso ao canal é aberto.

## REFERÊNCIAS

1. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment

maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized

- controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45. <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.637>
2. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55. <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.646>
  3. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1630-7. <https://doi.org/10.1007/s001340000697>
  4. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)
  5. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1471>
  6. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>
  7. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997;112(3):759-64. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.759>
  8. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med*. 1972;286(12):629-34. <https://doi.org/10.1056/NEJM197203232861204>
  9. Zapol WM, Snider MT, Schneider RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1977;46(4):272-85. <https://doi.org/10.1097/0000542-197704000-00008>
  10. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.0330020023016>
  11. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986;256(7):881-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380070087025>
  12. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):295-305. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.149.2.8306022>
  13. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
  14. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0815OC>
  15. Extracorporeal Life Support Organization [homepage on the Internet]. Ann Arbor (MI): the Organization [cited 2016 Sep 1]. H1N1 Registry; [about 4 screens]. Available from: <https://www.elseo.org/Registry/H1N1Registry.aspx>
  16. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2016 Sep 1]. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (EOLIA) [about 7 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470703>
  17. Oshima K, Kunimoto F, Hinohara H, Ohkawa M, Mita N, Tajima Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure: comparison of venovenous versus venoarterial bypass. *Surg Today*. 2010;40(3):216-22. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-4040-z>
  18. Zahraa JN, Moler FW, Annich GM, Maxvold NJ, Bartlett RH, Custer JR. Venovenous versus venoarterial extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: are there differences in survival and acute complications? *Crit Care Med*. 2000;28(2):521-5. <https://doi.org/10.1097/00003246-200002000-00039>
  19. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1850-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1569-2>
  20. Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J. Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):346-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1404LE>
  21. Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(4):283-96. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0941-1>
  22. Park M, Costa EL, Maciel AT, Barbosa EV, Hirota AS, Schettino Gde P, et al. Effect of flow rate and temperature on transmembrane blood pressure drop in an extracorporeal artificial lung. *Perfusion*. 2014;29(6):517-25. <https://doi.org/10.1177/0267659114525986>
  23. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, White D, Pierce J, Iapichino G. The carbon dioxide membrane lung (CDML): a new concept. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1977;23:17-21. <https://doi.org/10.1097/00002480-197700230-00005>
  24. 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. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160006>
  25. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054954>
  26. Park M, Mendes PV, Zampieri FG, Azevedo LC, Costa EL, Antoniali F, et al. The economic effect of extracorporeal membrane oxygenation to support adults with severe respiratory failure in Brazil: a hypothetical analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):253-62. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140036>
  27. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(10)07)
  28. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1704-13. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3037-2>
  29. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1374-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2023OC>
  30. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(1):164-72. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.08.002>
  31. Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ. A prospective comparison of ario-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(4):628-32. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70170-9)
  32. Guervilly C, Dizier S, Thomas G, Jaussaud N, Morera P, Hraiech S, et al. Comparison of femorofemoral and femorojugular configurations during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1598-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3427-0>
  33. van Heijst AF, van der Staak FH, de Haan AF, Liem KD, Festen C, Geven WB, et al. Recirculation in double lumen catheter venovenous extracorporeal membrane oxygenation measured by an

- ultrasound dilution technique. *ASAIO J.* 2001;47(4):372-6. <https://doi.org/10.1097/00002480-200107000-00015>
34. Chimot L, Marqué S, Gros A, Gacouin A, Lavoué S, Camus C, et al. Avalon® bicaval dual-lumen cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation: survey of cannula use in France. *ASAIO J.* 2013;59(2):157-61. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31827db6f3>
  35. Kalem V, Buchwald D, Strauch J, Sidropoulos A, Meindl R, Schildhauer TA, et al. Surgical extraction after thrombosis around the Avalon dual lumen cannula. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(1):106E-108E. <https://doi.org/10.1308/003588414X13824511649814>
  36. 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. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0074-x>
  37. 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. <https://doi.org/10.6061/clinics/2014/03/05>
  38. Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajjar FM, et al. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(12):1511-5. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/12/27>
  39. Lindén VB, Lidegran MK, Frisén G, Dahlgren P, Frenckner BP, Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(4):489-95. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01808.x>
  40. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307-15. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2025OC>
  41. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper DJ, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2014;18(1):203. <https://doi.org/10.1186/cc13702>
  42. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med.* 2015;43(3):654-64. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000753>
  43. Marhong JD, Telesnicki T, Munshi L, Del Sorbo L, Detsky M, Fan E. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. An international survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):956-61. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-100BC>
  44. Campbell RS, Davis K Jr, Johannigman JA, Branson RD. The effects of passive humidifier dead space on respiratory variables in paralyzed and spontaneously breathing patients. *Respir Care.* 2000;45(3):306-12.
  45. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1215-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.200203-195OC>
  46. Mauri T, Grasselli G, Suriano G, Eronia N, Spadaro S, Turrini C, et al. Control of Respiratory Drive and Effort in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Recovering from Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2016;125(1):159-67. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001103>
  47. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network., Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307(8):795-803. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.137>
  48. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1633-41. <https://doi.org/10.1093/cid/cis783>
  49. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2105-14. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1661-7>
  50. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1103720>
  51. Abrams D, Javidfar J, Farrand E, Mongero LB, Agerstrand CL, Ryan P, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(1):R38. <https://doi.org/10.1186/cc13746>
  52. Santiago MJ, Sánchez A, López-Herce J, Pérez R, del Castillo J, Urbano J, et al. The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation. *Kidney Int.* 2009;76(12):1289-92. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.383>
  53. Zimmermann AK, Weber N, Aebert H, Ziemer G, Wendel HP. Effect of biopassive and bioactive surface-coatings on the hemocompatibility of membrane oxygenators. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;80(2):433-9. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30614>
  54. Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, Diab S, Wallis SC, Fung YL, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care.* 2015;19:437. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1151-y>
  55. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012;27(6):741.e9-18. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.02.013>
  56. Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):565. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0565-2>
  57. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(2):e77-84. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31827127e4>
  58. Nishinaka T, Tatsumi E, Katagiri N, Ohnishi H, Mizuno T, Shioya K, et al. Up to 151 days of continuous animal perfusion with trivial heparin infusion by the application of a long-term durable antithrombogenic coating to a combination of a seal-less centrifugal pump and a diffusion membrane oxygenator. *J Artif Organs.* 2007;10(4):240-4. <https://doi.org/10.1007/s10047-007-0390-3>
  59. Park M, Mendes PV, Hirota AS, dos Santos EV, Costa EL, Azevedo LC. Blood flow/pump rotation ratio as an artificial lung performance monitoring tool during extracorporeal respiratory support using centrifugal pumps. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(2):178-84. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150030>
  60. Betrus C, Remenapp R, Charpie J, Kudelka T, Brophy P, Smoyer WE, et al. Enhanced hemolysis in pediatric patients requiring extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(6):378-83.