

ROBERTO LIBERAL FERNANDES RONCON DE ALBUQUERQUE
PROFESSOR ASSOCIADO CONVIDADO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

LIÇÃO DE SÍNTESE

**‘OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPORAL EM
MEDICINA INTENSIVA: IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS’**

Porto, Março de 2025

Lição de Síntese apresentada no âmbito da candidatura ao título académico de agregado pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, nos termos do Decreto-Lei nº 239/2007 de 19 de Junho.

ÍNDICE	Pg.
1. Introdução	5
2. Objetivos	7
2.1. Objetivo Geral	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3. Conteúdos	9
3.1. Fisiologia do ECMO e Princípios de Monitorização	10
3.1.1. Fisiopatologia da Interação Sangue/Superfície do Circuito	11
3.1.2. Transferência de O ₂ e de CO ₂ na Membrana Extracorporal	13
3.1.3. Dupla Circulação no ECMO-VA periférico	15
3.2. ECMO na Falência Respiratória Aguda: Implicações Fisiopatológicas	18
3.2.1. Pandemia de COVID-19	19
3.2.2. ARDS e Respiração Espontânea	21
3.2.3. Remoção Extracorporal de CO ₂ na Agudização da DPOC	24
3.3. ECMO no Choque Cardiogénico: Implicações Fisiopatológicas	27
3.3.1. Miocardite Fulminante	29
3.3.2. Tempestade Arritmica Refratária	30
3.4. ECMO na PCR refratária: Implicações Fisiopatológicas	33
3.4.1. Programa Integrado de ECPR e DPC não-controlada	35
4. Conclusões	37
5. Bibliografia Recomendada	39
5.1. Livros de Texto e Capítulos de Livro	39
5.2. Artigos Recomendados	39
6. Referências Bibliográficas	44

1. Introdução

De acordo com o estipulado no artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 239/2007, de 19 de junho, o candidato ao Título Académico de Agregado deve apresentar ‘um seminário ou lição sobre um tema dentro do âmbito do ramo do conhecimento ou especialidade em que são prestadas as provas’.

O tema escolhido para esta lição decorre da experiência docente e de investigação de translação do candidato em Fisiologia e Fisiopatologia, desenvolvida ao longo de mais de 20 anos, aliada à sua atividade clínica e de investigação em Medicina Intensiva dedicada ao doente crítico com falência cardíaca e pulmonar. A lição de síntese ‘**Oxigenação por Membrana Extracorporeal em Medicina Intensiva: Implicações Fisiopatológicas**’ tem como principal público-alvo os estudantes do Programa Doutoral em Ciências Cardiovasculares e Respiratórias (PDCCR) da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP). Tendo em conta relevância e atualidade do tema, o público-alvo estende-se também a médicos de várias especialidades clínicas (e.g. Medicina Intensiva, Medicina Interna, Anestesiologia, Cardiologia, Pneumologia). Pela forma como enquadra o suporte vital extracorporeal na fisiopatologia cardíaca e pulmonar, a presente lição pretende também constituir um elemento formativo relevante para os estudantes do Ciclo Clínico do MIMED da FMUP.

A utilização da Oxigenação por Membrana Extracorporeal (**ECMO**) em Medicina Intensiva aumentou de forma significativa na última década. Os **progressos tecnológicos** permitiram aumentar a biocompatibilidade e a portabilidade dos sistemas de ECMO, tornando a utilização desta técnica menos complexa e mais segura [1]. Neste contexto, assistiu-se a um aumento exponencial das publicações nesta área, fundamentalmente sob a forma de estudos observacionais, mas incluindo também ensaios clínicos randomizados. A realização e interpretação dos resultados de ensaios clínicos randomizados em tratamentos complexos como o ECMO são, no entanto, dificultadas por várias barreiras, de que se destacam: i) as dificuldades no recrutamento dos doentes; ii) os aspetos éticos relacionados com a randomização para uma intervenção potencialmente *life-saving*; iii) a definição dos padrões de ‘tratamento convencional’; iv) as diferenças entre centros na utilização clínica do ECMO (e.g. limiares para suporte transfusional, alvos de anticoagulação sistémica); e v) a utilização do ECMO nos doentes em agravamento clínico sob tratamento convencional (*crossover*) [2, 3]. Adicionalmente, os critérios de inclusão dos ensaios clínicos randomizados não traduzem a maior parte dos contextos clínicos em que o ECMO está

potencialmente indicado (e.g. ECMO veno-venoso (VV) na ponte para transplante pulmonar em alternativa à ventilação mecânica invasiva (VMI)). Neste contexto, o **conhecimento** aprofundado dos **mecanismos fisiopatológicos** que presidem à falência cardíaca e pulmonar é instrumental para a **correta utilização clínica do ECMO**, permitindo uma correta interpretação da interação desta técnica com os sistemas cardiovascular e pulmonar do doente crítico e estabelecendo as bases para a individualização do tratamento [4, 5].

Para além da discussão das implicações fisiopatológicas da utilização do ECMO no doente cardíaco e respiratório crítico, a presente lição pretende igualmente apresentar as principais linhas de **investigação de translação e clínica** nesta área, através da apresentação de exemplos selecionados sobre a utilização do ECMO na falência respiratória aguda, no choque cardiogénico e na paragem cardiorrespiratória (PCR) refratária em que o candidato teve um **contributo científico**. No final são apresentadas as principais conclusões da presente lição de síntese, com enfoque na relevância do estudo da Fisiopatologia para a compreensão dos princípios da monitorização e da individualização do tratamento no doente crítico em ECMO.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Promover, no âmbito do PDCCR da FMUP, as **competências** do pensamento crítico relativas às **implicações fisiopatológicas** da utilização do **ECMO** em **Medicina Intensiva**, integrando nesta formação o conhecimento clínico mais atual e as principais áreas de investigação de translação e clínica.

2.2. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos incluem promover nos estudantes do PDCCR da FMUP a **aprendizagem** dos conhecimentos, aptidões e atitudes relativas à utilização do **ECMO** em **Medicina Intensiva**, através do estudo aprofundado da **fisiopatologia cardíaca e pulmonar**. Esta aprendizagem tem como ponto de partida o funcionamento dos sistemas de ECMO moderno e os mecanismos fisiopatológicos da falência cardíaca e pulmonar no doente crítico, por forma a compreender os princípios de utilização clínica desta técnica de suporte vital extracorporeal e as principais áreas de investigação de translação e clínica. Nos capítulos dedicados à falência respiratória aguda, choque cardiogénico e PCR refratária, os avanços mais recentes na prática clínica são apresentados a par do contributo científico do candidato nos respetivos tópicos selecionados.

No final desta aula os estudantes devem ser capazes de atingir os seguintes **objetivos específicos**:

- Conhecer as principais **evoluções tecnológicas** dos sistemas de ECMO e o seu impacto na utilização desta técnica em Medicina Intensiva.
- Compreender a **fisiologia** das diferentes configurações de **ECMO** e suas **complicações**, assim como os princípios da **monitorização** clínica.
- Descrever as principais **indicações** para ECMO-VV na **falência respiratória aguda**, à luz da evidência clínica atual.
- Reconhecer a importância da compreensão dos **mecanismos fisiopatológicos** na falência respiratória aguda na **individualização** do suporte de ECMO-VV e de remoção extracorporeal de CO₂ (ECCO₂R).

- Descrever as principais indicações clínicas para ECMO veno-arterial (VA), assim como outras técnicas de suporte circulatório mecânico de curta duração (e.g. bombas microaxiais transaórticas) no **choque cardiogénico**, à luz da evidência clínica atual.
- Reconhecer a importância da compreensão dos **mecanismos fisiopatológicos** no choque cardiogénico na **individualização** do suporte de ECMO-VA.
- Descrever as principais indicações clínicas para ECMO na **PCR refratária**, quer no âmbito da reanimação cardiopulmonar assistida por ECMO (ECPR), quer no âmbito da doação em paragem circulatória não controlada (Categoria II de *Maastricht*), à luz da evidência clínica atual.
- Compreender as principais áreas de **investigação de translação e clínica** nas diferentes vertentes de utilização do ECMO em Medicina Intensiva.

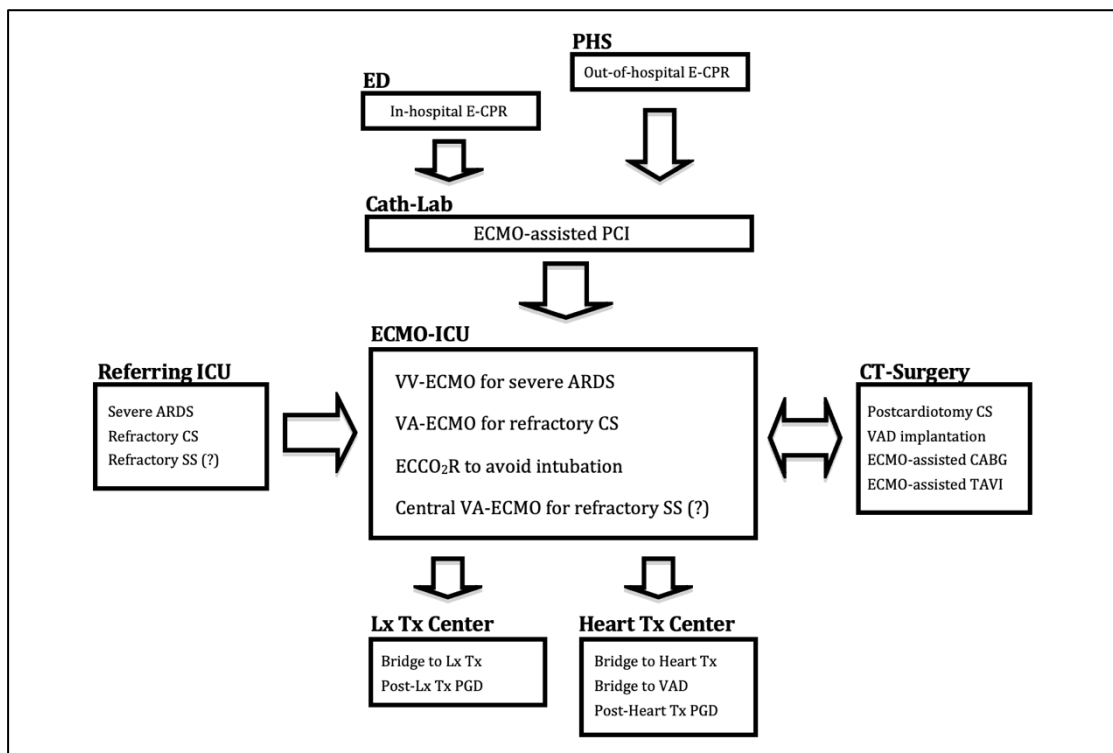
3. Conteúdos

'Nobody knows the future, but I am pretty sure that the passion and enthusiasm which characterizes ECLS people, far more than other medical disciplines, will allow further dreams and advances.'

Luciano Gattinoni (1945-2024)

Ao longo dos mais de **50 anos** após a publicação por *Hill JD* e col. [6] do primeiro caso de utilização do **ECMO** em **Medicina Intensiva** num adulto politraumatizado grave com ARDS refratário, esta técnica de suporte vital extracorporeal tem vindo a ocupar um lugar cada vez mais relevante no tratamento do doente crítico com falência cardíaca e pulmonar [7, 8] (**Figura 1**).

Figura 1. Atividade de um Centro de Referência de ECMO em Medicina Intensiva [9]. ARDS, *síndrome de dificuldade respiratória aguda*; CABG, cirurgia de revascularização do miocárdio; Cath-Lab, laboratório de hemodinâmica; CS, choque cardiogénico; CT-Surgery, Cirurgia Cardiorrástica; ECCO₂R, remoção extracorporeal de dióxido de carbono; E-CPR, reanimação cardiopulmonar assistida por ECMO; ED, Serviço de Urgência; Lx, pulmão; PCI, intervenção coronária percutânea; PGD, disfunção primária do aloenxerto; PHS, emergência pré-hospitalar; SS, choque séptico; TAVI, implantação de válvula aórtica transcaterter; Tx, transplante; VAD, dispositivo de assistência ventricular; VA-ECMO, ECMO venoarterial; VV-ECMO, ECMO venovenoso.



No entanto, a correta utilização clínica das diferentes configurações desta técnica de suporte vital extracorporal exige um conhecimento aprofundado dos seus princípios de funcionamento, assim como da sua interação com os principais **mecanismos fisiopatológicos** de falência cardíaca e pulmonar aguda no doente crítico.

3.1. Fisiologia do ECMO e Princípios de Monitorização

As duas principais **configurações** do **ECMO** utilizadas em Medicina Intensiva correspondem ao ECMO-VV e ao ECMO-VA periférico. No ECMO-VV o sangue é drenado do sistema venoso e reinfundido também para o sistema venoso através de veias de grande calibre, conferindo apenas suporte respiratório. No ECMO-VA periférico o sangue é drenado do sistema venoso e reinfundido para a artéria de grande calibre (habitualmente a artéria femoral comum no adulto), conferindo simultaneamente suporte respiratório e circulatório. No entanto, a configuração do circuito extracorporal pode ser individualizada durante o tratamento por forma a adequar o suporte cardiopulmonar às necessidades do doente, nomeadamente através da introdução de uma cânula adicional nos circuitos híbridos (e.g. ECMO veno-arterial-venoso (VAV)), substituição da cânula de drenagem (e.g. cânula de drenagem no tronco pulmonar para *venting* do ventrículo esquerdo no ECMO-VA complicado de edema agudo do pulmão), substituição da cânula de retorno (e.g. cânula de retorno no tronco pulmonar para suporte circulatório no ECMO-VV complicado de falência ventricular direita), ou combinação com outro dispositivo de suporte circulatório (e.g. associação de uma bomba microaxial transaórtica no ECMO-VA complicado com ausência de ejeção do ventrículo esquerdo (ECPELLA)) [10].

As últimas duas décadas foram marcadas por importantes **evoluções tecnológicas** nos sistemas de ECMO, de que se destacam as bombas centrífugas [11] e com levitação magnética [12], os oxigenadores de polimetilpenteno [13], as modificações da superfície com moléculas biomiméticas (e.g. heparina) e biopassivas (e.g. fosfocolina) [14], e os circuitos miniaturizados, compactos e portáteis [15]. Apesar destes progressos, a utilização do ECMO apresenta ainda importantes complicações, de que se destacam a hemorragia e a trombose [16], a perfuração cardiovascular associada à canulação [17], a isquemia cerebral por hipóxia diferencial [18] e a isquemia do membro associada à canulação da artéria femoral comum [19].

Desta forma, a correta utilização e monitorização do doente crítico em ECMO pressupõe o conhecimento do seu funcionamento e do impacto do circuito extracorporeal na fisiopatologia cardíaca e pulmonar. Seguidamente, apresentam-se os princípios de funcionamento do ECMO, assim como da sua interação com os principais **mecanismos fisiopatológicos** de falência cardíaca e pulmonar aguda no doente crítico, com enfoque nos progressos recentes.

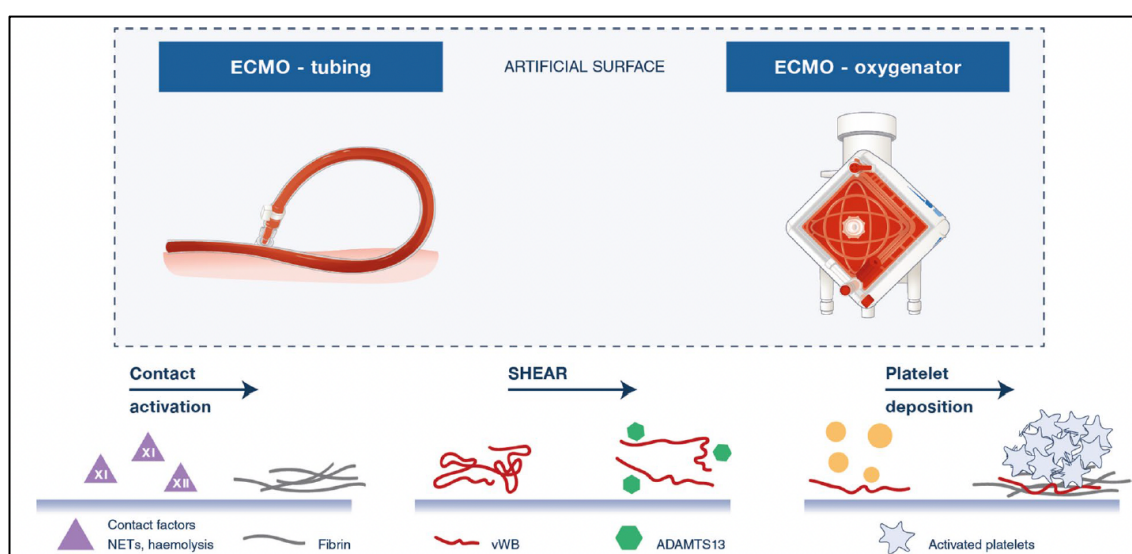
3.1.1. Fisiopatologia da Interação Sangue/Superfície do Circuito

A **hemostase** constitui um dos problemas mais complexos nos doentes com ECMO, condicionando complicações graves que limitam a utilização desta técnica [20] (**Figura 2**).

As principais **causas pró-trombóticas** nos doentes com ECMO incluem o contato do sangue com as superfícies não-fisiológicas do circuito extracorporeal, assim como as elevadas forças de cisalhamento na bomba e na membrana do oxigenador [21]. Por outro lado, os doentes com ECMO apresentam igualmente **tendência para a hemorragia** decorrente da anticoagulação sistémica, trombocitopenia, disfunção plaquetária, e hiperfibrinólise [22]. Neste contexto, encontrar em cada doente com ECMO um equilíbrio seguro e eficaz entre o risco trombótico e hemorrágico permanece um desafio clínico. Apesar da heparina não-fracionada (HNF) continuar a ser o anticoagulante mais utilizado, devido às suas vantagens como o baixo custo, possibilidade de titulação, e possibilidade de rápida reversão do seu efeito pela protamina, a sua utilização nos doentes com ECMO associa-se a várias complicações como a resistência à ação da heparina (em particular nos recém-nascidos) e a trombocitopenia induzida pela heparina. Atualmente existem alternativas válidas à HNF para a anticoagulação sistémica nos doentes em ECMO, como os inibidores diretos da trombina com semivida curta bivalirudina [23] e argatroban [24]. A monitorização da anticoagulação durante o suporte com ECMO sofreu igualmente uma grande evolução nos últimos anos, verificando-se, no entanto, ainda importantes diferenças nas metodologias utilizadas nos diferentes centros. O APTT continua a ser a técnica mais utilizada para monitorizar a ação terapêutica da HNF, bivalirudina e argatroban, mas apresenta importantes limitações, como a baixa reprodutibilidade entre centros, assim como o facto de o resultado ser influenciado por múltiplos fatores presentes no doente crítico como fármacos, alterações dos fatores da coagulação, hiperbilirrubinemia, e proteínas de fase aguda, entre outros [25]. Neste contexto o ensaio anti-Xa tem sido

utilizado de forma cada vez mais frequente nos doentes em ECMO uma vez que avalia o efeito específico da HNF e o seu resultado não é influenciado pelo défice de fatores da coagulação nem pela trombocitopenia [26]. O doseamento seriado de D-dímero tem também sido cada vez mais utilizado, uma vez que permite a monitorização da disfunção do oxigenador [27]. Os testes viscoelásticos, tromboelastografia (TEG) e tromboelastometria rotacional (ROTEM), por sua vez, permitem avaliar à cabeceira do doente a cascata da coagulação, dinâmica de formação do coágulo, força máxima do coágulo, lise do coágulo e fibrinólise [28]. Estes testes não estão, no entanto, ainda disponíveis na maior parte dos centros de ECMO, sendo também importante sublinhar que não permitem identificar a presença do síndrome de *von Willebrand* adquirido tipo 2 [29], e que não existem ainda valores de referência estabelecidos na população neonatal [30]. A investigação nesta área tem incidido no desenvolvimento de novos anticoagulantes [21], na engenharia de materiais para aumentar a biocompatibilidade das superfícies do circuito de ECMO [31, 32] e no desenvolvimento de métodos de monitorização em tempo real e à cabeceira do doente [33, 34], por forma a diminuir a incidência de complicações trombóticas e hemorrágicas.

Figura 2. Fisiopatologia da Interação Sangue/Superfície do Circuito [35]. Durante o suporte de ECMO o sangue está continuamente exposto à superfície do circuito extracorporeal (tubuladuras, bomba e sobretudo oxigenador) causando um processo complexo de formação de trombina e de coagulopatia de consumo devido à ativação da via intrínseca resultando na deposição de fibrina, elevado *shear stress*, deposição de fator de *von Willebrand* e deposição e ativação plaquetária. ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal; vWB, fator de *von Willebrand*; NET, armadilhas extracelulares de neutrófilos; ADAMTS13, desintegrina e metaloproteinase com um motivo de trombospondina tipo 1 membro 13.



3.1.2. Transferência de O₂ e de CO₂ na Membrana Extracorporal

Transferência de Oxigênio

A **oxigenação** e a **remoção de CO₂** do sangue constituem um dos principais objetivos da utilização clínica do ECMO. A taxa de **transferência de O₂** para o sangue pelos oxigenadores modernos pode ser calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{ECMO-DO}_2: (C_{\text{PósOxO}_2} - C_{\text{PréOxO}_2}) * \text{ECMO-BF}$$

em que ECMO-DO₂ (mL/min) representa a taxa de transferência de oxigênio pela membrana extracorporal, C_{PósOxO₂} (mL/L) representa a concentração de oxigênio no sangue após a passagem pelo oxigenador (pós-oxigenador), C_{PréOxO₂} (mL/L) a concentração de oxigênio no sangue antes da passagem pelo oxigenador (pré-oxigenador), e ECMO-BF (L/min) o fluxo de sangue no circuito extracorporal [36]. O conteúdo de oxigênio no sangue (CsO₂, ml/dL), por sua vez, é determinado fundamentalmente pela concentração de hemoglobina (Hb, g/dL) e pela saturação da hemoglobina em oxigênio (SO₂, %), através da fórmula:

$$\text{CsO}_2 = 1.34 \text{ ml/g} * \text{Hb} * \text{SO}_2 + (0.003 \text{ ml/mmHg/dL} * \text{PsO}_2)$$

em que a PsO₂ (pressão parcial de oxigênio no sangue, mmHg) representa um contributo quantitativamente menos relevante [37].

Assumindo que o fluxo do circuito extracorporal não limita a oxigenação do sangue (ausência de *rated flow* nos oxigenadores modernos) [38], os principais **determinantes** da taxa de **transferência de O₂** pela membrana extracorporal são a Hb, o ECMO-BF e a SO₂ pré-oxigenador. Atualmente o limiar transfusional da Hb não está estabelecido nos doentes em ECMO e as práticas transfusionais são muito variáveis entre os diferentes centros [39]. O suporte transfusional está, no entanto, associado a pior prognóstico no doente crítico do foro médico e cirúrgico [40, 41], e no maior estudo prospetivo multicêntrico publicado nesta área nos doentes em ECMO a transfusão de concentrados eritrocitários apenas se associou a menor mortalidade para Hb inferior a 7 g/dL [42, 43]. Neste contexto, o ECMO-BF e a SO₂ pré-oxigenador constituem as principais variáveis utilizadas na prática clínica para a otimização da transferência de oxigênio pela membrana extracorporal. A escolha de cânulas de drenagem de calibre adequado, assim como o seu correto posicionamento, são fundamentais para uma pré-carga adequada com fluxos elevados e estáveis no circuito extracorporal [44]. Os determinantes da otimização da SO₂ pré-oxigenador, por sua vez, dependem da configuração do circuito extracorporal. No ECMO-VV, a recirculação de sangue no

circuito extracorporeal, ao aumentar a SO_2 pré-oxigenador, pode limitar de forma significativa a taxa de transferência de oxigénio pela membrana extracorporeal. Para minimizar a recirculação de sangue no ECMO-VV deve-se ter em conta a posição relativa da extremidade das cânulas de drenagem e de retorno nas diferentes configurações com duas cânulas: femoro-jugular, jugulo-femoral e femoro-femoral [45]. Alternativamente, a utilização de cânulas únicas com duplo lúmen (e.g. *Avalon ELITE™ Bi-Caval Dual Lumen Catheter*, *ProtekDuo™*) permite uma redução significativa da recirculação de sangue no ECMO-VV [46]. No ECMO-VA, o fenómeno de recirculação de sangue no circuito extracorporeal não está presente. No entanto, a otimização da SO_2 pré-oxigenador no ECMO-VA periférico deve ter em conta a competição de fluxos sanguíneos entre o coração nativo e o circuito extracorporeal, em particular quando a função pulmonar também está comprometida. Nestes casos, a SO_2 no sangue arterial (SaO_2) dos troncos supra-aórticos pode ser significativamente inferior à SO_2 pós-oxigenador (hipoxemia diferencial), condicionando uma SO_2 na veia cava superior significativamente menor que na veia cava inferior [47]. Neste contexto, a colocação da extremidade da cânula de drenagem na veia cava superior reduz a SO_2 pré-oxigenador, permitindo otimizar a transferência de oxigénio através da membrana extracorporeal [48, 49].

No entanto, a taxa de transferência de oxigénio pela membrana extracorporeal não constitui o único **determinante** da SaO_2 nem da **entrega de oxigénio** no doente crítico em ECMO. No ECMO-VV, a SaO_2 no sangue é também condicionada pela função pulmonar nativa e pelo débito cardíaco. Nos casos em que a função pulmonar nativa é residual, um aumento significativo do débito cardíaco (e.g. choque séptico hiperdinâmico) pode acompanhar-se de uma diminuição significativa da SO_2 do sangue arterial pela redução da fração do débito cardíaco oxigenada pelo ECMO [50]. Nestes casos, a redução farmacológica do débito cardíaco (e.g. metoprolol) resulta no aumento SaO_2 [51], mas à custa de uma redução da entrega de oxigénio [52]. No ECMO-VA, por sua vez, a SaO_2 regional é condicionada pela função pulmonar nativa e pela competição de fluxos sanguíneos entre o coração nativo e o circuito extracorporeal, sendo que a entrega de oxigénio é determinada, para além do débito cardíaco nativo, pelo fluxo sanguíneo no circuito extracorporeal [53].

Transferência de Dióxido de Carbono

Apenas cerca de 5% do conteúdo do sangue em CO_2 está dissolvido e é passível de **remoção** por uma **membrana extracorporal**, sendo que 90% está presente sob a forma de bicarbonato [54]. Não obstante, a capacidade de difusão de CO_2 através da membrana extracorporal é maior do que para o oxigénio, sendo possível a remoção de toda a produção metabólica de CO_2 e a manutenção da pressão parcial de CO_2 no sangue arterial (PaCO_2) em parâmetros fisiológicos mesmo na ausência de função pulmonar nativa [37]. A remoção extracorporal de CO_2 (VCO_2 ; mL/min) pode ser calculada através da diferença entre o conteúdo de CO_2 no sangue pré- ($\text{C}_{\text{PréOxCO}_2}$; mmol/L) e pós-oxigenador ($\text{C}_{\text{PósOxCO}_2}$; mmol/L), através da fórmula:

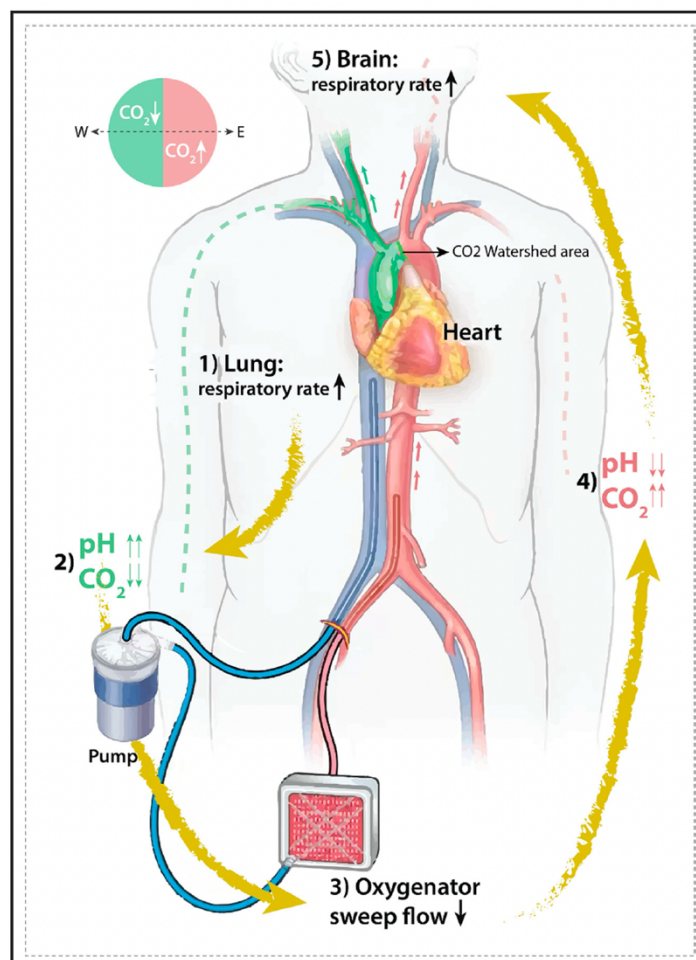
$$\text{VCO}_2 = (\text{C}_{\text{PréOxCO}_2} - \text{C}_{\text{PósOxCO}_2}) * \text{ECMO-BF} * 25 \text{ ml/mmol}$$

Os **principais determinantes** da remoção de CO_2 através da membrana extracorporal são: i) o fluxo sanguíneo no circuito extracorporal; ii) o débito do gás de varrimento; iii) a superfície da membrana extracorporal; e iv) o gradiente da pressão parcial de CO_2 entre o sangue antes da passagem pelo oxigenador e o gás de varrimento. Na prática clínica, a remoção extracorporal de CO_2 é determinada fundamentalmente pelo débito do gás de varrimento [36]. A monitorização da remoção extracorporal de CO_2 e da PaCO_2 constituem elementos fundamentais para evitar as complicações associadas ao ECMO. A rápida redução da PaCO_2 após o início do suporte de ECMO está associada a complicações neurológicas graves tanto no ECMO-VA como no ECMO-VV [55, 56].

3.1.3. Dupla Circulação no ECMO-VA periférico

No ECMO-VA periférico femoral, a maior parte do fluxo sanguíneo proveniente do ECMO dirige-se retrogradamente para a aorta, em sentido oposto ao fluxo sanguíneo anterógrado proveniente do coração nativo - **fluxos competitivos**. O local de intersecção na aorta destes dois fluxos sanguíneos - **'mixing point'** - determina as regiões do corpo perfundidas pelo coração nativo e pelo circuito extracorporal [57]. O fenómeno no ECMO-VA decorrente da perfusão de duas regiões, proximal e distal ao **'mixing point'**, designa-se por **dupla circulação (Figura 3)** [58]. A dupla circulação está sempre presente nos doentes em ECMO-VA, com a exceção dos casos de ausência de ejeção cardíaca em que a totalidade do fluxo sanguíneo é assegurada pelo ECMO-VA.

Figura 3. Ilustração da dupla circulação num doente em ECMO venoarterial periférico femoral em respiração espontânea, em que a redução da remoção extracorporeal de CO_2 determina um aumento da PaCO_2 na circulação cerebral através da aorta descendente promovendo o aumento da frequência respiratória e hipocapnia diferencial (RIDDLER ou Síndrome Este-Oeste) [59].



Na **dupla circulação** do ECMO-VA a hematose na circulação sistémica e no circuito extracorporeal é ditada pelo pulmão nativo e pela membrana extracorporeal, respetivamente, pelo que a PaO_2 e a PaCO_2 podem diferir significativamente e determinar alterações regionais com implicações clínicas relevantes [60]. A dupla circulação nos doentes em ECMO-VA exige assim uma monitorização contínua adequada da oxigenação e da perfusão regional por forma a otimizar o tratamento e reduzir as complicações.

A **oxigenação diferencial** (síndrome de Arlequim ou síndrome Norte-Sul), em que se verifica uma hipoxemia restrita ao hemicorpo superior, constitui uma das manifestações fisiopatológicas mais frequentes e potencialmente mais graves da dupla circulação. Esta complicação surge quando o '*mixing point*' é distal ao tronco braquiocefálico e a SaO_2 do sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo é baixa [61]. Esta

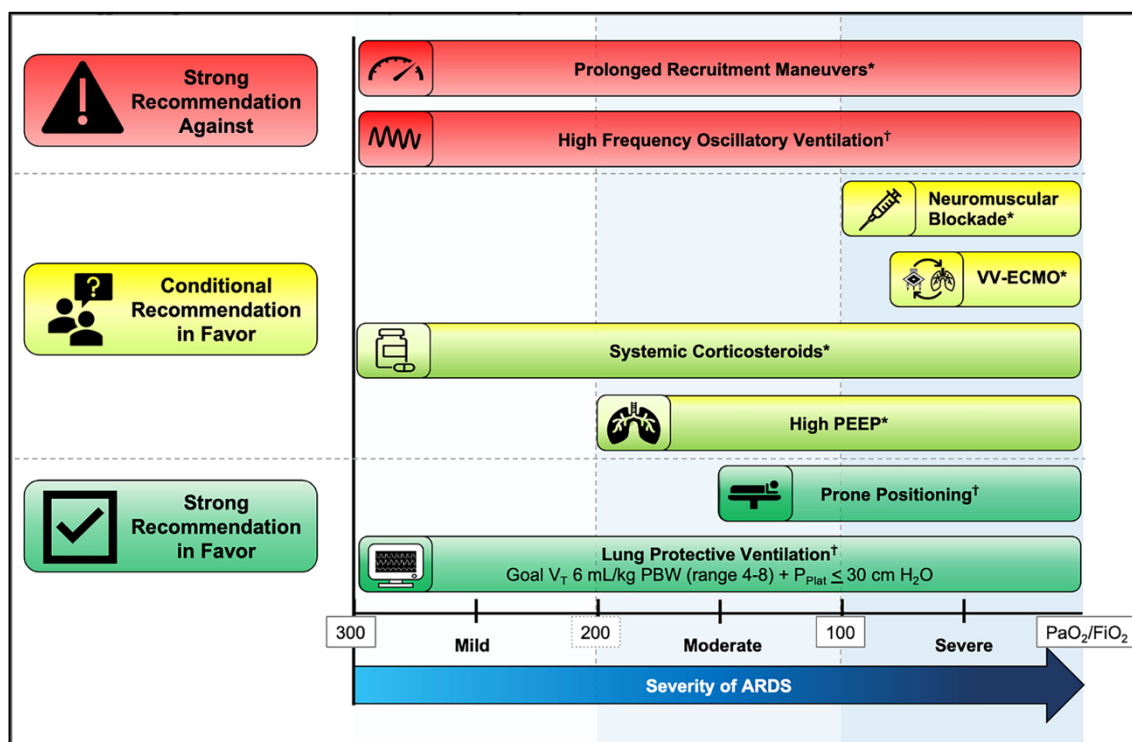
complicação associada ao ECMO-VA periférico pode surgir em diferentes contextos clínicos, sendo o choque cardiogénico pós-enfarte complicado de edema agudo do pulmão um dos mais frequentes. Nos casos em que a hipoxemia diferencial não é corrigida após a otimização do suporte de ECMO, dos parâmetros ventilatórios e a correção da hipervolemia, deve ser ponderado o *venting* (e.g. cânula de drenagem no tronco pulmonar) ou o *unloading* (e.g. bomba microaxial transaórtica) do ventrículo esquerdo.

O fenómeno da dupla circulação no ECMO-VA periférico pode também estar base de diferenças regionais significativas na PaCO_2 com relevância fisiopatológica – **CO_2 diferencial**. Nomeadamente, nos doentes em respiração espontânea, a redução da remoção extracorporal de CO_2 pode aumentar a PaCO_2 na circulação cerebral através da fluxo retrógrado na aorta e estimular o centro respiratório causando hipocapnia diferencial (síndrome RIDDLE ou síndrome Este-Oeste) [59]. Diversamente, o aumento marcado da remoção extracorporal de CO_2 no ECMO-VA pode diminuir a PaCO_2 regional, nomeadamente na circulação medular, potenciando a vasoconstrição e a redução do fluxo sanguíneo decorrente do choque cardiogénico, o que constitui um fator de risco para lesão isquémica da medula espinhal [62].

3.2. ECMO na Falência Respiratória Aguda: Implicações Fisiopatológicas

A **falência respiratória aguda** constitui a uma das principais indicações atuais para ECMO [63]. Os resultados dos ensaios clínicos CESAR [64] e EOLIA [65] foram decisivos na avaliação da eficácia e segurança da utilização do ECMO ‘moderno’ na falência respiratória aguda refratária, assim como na definição dos critérios clínicos que devem presidir à seleção dos doentes. Mais recentemente, assistiu-se a um aumento marcado na utilização do ECMO no ARDS grave durante a pandemia de COVID-19 [66]. Atualmente, tanto as recomendações americanas [67] como europeias [68] de tratamento do ARDS admitem a utilização do ECMO em casos selecionados de ARDS em centros de referência com elevada casuística (**Figura 4**).

Figura 4. Recomendações atuais da *American Thoracic Society* para o tratamento do ARDS [67]. ARDS, *acute respiratory distress syndrome*; FiO₂, fração de oxigénio no ar inspirado; PaO₂, pressão parcial de oxigénio; PBW, peso corporal ideal; PEEP, pressão positiva tele-expiratória; Pplat, pressão de planalto; VT, volume corrente; VV-ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal venovenosa.



Apesar da utilização crescente do ECMO na falência respiratória aguda grave, existem ainda muitas dúvidas quanto à sua melhor forma de utilização em diferentes contextos clínicos. Seguidamente, apresentam-se **exemplos selecionados** de áreas

em que a utilização de suporte vital extracorporeal na falência respiratória aguda é alvo de **controvérsia** e em que o candidato teve uma contribuição científica.

3.2.1. Pandemia de COVID-19

Durante a pandemia de COVID-19, não obstante a enorme sobrecarga assistencial, o candidato participou no **projeto colaborativo ibérico ECMOVIBER** (*The use of ECMO during the coVid-19 pandemic in the IBERian peninsula*), um estudo de coorte retrospectivo-prospectivo que incluiu doentes com suporte respiratório com ECMO no contexto da COVID-19 grave, e que contou com a participação de 24 centros (22 em Espanha e 2 em Portugal) [69].

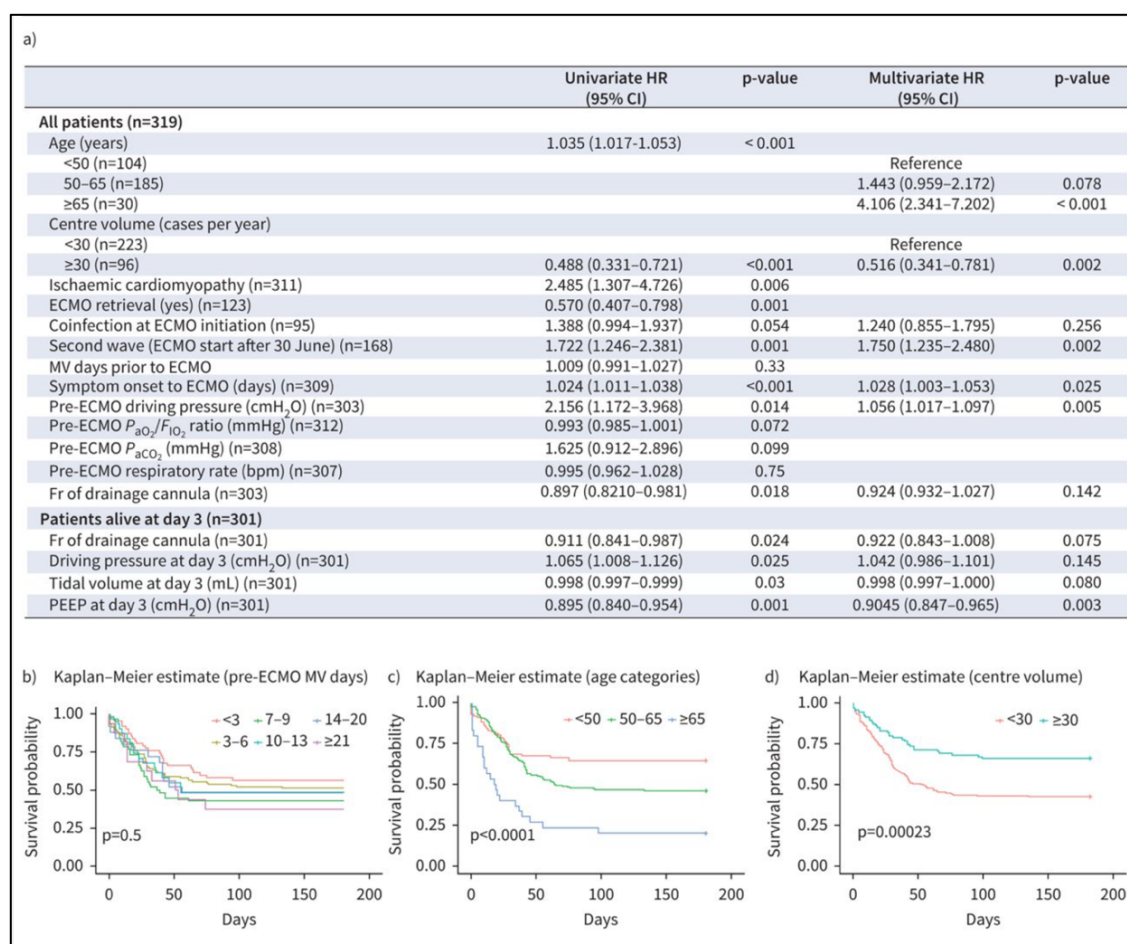
Neste estudo, foi possível analisar a evolução da mortalidade dos doentes com ARDS associado à COVID-19 grave tratados com ECMO, nas diferentes ondas pandémicas. Nas fases iniciais da pandemia de COVID-19, a utilização do ECMO associou-se a resultados clínicos muito desfavoráveis [70, 71]. No entanto, séries posteriores demonstraram, durante a primeira vaga pandémica, melhores resultados clínicos com a mortalidade hospitalar a variar entre 30 e 60% [72, 73]. Por forma a compreender melhor o impacto da utilização do ECMO no ARDS associado à COVID-19 fomos comparar os resultados obtidos durante a primeira e a segunda vagas pandémicas [69]. Foram estudados 319 doentes, 151 (47,3%) durante a primeira vaga e 168 (52,6%) durante a segunda. A mortalidade hospitalar foi significativamente mais elevada durante a segunda vaga (60,1% vs. 41,1%, $p = 0,001$). Os doentes da segunda vaga tinham uma média de idades mais elevada, apresentavam mais comorbilidades e eram mais frequentemente tratados em centros de ECMO com baixa casuística. O intervalo de tempo entre a admissão na unidade de cuidados intensivos (UCI) e o início da ECMO foi maior, mas não o tempo até ao início da ventilação mecânica invasiva. Os doentes da segunda vaga pandémica apresentavam ratios PaO_2/FiO_2 mais elevados e níveis de biomarcadores inflamatórios mais baixos. A coinfeção e o diagnóstico de pneumonia durante o suporte de ECMO foram mais frequentes na segunda vaga pandémica.

Por forma a compreender as **diferenças** nos resultados clínicos obtidos com o ECMO entre a **primeira** e a **segunda vagas pandémicas**, os fatores de risco de mortalidade foram analisados (**Figura 5**) [74]. A idade, a cardiomiopatia isquémica, a casuística do centro de ECMO, o resgate inter-hospitalar, o intervalo de tempo entre os sintomas e a canulação, a *driving pressure* antes do início de ECMO e o calibre da

cânula de drenagem associaram-se à mortalidade hospitalar. Diversamente, os dias de VMI prévios ao início de ECMO não apresentaram valor prognóstico. Na análise multivariada, a mortalidade hospitalar foi quatro vezes superior nos doentes com mais de 65 anos, e a taxa de sobrevivência foi maior nos centros com uma casuística anual superior a 30 casos. Um maior intervalo de tempo entre os primeiros sintomas e o início de ECMO e uma maior *driving pressure* antes da canulação foram associados a maior risco de mortalidade hospitalar, enquanto níveis mais elevados de pressão positiva tele-expiratória (PEEP) no terceiro dia de ECMO foram associados a um menor risco de mortalidade hospitalar. Um maior diâmetro da cânula de drenagem também foi associado a menor mortalidade (HR 0,88, IC 95% 0,80–0,96; $p=0,005$).

Estes resultados demonstram a importância dos **critérios de seleção** e dos métodos de tratamento nos doentes com ARDS associado à COVID-19 grave e suporte de ECMO. Do ponto de vista fisiopatológico, a maior utilização de suporte respiratório não invasivo na segunda vaga poderá ter contribuído para o aumento da lesão pulmonar induzida pelo doente (*patient self-inflicted lung injury*, P-SILI). De facto, o intervalo de tempo entre a admissão na UCI e a intubação, um indicador indireto da duração do suporte respiratório não invasivo, aumentou significativamente na segunda vaga e constituiu um preditor mais forte de mortalidade que o tempo de VMI pré-ECMO [75, 76]. A maior utilização das terapêuticas imunomoduladoras na segunda vaga, na sequência da publicação dos primeiros resultados favoráveis com a sua utilização na COVID-19 grave [77], por sua vez, poderá ter estado na base do aumento da incidência de infeção nosocomial e de pneumonia durante o suporte de ECMO [78].

Figura 5. Fatores de risco associados à mortalidade hospitalar nos doentes com ARDS associado à COVID-19 grave e suporte de ECMO [74]. a) Regressão de Cox incluindo os fatores relevantes associados à mortalidade hospitalar. Curvas de sobrevivência de *Kaplan–Meier* estratificadas por b) dias de VMI pré-ECMO, c) faixa etária; e d) casuística do centro de ECMO. HR, razão de risco (*hazard ratio*); ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal; MV, ventilação mecânica; PaO₂, pressão parcial de oxigénio no sangue arterial; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; FIO₂: fração de oxigénio no ar inspirado; bpm: frequência respiratória; Fr: *french*; PEEP: pressão positiva tele-expiratória.



3.2.2. ARDS e Respiração Espontânea

Em doentes com **ARDS** grave refratário à VMI e resgatados com **ECMO**, a melhor **estratégia de desmame** permanece desconhecida [79]. Do ponto de vista fisiopatológico, a priorização do desmame da VMI poderá reduzir a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e a pneumonia associada à entubação, bem como as complicações da sedação e da imobilidade prolongada do doente [80]. No entanto, adiar a descanulação do ECMO pode aumentar os riscos desta técnica invasiva, como a hemorragia, a trombose, a hemólise e a infeção associada às cânulas [81, 82]. Acresce que a ausência de sedação nos doentes em ECMO tem riscos específicos como a

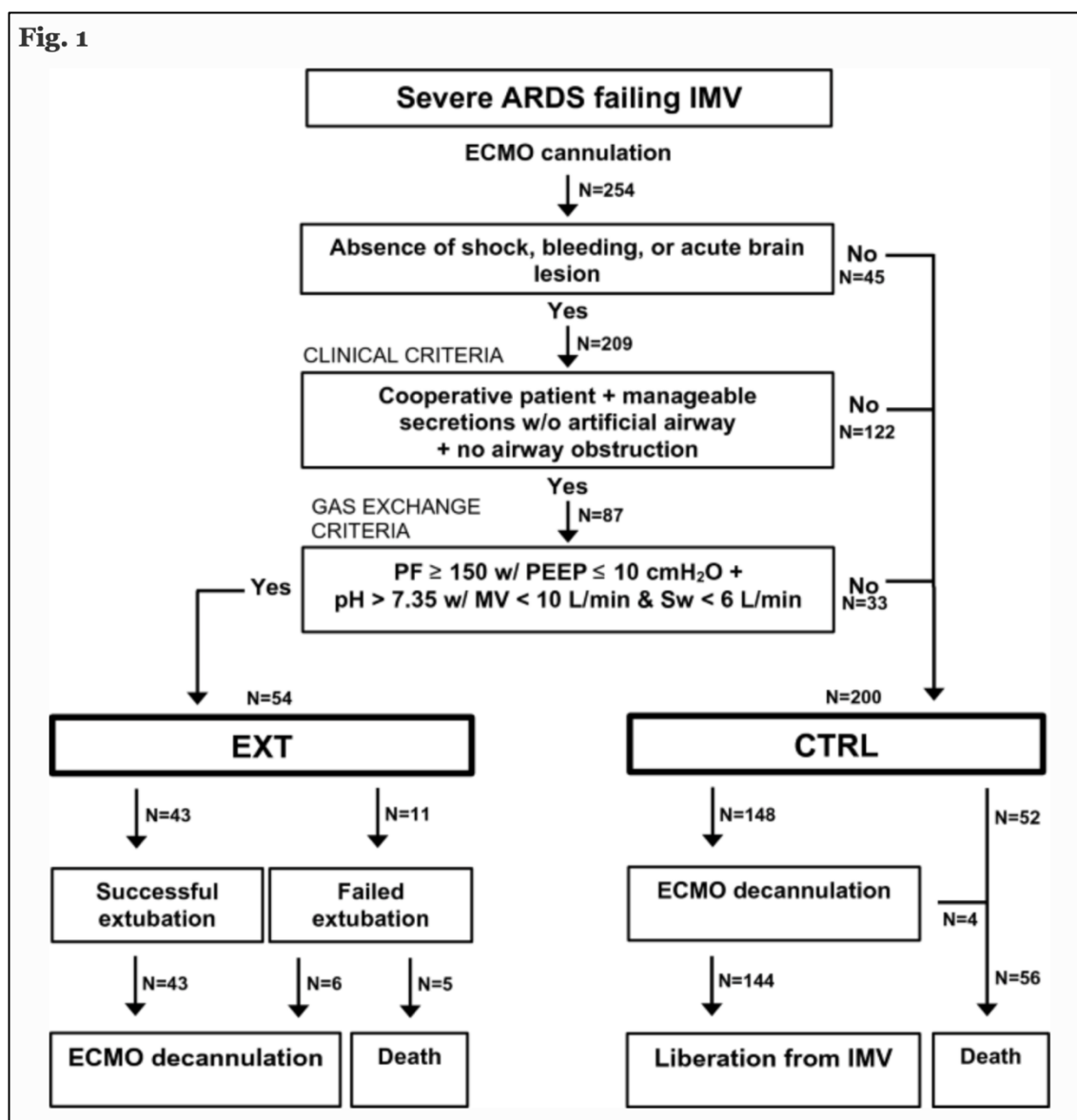
decanulação acidental e a maior dependência do suporte de ECMO, que devem também ser considerados [83]. Neste contexto, a *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) publicou uma recomendação com os critérios para a extubação endotraqueal em doentes com insuficiência respiratória sob suporte de ECMO [84].

Apesar dos potenciais benefícios da extubação precoce no ARDS grave, o **desmame de ECMO prévio** ao desmame da VMI continua a ser a abordagem mais frequente [85]. Num inquérito recente que incluiu 253 centros de ECMO, apenas um terço referiu a realização de extubação durante o suporte de ECMO [79]. Esta última estratégia foi considerada principalmente para outras causas de insuficiência respiratória, como a doença respiratória em fase terminal a aguardar transplante pulmonar, onde existem evidências da factibilidade de uma abordagem de utilização do ECMO com o doente não entubado e em respiração espontânea [86]. Por outro lado, a manutenção da respiração espontânea no ARDS grave pode ser particularmente exigente devido à hiperventilação e ao elevado trabalho ventilatório, ao desrecrutamento pulmonar, à dificuldade na gestão das secreções brônquicas, à instabilidade hemodinâmica e à disfunção múltipla de órgãos [87].

Para avaliar a **segurança** e a **factibilidade** de uma abordagem sistematizada de extubação durante o suporte de ECMO no ARDS grave, levámos a cabo um estudo observacional prospetivo em doentes adultos de 4 UCI de 2 centros terciários de ECMO ao longo de 6 anos [88]. A abordagem consistiu na avaliação diária de critérios clínicos e da insuficiência respiratória com base nas recomendações da ELSO [84], com a extubação dos doentes durante o suporte de ECMO após validação por um especialista em Medicina Intensiva do Centro de Referência de ECMO do Hospital Universitário de São João. O fluxograma do estudo e os seus principais resultados encontram-se resumidos na **Figura 6**.

Figura 6. Fluxograma para extubação durante o suporte de ECMO no ARDS grave refratário à ventilação mecânica invasiva [88]. CTRL, grupo sem extubação durante o suporte ECMO; EXT, grupo com extubação durante o suporte de ECMO; VMI, ventilação mecânica invasiva; VM, volume minuto; PEEP, pressão positiva tele-expiratória; PF, razão PaO₂/FiO₂; Sw, fluxo do gás de varrimento do ECMO.

Fig. 1



Cinquenta e quatro (21%) doentes foram extubados em ECMO, sendo que 167 (66%) não atingiram os critérios clínicos e em 33 (13%) doentes a insuficiência respiratória não permitiu a extubação durante o suporte de ECMO. No início do suporte de ECMO, os doentes extubados em ECMO apresentaram menos disfunções orgânicas extrapulmonares (pontuação SOFA mais baixa (OR, 0,88; IC 95%, 0,79–0,98; $P = 0,02$) com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ semelhante) quando comparados com os doentes não extubados durante o suporte de ECMO. A extubação durante o suporte de ECMO associou-se a uma menor duração da VMI (7 (4–18) vs. 32 (18–54) dias; $P < 0,01$) e do ECMO (12 (7–25) vs. 19 (10–41) dias; $P = 0,01$). Isto foi acompanhado por uma menor incidência de choque hemorrágico (2 vs. 11%; $P = 0,05$), mas maior incidência de trombose venosa profunda associada à canulação (49 vs. 31%; $P = 0,02$) e de extubações falhadas (20

vs. 6%; $P < 0,01$). A extubação em ECMO não se associou a um aumento de eventos adversos relevantes. A **extubação em ECMO** associou-se a **menor mortalidade**, mesmo após ajuste para as principais variáveis de confundimento (regressão logística ajustada OR 0,23; intervalo de confiança de 95% 0,08–0,69, $P = 0,008$).

Por forma a melhor esclarecer os critérios que devem presidir à seleção dos doentes com ARDS grave para extubação em ECMO, encontra-se em curso um **estudo internacional multicêntrico** para identificar os determinantes clínicos associados à falência da estratégia clínica de utilização do ECMO nos doentes com ARDS grave em respiração espontânea. Este trabalho é coordenado pelo candidato em colaboração com o Prof. Doutor *Matthieu Schmidt* (Serviço de Medicina Intensiva, Instituto de Cardiologia, Hospital *Pitié-Salpêtrière*, Paris) e inclui mais de 300 doentes de 15 centros de ECMO.

3.2.3. Remoção Extracorporeal de CO₂ na Agudização da DPOC

O interesse clínico pela **remoção extracorporeal de dióxido de carbono** (ECCO₂R) tem vindo a aumentar, em grande medida devido aos avanços tecnológicos nos dispositivos que possibilitam a remoção de CO₂ com fluxos sanguíneo significativamente inferiores aos utilizados no ECMO e sem necessidade de canulação arterial, permitindo a utilização de cânulas de menor calibre e um perfil de risco mais favorável [89-91].

Uma área que tem conhecido um interesse crescente é a utilização do ECCO₂R nas exacerbações da **doença pulmonar obstrutiva crónica** (DPOC). Nestes doentes a VMI está associada a múltiplas complicações, incluindo lesão pulmonar associada à ventilação mecânica, pneumonia associada à entubação, hiperinsuflação dinâmica e elevações na pressão positiva tele-expiratória intrínseca, redução da eficácia da aerossoloterapia e diminuição da mobilidade [90]. Os doentes com agudização de DPOC e falência de ventilação não-invasiva apresentam taxas de mortalidade próximas dos 30% [92]. O ECCO₂R, ao corrigir a acidemia respiratória, pode minimizar a dispneia e facilitar o rápido desmame da VMI ou mesmo evitar a necessidade de VMI, antes da resolução da exacerbação da DPOC. Esta estratégia pode eventualmente evitar as complicações associadas à entubação endotraqueal e à VMI, maximizando o potencial para fisioterapia ativa, incluindo a deambulação [89, 93].

A **factibilidade** e a **segurança** do uso de ECCO₂R venovenoso na insuficiência respiratória hipercápnica aguda devido a exacerbações da DPOC foi demonstrada em vários estudos. *Burki* e col. [94] utilizaram o ECCO₂R num grupo heterogéneo de doentes (n = 20) utilizando uma cânula de duplo lúmen com 15,5 Fr e um fluxo sanguíneo extracorporeal médio de 430 mL/min. Esta estratégia permitiu melhorar a hipercapnia (redução da PaCO₂ de 78,9 para 65,9 mmHg) e a acidose respiratória (aumento do pH de 7,25 para 7,36), mas com sucesso variável em evitar a VMI ou em permitir a extubação de doentes já sob VMI. De referir que três doentes apresentaram complicações hemorrágicas significativas, sendo que um doente morreu na sequência de hemorragia retroperitoneal grave associada à canulação venosa femoral. Num estudo piloto realizado por *Abrams* e col. [93], cinco doentes com acidose respiratória aguda no contexto de exacerbações da DPOC que falharam a ventilação não-invasiva e necessitaram de VMI foram tratados com ECCO₂R para facilitar a extubação e a mobilização precoce. Cânulas bicava de duplo lúmen (20–23 Fr) foram introduzidas na veia jugular interna sob fluoroscopia, com fluxos sanguíneo extracorporais entre 1-1,7 L/min. Todos os doentes foram extubados com sucesso em 24 horas (duração mediana de 4 horas) e deambularam em 48 horas após o início do ECCO₂R, sendo que a correção do pH se correlacionou com a resolução da dispneia. Não se verificaram complicações hemorrágicas significativas. Esta abordagem de uso do ECCO₂R após falência da ventilação não-invasiva foi também demonstrada pelo nosso Centro em dois doentes [89]. Cada doente foi submetido ao ECCO₂R através de uma cânula de duplo lúmen de 19 Fr introduzida na veia jugular interna com fluxos sanguíneo extracorporais entre 0,7-1,0 L/min. Ambos os pacientes foram extubados com sucesso dentro de 24 horas após o início do ECCO₂R e mobilizados durante o suporte do ECCO₂R sem complicações significativas.

Num estudo levado a cabo por *Del Sorbo* e col. [95], doentes com alto **risco de falência de ventilação não-invasiva** (n = 25) foram tratados com ECCO₂R utilizando uma cânula de duplo lúmen de 14 Fr na veia femoral com um fluxo sanguíneo de 177-333 mL/min. Quando comparado com controlos históricos (n = 21), o risco de entubação foi significativamente menor no grupo ECCO₂R (HR 0,27; IC 95% 0,07–0,98; p = 0,047). De referir que 36% dos doentes apresentaram mau funcionamento do dispositivo e 12% complicações hemorrágicas, incluindo perfuração vascular. No entanto, o grupo controlo apresentou uma taxa de falência de ventilação não-invasiva relativamente baixa o que, tendo em conta as complicações atuais da técnica de ECCO₂R, deveria questionar se

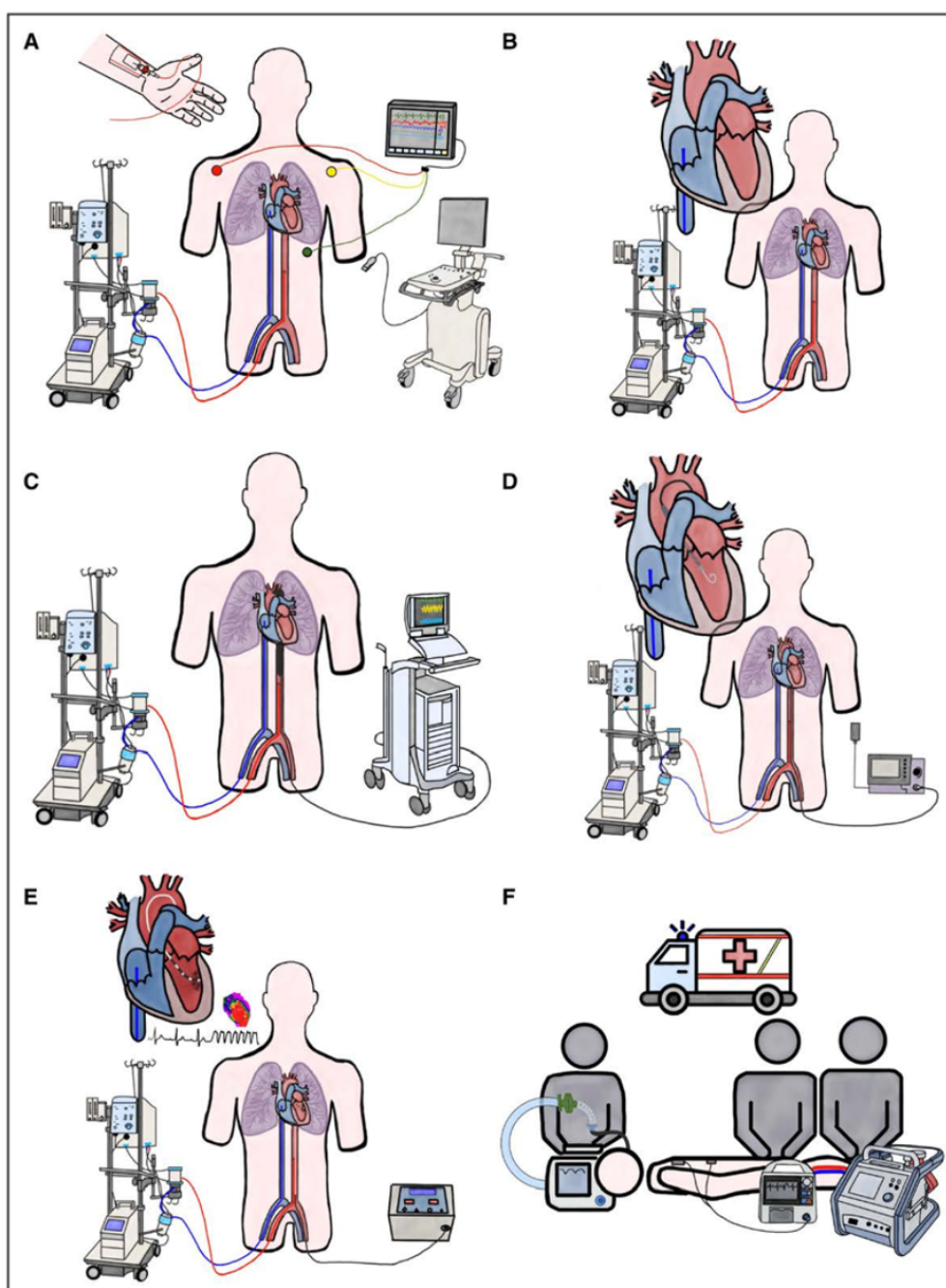
a utilização desta técnica após (e não antes) a falência da ventilação não-invasiva não seria uma estratégia clínica mais adequada [91].

Com o crescente interesse no ECCO₂R, foram **desenvolvidos** vários **dispositivos**, com diferentes capacidades de fluxo sanguíneo, cateteres e perfis de risco [96]. Apesar da experiência clínica acumulada nesta área são necessários ensaios clínicos randomizados para melhor definir o papel do ECCO₂R nas exacerbações da DPOC, incluindo o seu potencial impacto económico, antes da utilização desta estratégia na prática clínica diária.

3.3. ECMO no Choque Cardiogénico: Implicações Fisiopatológicas

Na última década, assistiu-se a um **aumento** sustentado na utilização do **ECMO-VA** no **choque cardiogénico**, em particular na América do Norte e na Europa [63]. No entanto, esta técnica de suporte circulatório mecânico de curta duração apresenta potenciais complicações graves e potencialmente fatais, recomendando-se a concentração de experiência em centros com elevada casuística, com acesso às diferentes opções de tratamento definitivo (e.g. transplante cardíaco, dispositivos de assistência ventricular), e com disponibilidade 24/7 das Especialidades de Cirurgia Vascular e de Cirurgia Cardíaca [17, 22]. Os resultados dos ensaios clínicos mais recentes demonstraram a importância dos critérios de seleção e das complicações no resultado clínico associado ao ECMO-VA no choque cardiogénico [97-99]. Neste contexto, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é fundamental para a correta monitorização e individualização do suporte circulatório mecânico de curta duração nos doentes com choque cardiogénico (**Figura 7**).

Figura 7. O dispositivo de ECMO-VA [100]. **A**, Monitorização do doente crítico com ECMO-VA (dispositivo apresentado no canto inferior esquerdo), incluindo monitorização hemodinâmica avançada e ecocardiografia (canto inferior direito). **B**, Inserção periférica das cânulas de ECMO-VA (dispositivo representado no canto inferior esquerdo) através da artéria femoral (cânula de retorno, linha vermelha) e da veia femoral (cânula de drenagem, linha azul). **C**, Suporte circulatório mecânico combinado utilizando ECMO-VA (dispositivo mostrado no canto inferior esquerdo) e balão intra-aórtico (BIA, controlador externo mostrado à direita). **D**, Suporte circulatório mecânico combinado utilizando ECMO-VA (dispositivo mostrado no canto inferior esquerdo) e *Impella*® (bomba *Impella*® mostrada no canto superior esquerdo, controlador externo mostrado no canto inferior direito). **E**, Ablação de taquicardia ventricular facilitada por ECMO-VA (cateter de ablação no canto superior esquerdo). **F**, Reanimação cardiopulmonar assistida por ECMO-VA incluindo um ventilador portátil (canto inferior esquerdo), desfibrilador externo (central) e dispositivo de ECMO-VA portátil (canto inferior direito).

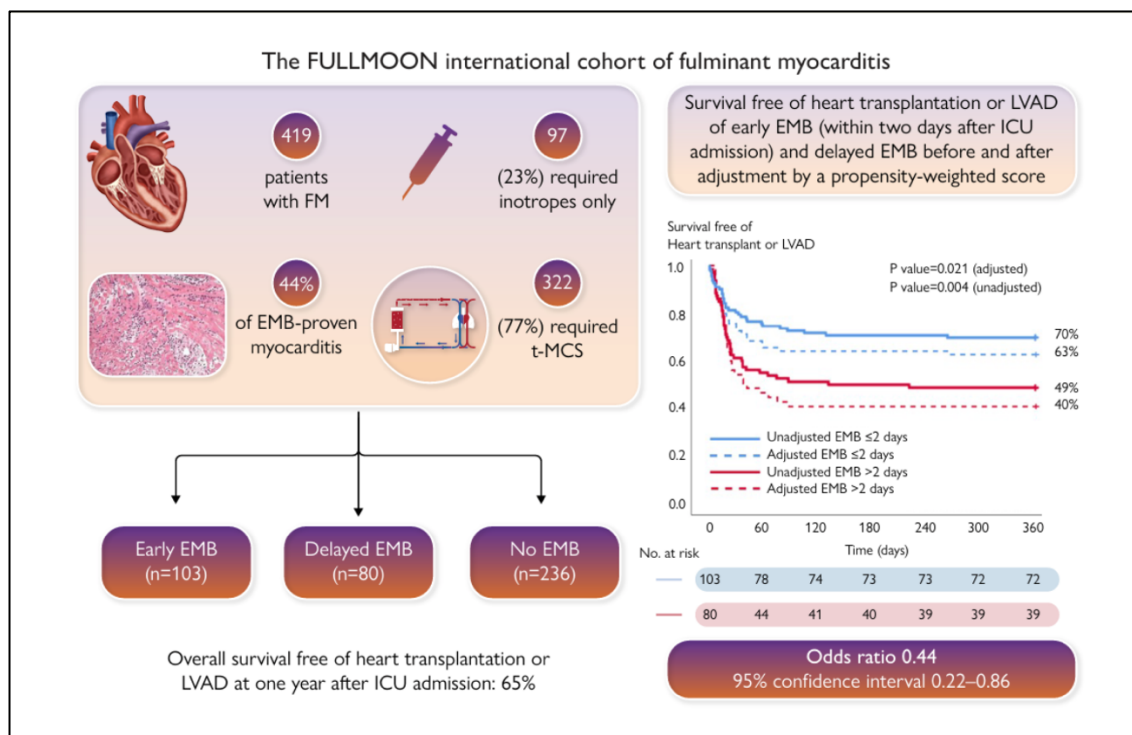


3.3.1. Miocardite Fulminante

A miocardite aguda é uma doença inflamatória do miocárdio com múltiplas etiologias, de entre as quais a infeção vírica é considerada a mais frequente [101, 102]. A **miocardite fulminante** é definida como uma forma de miocardite aguda clinicamente suspeita que exige terapêutica farmacológica e/ou suporte circulatório mecânico temporário imediato [103]. De entre as técnicas de suporte circulatório mecânico, o ECMO-VA é frequentemente escolhida pela possibilidade de implantação percutânea e pelo suporte biventricular [104]. Atualmente, as recomendações científicas internacionais recomendam a realização de biópsia endomiocárdica o mais precocemente possível na miocardite fulminante [103, 105], uma vez que a histologia pode ter implicações no tratamento e na estratificação prognóstica, sendo que a miocardite de células gigantes associa-se a pior prognóstico. Num estudo recente, os doentes com suspeita clínica de miocardite fulminante a realização de biópsia endomiocárdica associou-se a melhor prognóstico [106]. No entanto, na prática clínica, a biópsia endomiocárdica é realizada num número limitado de casos, nomeadamente pela perceção dos riscos associados ao procedimento nos doentes sob suporte circulatório mecânico [107].

Por forma a esclarecer a associação entre a realização precoce de **biópsia endomiocárdica** e o prognóstico da miocardite fulminante foi levado a cabo o estudo observacional retrospectivo internacional FULLMOON (*Fulminant Myocarditis: Outcomes and long-term prognosis*) [108]. Este estudo, que contou com a participação do Centro de Referência de ECMO do Hospital Universitário de São João, incluiu 419 doentes adultos, dos quais 322 (77%) com suporte circulatório mecânico de curta duração. Um total de 273 (65%) doentes sobreviveram sem necessidade de transplante cardíaco ou LVAD. O resultado foi significativamente diferente entre os doentes com biópsia endomiocárdica precoce e tardia (70% vs. 49%, $P = 0,004$), mesmo após *propensity score matching* (63% vs. 40%, $P = 0,021$). A biópsia endomiocárdica precoce associou-se, de forma independente, a uma menor taxa de mortalidade, necessidade de transplante cardíaco ou LVAD ao fim de 1 ano (*odds ratio* de 0,44; intervalo de confiança de 95%: 0,22-0,86; $P = 0,016$). Estes resultados sugerem a realização de biópsia endomiocárdica precoce perante a suspeita clínica de miocardite fulminante.

Figura 8. Resumo gráfico do estudo FULLMOON de coorte internacional de miocardite fulminante clinicamente suspeita e comprovada por biópsia endomiocárdica [108]. EMB, biópsia endomiocárdica; FM, miocardite fulminante; ICU, unidade de cuidados intensivos; LVAD, dispositivo de assistência ventricular esquerda; t-MCS, suporte circulatório mecânico de curta duração.



3.3.2. Tempestade Arritmica Refratária

A **tempestade arritmica** (TA) refratária aos antiarrítmicos constitui uma emergência médica com elevada mortalidade [109]. Uma TA é caracterizada por ≥ 3 episódios de arritmia ventricular (taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV)) com necessidade de intervenção terapêutica (incluindo o choque aplicado pelo de cardioversor-desfibrilador implantável) num período inferior a 24 horas, ou uma taquicardia ventricular incessante com duração ≥ 12 horas. A instabilidade hemodinâmica pode complicar a TA refratária aos antiarrítmicos, condicionando a abordagem terapêutica [110].

O **ECMO-VA** é uma técnica de suporte circulatório mecânico de curta duração capaz de conferir suporte biventricular e respiratório imediato [111]. Nos doentes com TA refratária aos antiarrítmicos complicada de **colapso circulatório**, a instituição atempada de ECMO-VA é capaz de restaurar a hemodinâmica e a perfusão tecidual, assim como otimizar o tratamento farmacológico e reduzir a dose de inotrópicos e

vasopressores [112]. O ECMO-VA já foi usado com sucesso na TA refratária aos antiarrítmicos com fatores precipitantes reversíveis, como síndromes coronárias agudas [113], a insuficiência cardíaca descompensada [114], toxicidade medicamentosa [115], distúrbios eletrolíticos [116], tireotoxicose [117], e concomitante doença aguda com febre [114]. No entanto, apenas em 10% dos casos é possível identificar um fator precipitante reversível nos doentes com TA [118]. Os doentes com TA refratária aos antiarrítmicos sem fator precipitante reversível identificável apresentam frequentemente doença cardíaca estrutural grave, exigindo uma abordagem terapêutica multidisciplinar complexa que pode incluir a sedação profunda e VMI, o suporte circulatório mecânico, a sobre-estimulação (*overdrive pacing*), a modulação autonómica aguda, o estudo eletrofisiológico e ablação por cateter, e o transplante cardíaco de emergência [110, 114]. Nestes casos, o ECMO-VA pode constituir uma opção terapêutica válida como ponte para o tratamento definitivo, não existindo, no entanto, experiência clínica significativa nem recomendações terapêuticas estabelecidas [110, 118].

Neste contexto, foi levado a cabo um **estudo observacional retrospectivo multicêntrico** em 4 centros ibéricos, liderado pelo Centro de Referência de ECMO do Hospital Universitário de São João, para analisar as indicações, tratamento definitivo, complicações e resultado clínico com utilização do ECMO-VA na tempestade arritmica refratária aos antiarrítmicos complicada de colapso hemodinâmico [119] (**Figuras 9 e 10**). Neste estudo foram incluídos 34 (6%) de entre 552 doentes com choque cardiogénico e ECMO-VA (71% homens; 57 (44-62) anos), 65% dos quais foram submetidos a reanimação cardiopulmonar antes da canulação e 26% durante a canulação para ECMO-VA. A descompressão do ventrículo esquerdo foi utilizada em 8 (24%) doentes: 3 (9%) com balão intra-aórtico, 3 (9%) com *vent* ventricular esquerda e 2 (6%) com *Impella*®. Trinta doentes (88%) tinham doença cardíaca estrutural e 8 (24%) cardioversor-desfibrilador implantável. A TA refratária aos antiarrítmicos deveu-se principalmente a taquicardia ventricular monomórfica e fibrilação ventricular (59%), taquicardia ventricular monomórfica isolada (26%), taquicardia ventricular polimórfica (9%) ou fibrilação ventricular (6%). Trinta e um doentes (91%) necessitaram de sedação profunda, 44% de *overdrive pacing*, 36% de estudo eletrofisiológico e ablação por cateter e 26% de modulação autonómica aguda. As principais complicações observados foram a infeção nosocomial (47%), hemorragia (24%) e isquemia dos membros (21%). Dezoito doentes (53%) recuperaram e retiraram o ECMO-VA, enquanto 29% foram submetidos a transplante cardíaco. A duração do internamento hospitalar foi de (48 (33-82) dias) e a sobrevivência hospitalar foi de 79%. Os não-sobreviventes eram mais

velhos (62 (58-67) vs. 54 (43-58); $P < 0,01$) e apresentaram um intervalo de tempo maior entre a primeira arritmia e o início de ECMO-VA (0 (0-2) vs. 2 (1-11) dias; $P = 0,02$). Sete doentes (20%) foram tiveram reinternamento hospitalar durante o período de seguimento (29 (12-48) meses), com recorrência de TA em 6%. Foi assim possível concluir que o ECMO-VA na TA refratária aos antiarrítmicos sem fator precipitante reversível identificável complicada de colapso hemodinâmico pode ser utilizado com elevada taxa de sucesso. Tratam-se, no entanto, de doentes complexos que exigem internamentos hospitalares prolongados e a coordenação entre o centro de ECMO, o laboratório de eletrofisiologia e o programa de transplante cardíaco.

Figura 9. Fluxograma do estudo observacional retrospectivo multicêntrico sobre a utilização do ECMO-VA na tempestade arritmica refratária aos antiarrítmicos complica de colapso hemodinâmico [119]. AAM, modulação autonómica aguda; EPS & CA, estudo eletrofisiológico e ablação por cateter; ES, tempestade arritmica; OP, sobre-estimulação (*overdrive pacing*); VA-ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal veno-arterial.

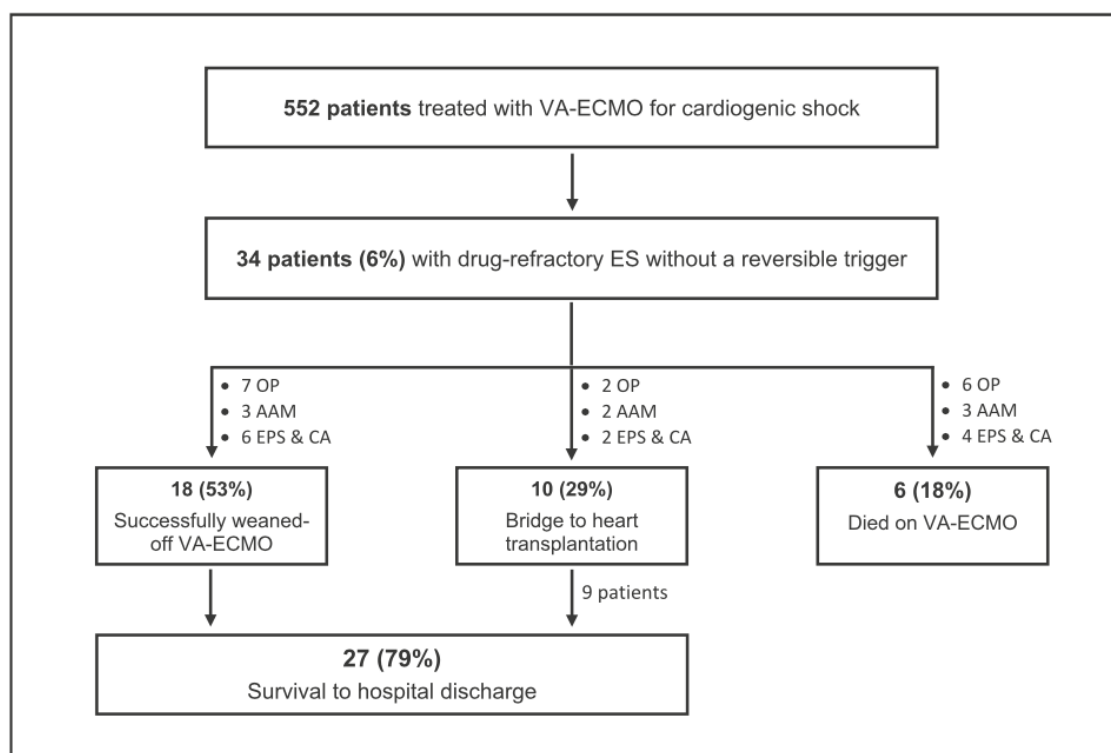
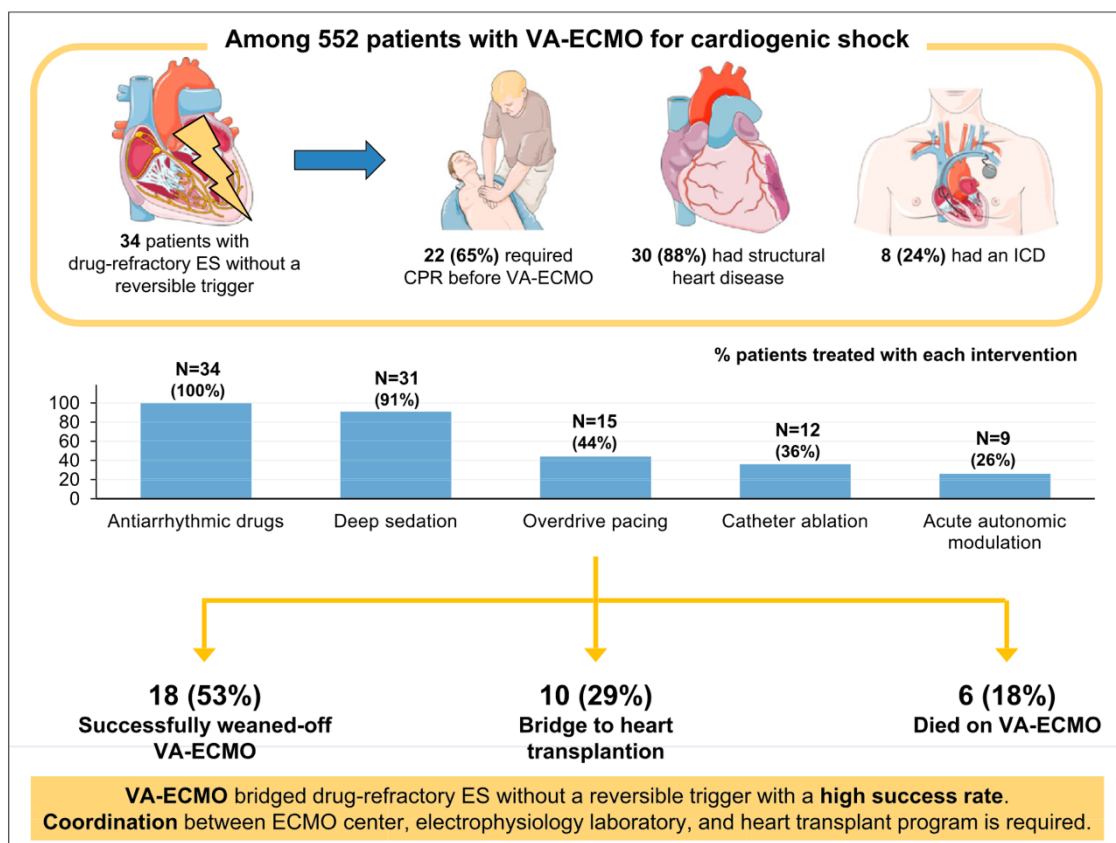


Figura 10. Resumo gráfico do estudo observacional retrospectivo multicêntrico sobre a utilização do ECMO-VA na tempestade arritmica refratária aos antiarrítmicos complica de colapso hemodinâmico [119]. CPR, ressuscitação cardiopulmonar; ICD, cardioversor desfibrilador implantável; ES, tempestade arritmica; VA-ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal veno-arterial.



3.4. ECMO na PCR refratária: Implicações Fisiopatológicas

A **reanimação cardiopulmonar assistida por ECMO (ECPR)** é definida como o uso de ECMO-VA na PCR quando as manobras de reanimação convencionais não são eficazes para atingir a recuperação da circulação espontânea ou quando a recuperação da circulação espontânea não é conseguida de forma sustentada [120]. Atualmente, o papel do ECPR já foi avaliado em 3 ensaios clínicos randomizados, com diferentes resultados. O ensaio clínico ARREST, realizada na cidade de *Minneapolis* (EUA), foi um estudo unicêntrico que randomizou 30 doentes com PCR extrahospitalar e fibrilação ventricular refratária, demonstrando uma maior taxa de sobrevivência com boa recuperação neurológica no grupo ECPR (43% vs. 7%) [121]. O segundo ensaio clínico, também unicêntrico, foi levado a cabo em Praga (Chéquia) e randomizou 256 pacientes com PCR extrahospitalar para uma estratégia invasiva que incluiu a transferência para o hospital sob compressões mecânicas, ECPR e coronariografia. A

sobrevivência aos 30 dias foi superior no grupo ECPR (30,6% vs.18,2%, $p=0,02$), mas a diferença na sobrevivência com boa recuperação neurológica aos 180 dias (*endpoint* primário do estudo), não atingiu significado estatístico (31,5% no grupo ECPR vs. 22% no grupo controlo) [122]. O ensaio clínico INCEPTION, realizado nos Países Baixos, é o único ensaio multicêntrico e randomizou um total de 134 doentes. A sobrevivência com boa recuperação neurológica aos 30 dias foi de 20% no grupo ECPR e de 16% no grupo de reanimação cardiopulmonar convencional ($p=0,52$) [123]. De referir que este último ensaio clínico contou com a participação de 10 centros, muitos deles com um volume de inclusão extremamente baixo, sendo que apenas 74% dos doentes randomizados para ECPR foi efetivamente canulado e recebeu esta técnica, e que a duração do *low-flow* foi muito prolongada (74 min (63-87)).

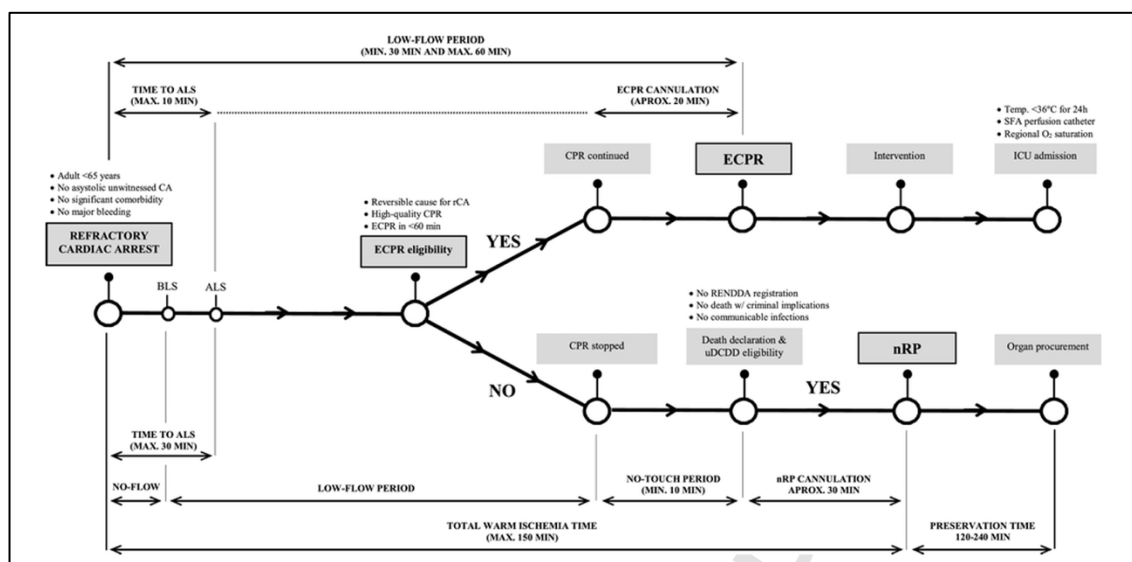
Tendo em conta o conjunto dos resultados dos três ensaios clínicos, a utilização do **ECPR na PCR extrahospitalar refratária** deve obedecer a critérios clínicos exigentes, devendo apenas ser levado a cabo em centros com elevada experiência e casuística e em que a técnica possa ser disponibilizada em tempo útil [124]. No entanto, sempre que o ECPR não é considerado indicado, a possibilidade de doação em paragem circulatória (DPC) não-controlada (Categoria II de *Maastricht*) deve ser considerada [125]. A DPC não controlada constitui um contributo valioso para a doação de órgãos para transplantação, em particular a transplantação renal [126]. Neste caso, o ECMO é utilizado, com resultados muito favoráveis, para preservação seletiva de órgãos abdominais *in situ* por forma a mitigar a lesão celular decorrente da isquemia quente [127].

Apesar do potencial de utilização do ECMO na PCR refratária no contexto do **ECPR** e da **DPC não-controlada**, a **integração** desta atividade tem sido muito limitada em virtude da complexidade técnica e logística. De facto, quando quer o ECPR e a DPC não-controlada estão disponíveis, a DPC não-controlada só deve ser considerada quando o ECPR estiver contraindicado. Por outro lado, a integração destas duas vertentes do ECMO tem o potencial de melhorar simultaneamente as perspetiva de sobrevivência e a atividade de doação de órgãos no contexto da PCR refratária. Seguidamente, apresentam-se os resultados de um programa integrado de ECPR e DPC não-controlada na PCR refratária.

3.4.1. Programa Integrado de ECPR e DPC não-controlada

Por forma a avaliar a factibilidade de um **programa integrado de ECPR e DPC não-controlada** na PCR refratária foi levado a cabo um estudo observacional e prospetivo no Centro de Referência de ECMO do Hospital Universitário de São João em doentes selecionados com PCR intra- e extra-hospitalar (área metropolitana do Porto com ~1,7 milhões de habitantes), entre outubro de 2016 e maio de 2018 (**Figura 11**). Doentes com 65 anos ou menos, sem hemorragia, comorbilidades significativas, e com PCR na ausência de assistolia não testemunhada, foram elegíveis para ECPR na presença de uma causa de PCR potencialmente reversível e de manobras de reanimação adequadas com duração < 60 minutos. Nos outros casos, foi considerada a possibilidade de DPC não-controlada utilizando a perfusão regional normotérmica com ECMO. Foram incluídos 58 doentes, 41 (71%) para DPC não-controlada e 18 (31%) para ECPR. A idade média foi de 52 (45–56) anos. A canulação foi bem-sucedida em 49/58 (84%) casos. Em comparação com a ECPR, os doentes referenciados para DPC não-controlada foram mais frequentemente PCR extra-hospitalar (90 vs. 28%), reanimação cardiopulmonar realizada por leigos (28 vs. 83%) e um período de *low-flow* mais prolongado (40 (35–50) vs. 60 (49–78) min). A sobrevivência até à alta hospitalar com boa recuperação neurológica (categoria de desempenho cerebral 1) ocorreu em 6/18 (33%) doentes com ECPR. A DPC não-controlada resultou no transplante de 44 rins. Este estudo permitiu assim demonstrar a factibilidade de um programa integrado para a PCR refratária em que a DPC não-controlada é considerada sempre que o ECPR não está indicado. Neste programa os doentes referenciados para ECPR apresentaram uma taxa de sobrevivência com boa recuperação neurológica favorável enquanto a DPC não-controlada permitiu o transplante renal bem-sucedido num número significativo de casos.

Figura 11. Fluxograma do programa de integração da reanimação cardiopulmonar assistida por ECMO e da doação em paragem circulatória não-controlada na paragem cardiorrespiratória refratária [128]. ALS, suporte avançado de vida; BLS, suporte básico de vida; CA, paragem cardiorrespiratória; CPR, reanimação cardiopulmonar; ECPR, reanimação cardiopulmonar assistida por ECMO; ICU, Unidade de Cuidados Intensivos; nRP, perfusão regional em normotermia; rCA, paragem cardiorrespiratória refratária; RENNDA, Registo Nacional de Não Dadores; SFA, artéria femoral superficial; uDCDD, doação em paragem circulatória não-controlada.



4. Conclusões

O conhecimento aprofundado da fisiologia do circuito extracorporeal e da sua interação com os mecanismos fisiopatológicos da falência cardíaca e pulmonar do doente crítico são essenciais para a correta utilização do **ECMO** em **Medicina Intensiva**. Nomeadamente, a compreensão das consequências da interação do sangue com o circuito extracorporeal, dos determinantes da transferência de O₂ e de CO₂ na membrana extracorporeal, e das manifestações da dupla circulação no ECMO-VA, são essenciais para estabelecer os objetivos da monitorização e da individualização do tratamento nos doentes críticos em ECMO.

Nas últimas duas décadas, os **progressos tecnológicos** permitiram aumentar a biocompatibilidade e a portabilidade dos sistemas de ECMO, tornando a utilização desta técnica menos complexa e mais segura. Paralelamente, verificou-se um crescimento exponencial no conhecimento sobre a utilização clínica do ECMO, quer através de estudos observacionais, quer de ensaios clínicos randomizados.

Na **falência respiratória aguda**, os ensaios clínicos randomizados foram decisivos na avaliação da eficácia e segurança da utilização do ECMO ‘moderno’, com as recomendações americanas e europeias de tratamento do ARDS grave a admitirem a utilização desta técnica em casos selecionados, em centros de referência com elevada casuística. Recentemente, durante a pandemia de COVID-19, verificou-se um aumento na mortalidade da primeira para a segunda vaga nos doentes com ARDS grave e suporte de ECMO. Do ponto de vista fisiopatológico, a maior utilização de suporte respiratório não invasivo na segunda vaga poderá ter determinado o aumento da P-SILI e condicionado o aumento na mortalidade. O desmame de ECMO tem também sido alvo de investigação clínica, com resultados preliminares favoráveis à extubação dos doentes com ARDS durante o suporte de ECMO. Na DPOC, por sua vez, os sistemas de ECCO₂R mais recentes parecem ter um papel promissor para evitar a entubação e antecipar a extubação nestes doentes.

No **choque cardiogénico**, o ECMO-VA ocupa um lugar relevante entre as diferentes técnicas de suporte circulatório mecânico de curta duração, pela versatilidade na implantação e pelo suporte biventricular e respiratório que fornece. Pela gravidade das suas potenciais complicações recomenda-se a concentração de experiência em centros com elevada casuística, com acesso às diferentes opções de tratamento definitivo (e.g. transplante cardíaco, dispositivos de assistência ventricular), e com

disponibilidade 24/7 das Especialidades de Cirurgia Vascular e de Cirurgia Cardíaca. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é fundamental para o correto tratamento dos doentes com choque cardiogénico em ECMO-VA. Neste contexto, foi possível demonstrar que a informação histológica (com potencial impacto terapêutico e prognóstico) decorrente da realização precoce de biópsia endomiocárdica se associou a menor mortalidade na miocardite fulminante, comparativamente à realização tardia desta técnica diagnóstica. A utilização do ECMO-VA na tempestade arritmica refratária com colapso hemodinâmico, por sua vez, acompanhou-se de resultados clínicos favoráveis, mas que exigiram uma grande articulação entre os centros de ECMO, os laboratórios de eletrofisiologia e os programas de transplante cardíaco.

O ECMO também pode ser utilizado na PCR, quando as manobras de reanimação convencionais não são eficazes para atingir a recuperação da circulação espontânea ou quando a recuperação da circulação espontânea não é conseguida de forma sustentada (**ECPR**). Sempre que o ECPR não é considerado indicado na PCR refratária, a possibilidade de **DPC não-controlada** constitui um potencial contributo valioso para a doação de órgãos para transplantação, em particular a transplantação renal. Neste contexto, foi possível demonstrar a factibilidade de um **programa integrado** para a PCR refratária em que a DPC não-controlada é considerada sempre que o ECPR não está indicado. Neste programa, os doentes referenciados para ECPR apresentaram uma taxa de sobrevivência com recuperação neurológica completa favorável e a DPC não-controlada permitiu o transplante renal bem-sucedido num número muito significativo de casos.

Em **conclusão**, o **ECMO** ocupa atualmente um lugar estabelecido no tratamento da insuficiência respiratória aguda e do choque cardiogénico refratários em **Medicina Intensiva**. A compreensão dos mecanismos de interação do circuito extracorporeal com a **fisiopatologia** cardíaca e pulmonar são fundamentais na definição dos objetivos de monitorização e na individualização do tratamento. A **investigação de translação e clínica**, por sua vez, será determinante para a avaliação da eficácia e segurança da utilização desta técnica de suporte vital extracorporeal no doente crítico.

5. Bibliografia Recomendada

5.1. Livros de Texto e Capítulos de Livro

Livros de Texto

- Vuylsteke A, Brodie D, Combes A, Fowles JA, Peek G (Eds), **ECMO in the Adult Patient**. ©Cambridge University Press, Cambridge 2017.
- MacLaren G, Brodie D, Lorusso R, Peek G, Thiagarajan R & Vercaemst L (Eds.), **Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book (6th edition)**. ©Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor, Michigan 2022.
- Taha AR, Caridi-Scheible M, Leiendecker ER, Miller CF (Eds), **ECMO: A Practical Guide to Management**. ©Springer Nature Switzerland AG 2024.

Capítulos de Livro

- Roncon-Albuquerque R Jr, Paiva JA. **Recent advances and novel applications of modern ECMO**. In: J.-L. Vincent (Ed.), Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013, pp.621-33. ©Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
- Marto G, Figueiredo P, Roncon-Albuquerque R Jr. **ECMO e ventilação de alta frequência**. In: Mendes C, Dias FS, Fernandes A, Rezende E, Guimarães HP, Moreno R, Eds. Tratado de Medicina Intensiva - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI). São Paulo (Brasil): ©Editora Atheneu; 2024.

5.2. Artigos Recomendados

Fisiologia do ECMO e Princípios de Monitorização

- Roncon-Albuquerque R Jr, Basílio C, Figueiredo P, Silva S, Mergulhão P, Alves C, Veiga R, Castelo-Branco S, Paiva L, Santos L, Honrado T, Dias C, Oliveira T, Sarmento A, Mota AM, Paiva JA. **Portable miniaturized extracorporeal membrane oxygenation systems for H1N1-related severe acute respiratory distress syndrome: A case series**. *J Crit Care* 2012; **27**: 454-63.
- Roncon-Albuquerque R Jr, Ferreira-Coimbra J, Vilares-Morgado R, Figueiredo P, Paiva JA. **PaO₂/FiO₂ Deterioration During Stable Extracorporeal Membrane Oxygenation Associates With Protracted Recovery and Increased Mortality in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome**. *Ann Thorac Surg* 2016; **102**: 1878-85.

- Tavares EP, Rebollo JR, Pimentel R, Roncon-Albuquerque R Jr. **Bleeding and Thrombotic Complications in COVID-19-Associated ARDS Requiring ECMO.** *Respir Care* 2023; **68**: 575-581.

ECMO na Falência Respiratória Aguda: Implicações Fisiopatológicas

- Brodie D, Bacchetta M. **Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults.** *N Engl J Med* 2011; **365**: 1905-1914.
- Abrams D, Roncon-Albuquerque R Jr, Brodie D. **What's new in extracorporeal carbon dioxide removal for COPD?** *Intensive Care Med* 2015; **41**: 906-8.
- Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, Combes A, Costa EL, Hodgson C, Lindskov C, Lubnow M, Lueck C, Michaels AJ, Paiva JA, Park M, Pesenti A, Pham T, Quintel M, Marco Ranieri V, Ried M, Roncon-Albuquerque R Jr, Slutsky AS, Takeda S, Terragni PP, Vejen M, Weber-Carstens S, Welte T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; ReVA Research Network and the PROVE Network Investigators. **Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO.** *Intensive Care Med* 2016; **42**: 1672-84.
- Roncon-Albuquerque R Jr, Vilares-Morgado R, van der Heijden GJ, Ferreira-Coimbra J, Mergulhão P, Paiva JA. **Outcome and Management of Refractory Respiratory Failure with Timely Extracorporeal Membrane Oxygenation. Single-Center Experience with Legionella Pneumonia.** *J Intensive Care Med* 2019; **34**: 344-50.
- Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, Dechartres A, Elbourne D. **ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis.** *Intensive Care Med* 2020; **46**: 2048-2057.
- Riera J, Roncon-Albuquerque R Jr, Fuset MP, Alcántara S, Blanco-Schweizer P; ECMOVIBER Study Group. **Increased mortality in patients with COVID-19 receiving extracorporeal respiratory support during the second wave of the pandemic.** *Intensive Care Med* 2021; **47**: 1490-1493.
- Riera J, Alcántara S, Bonilla C, Fortuna P, Blandino Ortiz A, Vaz A, Albacete C, Millán P, Ricart P, Boado MV, Ruiz de Gopegui P, Santa Teresa P, Sandoval E, Pérez-Chomón H, González-Pérez A, Duerto J, Gimeno R, Colomina J, Gómez V, Renedo G, Naranjo J, García MA, Rodríguez-Ruiz E, Silva PE, Pérez D, Veganzones J, Voces R, Martínez S, Blanco-Schweizer P, García M, Villanueva-Fernández H, Fuset MP, Luna SM, Martínez-Martínez M, Argudo E, Chiscano L, Roncon-Albuquerque R Jr. **Risk factors for mortality**

in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J* 2022; **59**: 2102463.

- Schmidt M, Hajage D, Landoll M, Pequignot B, Langouet E, Amalric M, Mekontso-Dessap A, Chiscano-Camon L, Surman K, Finnerty D, Santa-Teresa P, Arcadipane A, Millán P, Roncon-Albuquerque R Jr, Blandino-Ortiz A, Blanco-Schweizer P, Ricart P, Gimeno-Costa R, Albacete CL, Fortuna P, Schellongowski P, Dauwe D, Winiszewski H, Kimmoun A, Levy B, Hermans G, Grasselli G, Lebreton G, Guervilly C, Martucci G, Karagiannidis C, Riera J, Combes A; ECMO-SURGES Investigators. **Comparative outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 delivered in experienced European centres during successive SARS-CoV-2 variant outbreaks (ECMO-SURGES): an international, multicentre, retrospective cohort study.** *Lancet Respir Med* 2023; **11**: 163-175.
- Roncon-Albuquerque R Jr, Gaião S, Vasques-Nóvoa F, Basílio C, Ferreira AR, Touceda-Bravo A, Pimentel R, Vaz A, Silva S, Castro G, Veiga T, Martins H, Dias F, Pereira C, Marto G, Coimbra I, Chico-Carballas JI, Figueiredo P, Paiva JA. **Standardized approach for extubation during extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study.** *Ann Intensive Care* 2023; **13**: 86.
- Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, Arabi YM, Baroncelli F, Beitler JR, Bellani G et al: **ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies.** *Intensive Care Med* 2023; **49**: 727-759.
- Martínez-Martínez M, Schmidt M, Broman LM, Roncon-Albuquerque R Jr, Langouet E, Campos I, Argudo E, Domènech Vila JM, Sastre SM, Gallart E, Ferrer R, Combes A, Riera J. **Survival and Long-Term Functional Status of COVID-19 Patients Requiring Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation Support.** *Ann Am Thorac Soc* 2024; **21**: 449-455.
- Ait Hssain A, Petit M, Wiest C, Simon L, Al-Fares AA, Hany A, Garcia-Gomez DI, Besa S, Nseir S, Guervilly C, Alqassem W, Lesouhaitier M, Chelaru A, Sin SW, Roncon-Albuquerque R Jr, Giani M, Lepper PM, Lavillegrand JR, Park S, Schellongowski P, Fawzy Hassan I, Combes A, Sonnevile R, Schmidt M; TB ECMO study group. **Extracorporeal membrane oxygenation for tuberculosis-related acute respiratory distress syndrome: An international multicentre retrospective cohort study.** *Crit Care* 2024; **28**: 332.

ECMO no Choque Cardiogénico: Implicações Fisiopatológicas

- Pinto R, Maia R, Pinho P, Roncon-Albuquerque R Jr. **Perioperative Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiopulmonary Failure Complicating Papillary Muscle Rupture.** *Heart Lung Circ* 2021; **30**: 303-309.
- Huang F, Ammirati E, Ponnaiah M, Montero S, Raimbault V, Abrams D, Lebreton G, Pellegrino V, Ihle J, Bottiroli M, Persichini R, Barrionuevo-Sánchez MI, Ariza-Solé A, Ng PY, Sin SWC, Ayer R, Buscher H, Belaid S, Delmas C, Ferreira R, Roncon-Albuquerque R Jr, López-Sobrino T, Bunge JJH, Fisser C, Franchineau G, McCanny J, Ohshimo S, Sionis A, Hernández-Pérez FJ, Barge-Caballero E, Balik M, Muglia H, Park S, Donker DW, Porral B, Aïssaoui N, Mekontso Dessap A, Burgos V, Lesouhaitier M, Fried J, Jung JS, Rosillo S, Scherrer V, Nseir S, Winszewski H, Jorge-Pérez P, Kimmoun A, Diaz R, Combes A, Schmidt M; FULLMOON Study Group. **Fulminant myocarditis proven by early biopsy and outcomes.** *Eur Heart J* 2023; **44**: 5110-5124.
- Basílio C, Anders M, Rycus P, Paiva JA, Roncon-Albuquerque R Jr. **Cardiac Tamponade Complicating Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Extracorporeal Life Support Organization Registry Analysis.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2024; **38**: 731-738.
- Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Hering D, Villegas Sierra L, Schrage B, Scherer C, Speidl WS, Uribarri A, Sabate M, Noc M, Sandoval E, Erglis A, Pappalardo F, De Roeck F, Tavazzi G, Riera J, Roncon-Albuquerque R Jr, Meder B, Luedike P, Rassaf T, Hausleiter J, Hagl C, Zimmer S, Westermann D, Combes A, Zeymer U, Massberg S, Schäfer A, Orban M, Thiele H. **Scrutinizing the Role of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Has Clinical Practice Outpaced the Evidence?** *Circulation* 2024; **149**: 1033-1052.
- Durães-Campos I, Costa C, Ferreira AR, Basílio C, Torrella P, Neves A, Lebreiro AM, Pestana G, Adão L, Pinheiro-Torres J, Solla-Buceta M, Riera J, Chico-Carballas JI, Gaião S, Paiva JA, Roncon-Albuquerque R Jr. **ECMO for drug-refractory electrical storm without a reversible trigger: a retrospective multicentric observational study.** *ESC Heart Fail* 2024; **11**: 2129-2137.
- Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, Lehmann R, Eitel I, Graf T, Seidler T, Schuster A, Skurk C, Duerschmied D, Clemmensen P, Hennersdorf M, Fichtlscherer S, Voigt I, Seyfarth M, John S, Ewen S, Linke A, Tigges E, Nordbeck P, Bruch L, Jung C, Franz J, Lauten P, Goslar T, Feistritz HJ, Pöss J, Kirchhof E, Ouarrak T, Schneider S, Desch S, Freund A; ECLS-SHOCK Investigators. **Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock.** *N Engl J Med* 2023; **389**: 1286-1297.

- Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, Schulze PC, Skurk C, Nordbeck P, Clemmensen P, Panoulas V, Zimmer S, Schäfer A, Werner N, Frydland M, Holmvang L, Kjærgaard J, Sørensen R, Lønborg J, Lindholm MG, Udesen NLJ, Junker A, Schmidt H, Terkelsen CJ, Christensen S, Christiansen EH, Linke A, Woitek FJ, Westenfeld R, Möbius-Winkler S, Wachtell K, Ravn HB, Lassen JF, Boesgaard S, Gerke O, Hassager C; DanGer Shock Investigators. **Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock.** *N Engl J Med* 2024; **390**: 1382-1393.
- Thiele H, Møller JE, Henriques JPS, Bogerd M, Seyfarth M, Burkhoff D, Ostadal P, Rokyta R, Belohlavek J, Massberg S, Flather M, Hochadel M, Schneider S, Desch S, Freund A, Eiskjær H, Mangner N, Pöss J, Polzin A, Schulze PC, Skurk C, Zeymer U, Hassager C; MCS Collaborator Scientific Group. **Temporary mechanical circulatory support in infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials with 6-month follow-up.** *Lancet.* 2024; **404**: 1019-1028.

ECMO na PCR refratária: Implicações Fisiopatológicas

- Coentrão L, Roncon-Albuquerque R Jr, Reis P, Oliveira T, Paiva JA. **Cardiac arrest after left subclavian venous catheter insertion.** *Intensive Care Med* 2014; **40**: 1367-8.
- Roncon-Albuquerque R Jr, Gaião S, Figueiredo P, Príncipe N, Basílio C, Mergulhão P, Silva S, Honrado T, Cruz F, Pestana M, Oliveira G, Meira L, França A, Almeida-Sousa JP, Araújo F, Paiva JA. **An integrated program of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) assisted cardiopulmonary resuscitation and uncontrolled donation after circulatory determination of death in refractory cardiac arrest.** *Resuscitation* 2018; **133**: 88-94.
- Santos Dias F, Metelo-Coimbra C, Roncon-Albuquerque R Jr. **Renal Warm Ischemia in Organ Donors After Circulatory Death.** *Exp Clin Transplant* 2021; **19**: 179-189.
- Morrison LJ, Sandroni C, Grunau B, Parr M, Macneil F, Perkins GD, Aibiki M, Censullo E, Lin S, Neumar RW, Brooks SC; International Liaison Committee on Resuscitation. **Organ Donation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation.** *Circulation* 2023; **148**: e120-e146.
- Wengenmayer T, Tigges E, Staudacher DL. **Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in 2023.** *Intensive Care Med Exp* 2023; **11**: 74.
- Suverein MM, Maessen JG, van de Poll MCG. **Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest - current status.** *Curr Opin Crit Care* 2023; **29**: 633-639.

6. Referências Bibliográficas

1. Roncon-Albuquerque R, Jr., Basilio C, Figueiredo P, Silva S, Mergulhao P, Alves C, Veiga R, Castelo-Branco S, Paiva L, Santos L *et al*: **Portable miniaturized extracorporeal membrane oxygenation systems for H1N1-related severe acute respiratory distress syndrome: a case series.** *J Crit Care* 2012, **27**(5):454-463.
2. Vincent JL, Brochard LJ: **Do we need randomized clinical trials in extracorporeal respiratory support? We are not sure.** *Intensive Care Med* 2017, **43**(12):1869-1871.
3. Sidebotham D: **Extracorporeal membrane oxygenation--understanding the evidence: CESAR and beyond.** *J Extra Corpor Technol* 2011, **43**(1):P23-26.
4. Fresiello L, Hermens JAJ, Pladet L, Meuwese CL, Donker DW: **The physiology of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation - A comprehensive clinical perspective.** *Perfusion* 2024, **39**(1_suppl):5S-12S.
5. Collins PD, Giosa L, Camarda V, Camporota L: **Physiological adaptations during weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation.** *Intensive Care Med Exp* 2023, **11**(1):7.
6. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F: **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):629-634.
7. Brodie D, Bacchetta M: **Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults.** *N Engl J Med* 2011, **365**(20):1905-1914.
8. Mastoris I, Tonna JE, Hu J, Sauer AJ, Haglund NA, Rycus P, Wang Y, Wallisch WJ, Abicht TO, Danter MR *et al*: **Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Replacement Therapies in Cardiogenic Shock: Insights From the Extracorporeal Life Support Organization.** *Circ Heart Fail* 2022, **15**(1):e008777.
9. Roncon-Albuquerque R, Jr., Paiva JA: **Recent advances and novel applications of modern ECMO.** In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Edited by Vincent JL. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013: 621-633.
10. Brasseur A, Scolletta S, Lorusso R, Taccone FS: **Hybrid extracorporeal membrane oxygenation.** *J Thorac Dis* 2018, **10**(Suppl 5):S707-S715.
11. Patel K, Undar A: **Centrifugal Pump Generates Superior Hemodynamic Performance Compared to a new Diagonal Blood Pump in Neonatal and Pediatric ECMO Circuits.** *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2022, **13**(2):235-241.
12. Schibilsky D, Takatani S, Schibilsky B, Graf T, da Silva DM, Wendel HP, Avci-Adali M, Schlensak C: **Hemocompatibility of new magnetically-levitated centrifugal pump technology compared to the CentriMag adult pump.** *Sci Rep* 2020, **10**(1):22055.
13. Khoshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ, Sosnowski AW, Firmin RK: **Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation.** *ASAIO J* 2005, **51**(3):281-287.
14. Ontaneda A, Annich GM: **Novel Surfaces in Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits.** *Front Med (Lausanne)* 2018, **5**:321.
15. Alwardt CM, Wilson DS, Alore ML, Lanza LA, Devaleria PA, Pajaro OE: **Performance and Safety of an Integrated Portable Extracorporeal Life Support System for Adults.** *J Extra Corpor Technol* 2015, **47**(1):38-43.
16. Olson SR, Murphree CR, Zonies D, Meyer AD, McCarty OJT, Deloughery TG, Shatzel JJ: **Thrombosis and Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Without Anticoagulation: A Systematic Review.** *ASAIO J* 2021, **67**(3):290-296.
17. Basilio C, Anders M, Rycus P, Paiva JA, Roncon-Albuquerque R, Jr.: **Cardiac Tamponade Complicating Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Extracorporeal Life Support Organization Registry Analysis.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2024, **38**(3):731-738.
18. Cove ME: **Disrupting differential hypoxia in peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation.** *Crit Care* 2015, **19**(1):280.
19. Hart JP, Davies MG: **Vascular Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Narrative Review.** *J Clin Med* 2024, **13**(17).

20. Mirus M, Heubner L, Kalbhenn J, Spieth PM: **Hemostatic disorders associated with extracorporeal membrane oxygenation.** *Minerva Anesthesiol* 2023, **89**(6):586-596.
21. Zeibi Shirejini S, Carberry J, McQuilten ZK, Burrell AJC, Gregory SD, Hagemeyer CE: **Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients.** *Thromb J* 2023, **21**(1):11.
22. Basilio C, Fontoura A, Fernandes J, Roncon-Albuquerque R, Jr., Paiva JA: **Cardiac Tamponade Complicating Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Single-Centre Experience.** *Heart Lung Circ* 2021, **30**(10):1540-1544.
23. Netley J, Roy J, Greenlee J, Hart S, Todt M, Statz B: **Bivalirudin Anticoagulation Dosing Protocol for Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Review.** *J Extra Corpor Technol* 2018, **50**(3):161-166.
24. Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, Maybauer MO: **Argatroban Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review.** *J Intensive Care Med* 2022, **37**(4):459-471.
25. Rajsic S, Trembl B, Jadzic D, Breitkopf R, Oberleitner C, Bachler M, Bosch J, Bukumiric Z: **aPTT-guided anticoagulation monitoring during ECMO support: A systematic review and meta-analysis.** *J Crit Care* 2023, **77**:154332.
26. Ranucci M, Cotza M, Isgro G, Carboni G, Ballotta A, Baryshnikova E, Surgical Clinical Outcome RG: **Anti-Factor Xa-Based Anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation: Potential Problems and Possible Solutions.** *Semin Thromb Hemost* 2020, **46**(4):419-427.
27. Dornia C, Philipp A, Bauer S, Stroszczyński C, Schreyer AG, Müller T, Koehl GE, Lehle K: **D-dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation.** *Artif Organs* 2015, **39**(9):782-787.
28. Yin EB, Bracey AW, Chatterjee S: **Thromboelastography versus thromboelastometry for unfractionated heparin monitoring in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation.** *Perfusion* 2025, **40**(1):235-242.
29. Kanji R, Vandenbriele C, Arachchillage DRJ, Price S, Gorog DA: **Optimal Tests to Minimise Bleeding and Ischaemic Complications in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation.** *Thromb Haemost* 2022, **122**(4):480-491.
30. Cortesi V, Raffaelli G, Amelio GS, Amodeo I, Gulden S, Manzoni F, Cervellini G, Tomaselli A, Colombo M, Araimo G *et al*: **Hemostasis in neonatal ECMO.** *Front Pediatr* 2022, **10**:988681.
31. Roberts TR, Garren MRS, Handa H, Batchinsky AI: **Toward an artificial endothelium: Development of blood-compatible surfaces for extracorporeal life support.** *J Trauma Acute Care Surg* 2020, **89**(2S Suppl 2):S59-S68.
32. Winnersbach P, Hosseini A, Breuer T, Fechter T, Jakob F, Schwaneberg U, Rossaint R, Bleilevens C, Singh S: **Endogenous Nitric Oxide-Releasing Microgel Coating Prevents Clot Formation on Oxygenator Fibers Exposed to In Vitro Blood Flow.** *Membranes (Basel)* 2022, **12**(1).
33. Fuchs G, Berg N, Eriksson A, Prahll Wittberg L: **Detection of Thrombosis in the Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit by Infrasonography: Proof of Concept.** *Artif Organs* 2017, **41**(6):573-579.
34. Fujiwara T, Sakota D, Ohuchi K, Endo S, Tahara T, Murashige T, Kosaka R, Oi K, Mizuno T, Maruyama O *et al*: **Optical Dynamic Analysis of Thrombus Inside a Centrifugal Blood Pump During Extracorporeal Mechanical Circulatory Support in a Porcine Model.** *Artif Organs* 2017, **41**(10):893-903.
35. Vandenbriele C, Vanassche T, Price S: **Why we need safer anticoagulant strategies for patients on short-term percutaneous mechanical circulatory support.** *Intensive Care Med* 2020, **46**(4):771-774.
36. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Müller G, Hekimian G, Brechot N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J *et al*: **Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults.** *Intensive Care Med* 2013, **39**(5):838-846.
37. Ficial B, Vasques F, Zhang J, Whebell S, Slattery M, Lamas T, Daly K, Agnew N, Camporota L: **Physiological Basis of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Respiratory Failure.** *Membranes (Basel)* 2021, **11**(3).

38. Lequier L, Horton SB, McMullan DM, Bartlett RH: **Extracorporeal membrane oxygenation circuitry**. *Pediatr Crit Care Med* 2013, **14**(5 Suppl 1):S7-12.
39. Martucci G, Grasselli G, Tanaka K, Tuzzolino F, Panarello G, Schmidt M, Bellani G, Arcadipane A: **Hemoglobin trigger and approach to red blood cell transfusions during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: the international TRAIN-ECMO survey**. *Perfusion* 2019, **34**(1_suppl):39-48.
40. Blet A, McNeil JB, Josse J, Cholley B, Cinotti R, Cotter G, Dauvergne A, Davison B, Duarte K, Duranteau J *et al*: **Association between in-ICU red blood cells transfusion and 1-year mortality in ICU survivors**. *Crit Care* 2022, **26**(1):307.
41. Xiao H, Song W, Ai H, Zhang J, Lu J, Zhang D, Zhou Z, Xu P: **Correlation between mortality and blood transfusion in patients with major surgery initially admitted to intensive care unit: a retrospective analysis**. *BMC Anesthesiol* 2023, **23**(1):298.
42. Martucci G, Schmidt M, Agerstrand C, Tabatabai A, Tuzzolino F, Giani M, Ramanan R, Grasselli G, Schellongowski P, Riera J *et al*: **Transfusion practice in patients receiving VV ECMO (PROTECMO): a prospective, multicentre, observational study**. *Lancet Respir Med* 2023, **11**(3):245-255.
43. Ramanathan K, Peek G, Martucci G, Al Foudri H, Nair P, Kattan J, Thiagarajan R, Fan BE, Agerstrand C, MacLaren G *et al*: **Blood Transfusion During Extracorporeal Membrane Oxygenation: An ELSO Position Statement**. *ASAIO J* 2024, **70**(9):719-720.
44. Zakhary B, Vercaemst L, Mason P, Lorusso R, Brodie D: **How I manage drainage insufficiency on extracorporeal membrane oxygenation**. *Crit Care* 2020, **24**(1):151.
45. Palmer O, Palmer K, Hultman J, Broman M: **Cannula Design and Recirculation During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation**. *ASAIO J* 2016, **62**(6):737-742.
46. Parker LP, Svensson Marcial A, Brismar TB, Broman LM, Prahl Wittberg L: **Hemodynamic and recirculation performance of dual lumen cannulas for venovenous extracorporeal membrane oxygenation**. *Sci Rep* 2023, **13**(1):7472.
47. Neidlin M, Amiri A, Hugenroth K, Steinseifer U: **Investigations of Differential Hypoxemia During Venoarterial Membrane Oxygenation with and Without Impella Support**. *Cardiovasc Eng Technol* 2024, **15**(5):623-632.
48. Falk L, Sallisalmi M, Lindholm JA, Lindfors M, Frenckner B, Broome M, Broman LM: **Differential hypoxemia during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation**. *Perfusion* 2019, **34**(1_suppl):22-29.
49. Falk L, Hultman J, Broman LM: **Differential hypoxemia and the clinical significance of venous drainage position during extracorporeal membrane oxygenation**. *Perfusion* 2023, **38**(4):818-825.
50. Roncon-Albuquerque R, Jr., Ferreira-Coimbra J, Vilares-Morgado R, Figueiredo P, Paiva JA: **PaO₂/FiO₂ Deterioration During Stable Extracorporeal Membrane Oxygenation Associates With Protracted Recovery and Increased Mortality in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome**. *Ann Thorac Surg* 2016, **102**(6):1878-1885.
51. Bunge JJH, Diaby S, Valle AL, Bakker J, Gommers D, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS, Reis Miranda D: **Safety and efficacy of beta-blockers to improve oxygenation in patients on veno-venous ECMO**. *J Crit Care* 2019, **53**:248-252.
52. Staudacher DL, Wengenmayer T, Schmidt M: **Beta-blockers in refractory hypoxemia on venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a double-edged sword**. *Crit Care* 2023, **27**(1):360.
53. Su Y, Liu K, Zheng JL, Li X, Zhu DM, Zhang Y, Zhang YJ, Wang CS, Shi TT, Luo Z *et al*: **Hemodynamic monitoring in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation**. *Ann Transl Med* 2020, **8**(12):792.
54. Karagiannidis C, Hesselmann F, Fan E: **Physiological and Technical Considerations of Extracorporeal CO₂ Removal**. *Crit Care* 2019, **23**(1):75.
55. Le Guennec L, Cholet C, Huang F, Schmidt M, Brechot N, Hekimian G, Besset S, Lebreton G, Nieszkowska A, Leprince P *et al*: **Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation**. *Ann Intensive Care* 2018, **8**(1):129.

56. Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E: **The Early Change in Pa(CO₂) after Extracorporeal Membrane Oxygenation Initiation Is Associated with Neurological Complications.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **201**(12):1525-1535.
57. Asija R, Fried JA, Siddall EC, Mullin DA, Agerstrand CL, Brodie D, Sonett JR, Lemaitre PH, Abrams D: **How I manage differential gas exchange in peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.** *Crit Care* 2023, **27**(1):408.
58. Badulak J, Abrams D, Luks AM, Zakhary B, Conrad SA, Bartlett R, MacLaren G, Vercaemst L, Lorusso R, Broman LM *et al*: **Position paper on the physiology and nomenclature of dual circulation during venoarterial ECMO in adults.** *Intensive Care Med* 2024, **50**(12):1994-2004.
59. Rosenberg A, Thakuria L, Vandenbriele C: **Relatively Increased CO₂ Delivered to the Brain From the Descending Aorta Leading to an Elevated Respiratory Rate Causing Differential Hypocapnia (RIDDLER or East-West Syndrome): New Pitfalls in Awake Peripheral V-A ECMO.** *Circulation* 2025, **151**(4):289-291.
60. Rupprecht L, Lunz D, Philipp A, Lubnow M, Schmid C: **Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation.** *Heart Lung Vessel* 2015, **7**(4):320-326.
61. Yu Y, Fang X, Xu Z, Li T, Yan J: **To identify Harlequin syndrome in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation using radial near-infrared spectroscopy.** *Crit Care* 2024, **28**(1):16.
62. Pasrija C, Kon ZN, Mazzeffi MA, Zhang J, Wu ZJ, Tran D, Bittle GJ, Ghoreishi M, Miller TR, Alkhatib H *et al*: **Spinal Cord Infarction With Prolonged Femoral Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2023, **37**(5):758-766.
63. Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, Paden M, Brodie D, Anders M, Hoskote A, Ramanathan K, Hyslop R, Fanning JJ *et al*: **Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors.** *ASAIO J* 2024, **70**(2):131-143.
64. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N *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):1351-1363.
65. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B *et al*: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.** *N Engl J Med* 2018, **378**(21):1965-1975.
66. Tran A, Fernando SM, Rochweg B, Barbaro RP, Hodgson CL, Munshi L, MacLaren G, Ramanathan K, Hough CL, Brochard LJ *et al*: **Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Respir Med* 2023, **11**(3):235-244.
67. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, Bellani G, Brower RG, Burry L, Chen JT *et al*: **An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.** *Am J Respir Crit Care Med* 2024, **209**(1):24-36.
68. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, Arabi YM, Baroncelli F, Beitler JR, Bellani G *et al*: **ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies.** *Intensive Care Med* 2023, **49**(7):727-759.
69. Riera J, Roncon-Albuquerque R, Jr., Fuset MP, Alcantara S, Blanco-Schweizer P, Group ES: **Increased mortality in patients with COVID-19 receiving extracorporeal respiratory support during the second wave of the pandemic.** *Intensive Care Med* 2021, **47**(12):1490-1493.
70. Henry BM, Lippi G: **Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports.** *J Crit Care* 2020, **58**:27-28.
71. Namendys-Silva SA: **ECMO for ARDS due to COVID-19.** *Heart Lung* 2020, **49**(4):348-349.
72. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation support**

- in **COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry**. *Lancet* 2020, **396**(10257):1071-1078.
73. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, Baron E, Beurton A, Chommeloux J, Meng P *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study**. *Lancet Respir Med* 2020, **8**(11):1121-1131.
 74. Riera J, Alcantara S, Bonilla C, Fortuna P, Blandino Ortiz A, Vaz A, Albacete C, Millan P, Ricart P, Boado MV *et al*: **Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support**. *Eur Respir J* 2022, **59**(2).
 75. Schmidt M, Hajage D, Landoll M, Pequignot B, Langouet E, Amalric M, Mekontso-Dessap A, Chiscano-Camon L, Surman K, Finnerty D *et al*: **Comparative outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 delivered in experienced European centres during successive SARS-CoV-2 variant outbreaks (ECMO-SURGES): an international, multicentre, retrospective cohort study**. *Lancet Respir Med* 2023, **11**(2):163-175.
 76. Schmidt M, Langouet E, Hajage D, James SA, Chommeloux J, Brechot N, Barhoum P, Lefevre L, Troger A, de Chambrun MP *et al*: **Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation support for severe COVID-19 ARDS in Sorbonne hospitals, Paris**. *Crit Care* 2021, **25**(1):355.
 77. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A *et al*: **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19**. *N Engl J Med* 2021, **384**(8):693-704.
 78. Ling RR, Ramanathan K, Sim JJL, Wong SN, Chen Y, Amin F, Fernando SM, Rochweg B, Fan E, Barbaro RP *et al*: **Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis**. *Crit Care* 2022, **26**(1):147.
 79. Swol J, Shekar K, Protti A, Tukacs M, Broman LM, Barrett NA, Mueller T, Peek GJ, Buscher H: **Extubate Before Venovenous Extracorporeal Membranous Oxygenation Decannulation or Decannulate While Remaining on the Ventilator? The EuroELSO 2019 Weaning Survey**. *ASAIO J* 2021, **67**(4):e86-e89.
 80. Langer T, Santini A, Bottino N, Crotti S, Batchinsky AI, Pesenti A, Gattinoni L: **"Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering**. *Crit Care* 2016, **20**(1):150.
 81. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A: **Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome**. *Ann Intensive Care* 2017, **7**(1):51.
 82. Seeliger B, Doeblner M, Hofmaenner DA, Wendel-Garcia PD, Schuepbach RA, Schmidt JJ, Welte T, Hoeper MM, Gillmann HJ, Kuehn C *et al*: **Intracranial Hemorrhages on Extracorporeal Membrane Oxygenation: Differences Between COVID-19 and Other Viral Acute Respiratory Distress Syndrome**. *Crit Care Med* 2022, **50**(6):e526-e538.
 83. Hoeper MM, Wiesner O, Hadem J, Wahl O, Suhling H, Duesberg C, Sommer W, Warnecke G, Greer M, Boenisch O *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome**. *Intensive Care Med* 2013, **39**(11):2056-2057.
 84. Agerstrand C, Abrams D, Bacchetta M, Brodie D: **Endotracheal extubation in patients with respiratory failure receiving venovenous ECMO**. In.: Extracorporeal Life Support Organization (ELSO); 2015.
 85. Broman LM, Malfertheiner MV, Montisci A, Pappalardo F: **Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it**. *J Thorac Dis* 2018, **10**(Suppl 5):S692-S697.
 86. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kuhn C *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation**. *Am J Transplant* 2010, **10**(9):2173-2178.
 87. Crotti S, Bottino N, Ruggeri GM, Spinelli E, Tubiolo D, Lissoni A, Protti A, Gattinoni L: **Spontaneous Breathing during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Failure**. *Anesthesiology* 2017, **126**(4):678-687.

88. Roncon-Albuquerque R, Jr., Gaião S, Vasques-Novoa F, Basilio C, Ferreira AR, Touceda-Bravo A, Pimentel R, Vaz A, Silva S, Castro G *et al*: **Standardized approach for extubation during extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study.** *Ann Intensive Care* 2023, **13**(1):86.
89. Roncon-Albuquerque R, Jr., Carona G, Neves A, Miranda F, Castelo-Branco S, Oliveira T, Paiva JA: **Venovenous extracorporeal CO₂ removal for early extubation in COPD exacerbations requiring invasive mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2014, **40**(12):1969-1970.
90. Abrams D, Roncon-Albuquerque R, Jr., Brodie D: **What's new in extracorporeal carbon dioxide removal for COPD?** *Intensive Care Med* 2015, **41**(5):906-908.
91. Roncon-Albuquerque R, Jr., Brodie D: **Extracorporeal CO₂ removal in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a work in progress.** *Crit Care Med* 2015, **43**(3):e102-103.
92. Chung LP, Winship P, Phung S, Lake F, Waterer G: **Five-year outcome in COPD patients after their first episode of acute exacerbation treated with non-invasive ventilation.** *Respirology* 2010, **15**(7):1084-1091.
93. Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, Agerstrand CL, Thomashow BM, Bacchetta M, Brodie D: **Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** *Ann Am Thorac Soc* 2013, **10**(4):307-314.
94. Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F, Becker H, Randerath WJ, Stieglitz S, Hagmeyer L *et al*: **A novel extracorporeal CO₂ removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD.** *Chest* 2013, **143**(3):678-686.
95. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P, Dell'Amore A, Urbino R, Mascia L, Evangelista A *et al*: **Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control.** *Crit Care Med* 2015, **43**(1):120-127.
96. Yu TZ, Tatum RT, Saxena A, Ahmad D, Yost CC, Maynes EJ, O'Malley TJ, Massey HT, Swol J, Whitson BA *et al*: **Utilization and outcomes of extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂ R): Systematic review and meta-analysis of arterio-venous and venovenous ECCO₂ R approaches.** *Artif Organs* 2022, **46**(5):763-774.
97. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, Lehmann R, Eitel I, Graf T, Seidler T *et al*: **Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock.** *N Engl J Med* 2023, **389**(14):1286-1297.
98. Banning AS, Sabate M, Orban M, Gracey J, Lopez-Sobrinho T, Massberg S, Kastrati A, Bogaerts K, Adriaenssens T, Berry C *et al*: **Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation or standard care in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the multicentre, randomised EURO SHOCK trial.** *EuroIntervention* 2023, **19**(6):482-492.
99. Thiele H, Moller JE, Henriques JPS, Bogerd M, Seyfarth M, Burkhoff D, Ostadal P, Rokyta R, Belohlavek J, Massberg S *et al*: **Temporary mechanical circulatory support in infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials with 6-month follow-up.** *Lancet* 2024, **404**(10457):1019-1028.
100. Lusebrink E, Binzenhofer L, Hering D, Villegas Sierra L, Schrage B, Scherer C, Speidl WS, Uribarri A, Sabate M, Noc M *et al*: **Scrutinizing the Role of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Has Clinical Practice Outpaced the Evidence?** *Circulation* 2024, **149**(13):1033-1052.
101. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N *et al*: **Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions.** *Nat Rev Cardiol* 2021, **18**(3):169-193.
102. Cooper LT, Jr.: **Myocarditis.** *N Engl J Med* 2009, **360**(15):1526-1538.
103. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O *et al*: **Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Circulation* 2020, **141**(6):e69-e92.

104. Nunez JI, Grandin EW, Reyes-Castro T, Sabe M, Quintero P, Motiwala S, Fleming LM, Sriwattanakomen R, Ho JE, Kennedy K *et al*: **Outcomes With Peripheral Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Suspected Acute Myocarditis: 10-Year Experience From the Extracorporeal Life Support Organization Registry.** *Circ Heart Fail* 2023, **16**(7):e010152.
105. Seferovic PM, Tsutsui H, McNamara DM, Ristic AD, Basso C, Bozkurt B, Cooper LT, Jr., Filippatos G, Ide T, Inomata T *et al*: **Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy.** *Eur J Heart Fail* 2021, **23**(6):854-871.
106. Kondo T, Okumura T, Shibata N, Imaizumi T, Dohi K, Izawa H, Ohte N, Amano T, Murohara T: **Differences in Prognosis and Cardiac Function According to Required Percutaneous Mechanical Circulatory Support and Histological Findings in Patients With Fulminant Myocarditis: Insights From the CHANGE PUMP 2 Study.** *J Am Heart Assoc* 2022, **11**(4):e023719.
107. Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, Barili F, Di Mauro M, Orlando P, Botta L, Milazzo F, Actis Dato G, Casabona R *et al*: **Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Fulminant Myocarditis in Adult Patients: A 5-Year Multi-Institutional Experience.** *Ann Thorac Surg* 2016, **101**(3):919-926.
108. Huang F, Ammirati E, Ponnaiah M, Montero S, Raimbault V, Abrams D, Lebreton G, Pellegrino V, Ihle J, Bottiroli M *et al*: **Fulminant myocarditis proven by early biopsy and outcomes.** *Eur Heart J* 2023, **44**(48):5110-5124.
109. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C *et al*: **2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.** *Eur Heart J* 2022, **43**(40):3997-4126.
110. Baldi E, Conte G, Zeppenfeld K, Lenarczyk R, Guerra JM, Farkowski MM, de Asmundis C, Boveda S: **Contemporary management of ventricular electrical storm in Europe: results of a European Heart Rhythm Association Survey.** *Europace* 2023, **25**(4):1277-1283.
111. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD: **Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest.** *Circ Heart Fail* 2018, **11**(9):e004905.
112. Baudry G, Sonnevile R, Waintraub X, Lebreton G, Deguillard C, Mertens E, Bouadma L, Demondion P, Brechot N, Luyt CE *et al*: **Extracorporeal Membrane Oxygenation to Support Life-Threatening Drug-Refractory Electrical Storm.** *Crit Care Med* 2020, **48**(10):e856-e863.
113. Liu B, Xie B, Chen X, Zhu K, Wang CM, Guo SH: **A successful case of electrical storm rescue after acute myocardial infarction.** *BMC Cardiovasc Disord* 2022, **22**(1):537.
114. Jentzer JC, Noseworthy PA, Kashou AH, May AM, Chrispin J, Kabra R, Arps K, Blumer V, Tisdale JE, Solomon MA *et al*: **Multidisciplinary Critical Care Management of Electrical Storm: JACC State-of-the-Art Review.** *J Am Coll Cardiol* 2023, **81**(22):2189-2206.
115. Takai C, Misumi K, Kaito D, Nishida H, Yoshii M, Yamada S, Kobayashi T, Koinuma T, Kadoya T, Kimura T *et al*: **Lacosamide Intoxication-induced Wide QRS Tachycardia Successfully Treated with Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation.** *Intern Med* 2023, **62**(8):1185-1189.
116. Rodriguez AP, Badiye A, Lambrakos LK, Ghodsizad A, Myerburg RJ, Goldberger JJ: **Refractory ventricular tachycardia storm associated with severe hypokalemia in Fanconi syndrome.** *HeartRhythm Case Rep* 2019, **5**(7):374-378.
117. White A, Bozso SJ, Moon MC: **Thyrotoxicosis induced cardiomyopathy requiring support with extracorporeal membrane oxygenation.** *J Crit Care* 2018, **45**:140-143.
118. Dusi V, Angelini F, Gravinese C, Frea S, De Ferrari GM: **Electrical storm management in structural heart disease.** *Eur Heart J Suppl* 2023, **25**(Suppl C):C242-C248.
119. Duraes-Campos I, Costa C, Ferreira AR, Basilio C, Torrella P, Neves A, Lebreiro AM, Pestana G, Adao L, Pinheiro-Torres J *et al*: **ECMO for drug-refractory electrical storm without a reversible trigger: a retrospective multicentric observational study.** *ESC Heart Fail* 2024, **11**(4):2129-2137.

120. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, Cassan P, Coovadia A, D'Este K, Finn J *et al*: **Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa)**. *Circulation* 2004, **110**(21):3385-3397.
121. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, Collins G, Zhang L, Kalra R, Kosmopoulos M *et al*: **Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial**. *Lancet* 2020, **396**(10265):1807-1816.
122. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, Horak J, Mrazek V, Kovarnik T, Zemanek D *et al*: **Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA* 2022, **327**(8):737-747.
123. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Otterspoor L, Elzo Kraemer CV, Vlaar APJ, van der Heijden JJ, Scholten E, den Uil C *et al*: **Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest**. *N Engl J Med* 2023, **388**(4):299-309.
124. Wengenmayer T, Tigges E, Staudacher DL: **Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in 2023**. *Intensive Care Med* 2023, **11**(1):74.
125. Perman SM, Elmer J, Maciel CB, Uzendu A, May T, Mumma BE, Bartos JA, Rodriguez AJ, Kurz MC, Panchal AR *et al*: **2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care**. *Circulation* 2024, **149**(5):e254-e273.
126. Dominguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Nunez JR, Cheisson G, Corral E, De Jongh W, Del Rio F, Valero R, Coll E *et al*: **Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme**. *Transpl Int* 2016, **29**(8):842-859.
127. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernandez-Ruiz M, Gonzalez E, Cabrera J, Morales E, Gutierrez E, Hernandez E, Polanco N, Hernandez A *et al*: **Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death**. *Am J Transplant* 2019, **19**(2):434-447.
128. Roncon-Albuquerque R, Jr., Gaião S, Figueiredo P, Principe N, Basilio C, Mergulhao P, Silva S, Honrado T, Cruz F, Pestana M *et al*: **An integrated program of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) assisted cardiopulmonary resuscitation and uncontrolled donation after circulatory determination of death in refractory cardiac arrest**. *Resuscitation* 2018, **133**:88-94.