

Marcelo Park, Eduardo Leite Vieira Costa, Alexandre Toledo Maciel, Adriana Sayuri Hirota, Edzangela Vasconcelos and Luciano Cesar Pontes Azevedo on behalf of Hospital das Clínicas de São Paulo and Hospital Sírio Libanês ECMO group*

Alterações hemodinâmicas, respiratórias e metabólicas agudas após o contato do sangue com o circuito extracorpóreo da ECMO: estudo experimental

Acute hemodynamic, respiratory and metabolic alterations after blood contact with a volume priming and extracorporeal life support circuit: an experimental study

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto hemodinâmico, respiratório e metabólico do contato do sangue suíno com o volume do *priming* e com o circuito extracorpóreo da oxigenação por membrana extracorpórea, antes do início da ventilação e da oxigenação da membrana.

Métodos: Cinco animais foram instrumentados e submetidos a oxigenação por membrana extracorpórea. Os dados foram coletados no basal e 30 minutos depois do início da circulação extracorpórea, ainda sem o fluxo de ventilação da membrana.

Resultados: Depois do início da circulação pela membrana, houve elevação não significativa da resistência vascular pulmonar de 235 (178,303) para 379 (353,508) dyn.seg.(cm⁵)⁻¹ (p=0,065), associada a uma elevação no gradiente alveolar arterial de oxigênio de 235 (178,303)

para 379 (353,508) mmHg (p=0,063). Foi observada também uma queda no trabalho sistólico do ventrículo esquerdo de 102 (94,105) para 78 (71,87) (mL.mmHg)/batimento (p=0,064), em paralelo a uma redução do débito cardíaco de 7,2 (6,8-7,6) para 5,9 (5,8-6,3) L/min (p=0,188). O trabalho sistólico do ventrículo direito foi contrabalanceado entre o aumento da resistência vascular pulmonar e a queda do débito cardíaco, mantendo-se estável.

Conclusões: O modelo é seguro e factível. O contato do sangue dos animais com o *priming* e o circuito extracorpóreo resultou em alterações sistêmicas e metabólicas não significativas.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Respiração artificial; Oxigenação por membrana extracorpórea; Insuficiência de múltiplos órgãos; Suínos

INTRODUÇÃO

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO, do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*) tem sido utilizada para dar suporte a pacientes com grave insuficiência respiratória e/ou cardiovascular.⁽¹⁾ Apesar do aumento da experiência clínica e do sucesso com esse método,⁽²⁻⁵⁾ existem atualmente poucos relatos na literatura sobre a fisiologia e as alterações agudas em pacientes em uso de ECMO.⁽⁶⁾

Em estudos realizados em animais, o uso de ECMO com polipropileno se associa com elevação aguda das interleucinas plasmáticas e com edema intersticial e pulmonar.⁽⁷⁾ Coerentemente, disfunção de barreira intestinal associada ao uso de membranas de polipropileno para ECMO pode contribuir de forma importante para a inflamação sistêmica relacionada à ECMO.⁽⁸⁾ Em seres humanos, o suporte respiratório utilizando membranas de polimetilpenteno também se associam a novos infiltrados radiográficos pulmonares de início precoce, um fenômeno conhecido como *white-out*.⁽⁹⁾ Em um modelo simulado, o desen-

Estudo realizado no Instituto de Ensino e Educação do Hospital Sírio Libanês - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Os autores receberam uma doação dos sistemas de PLS de Maquet Cardiopulmonary do Brasil, para realizar o estudo experimental e suporte aos pacientes.

Submetido em 30 de março de 2012
Aceito em 15 de junho de 2012

Autor correspondente:

Marcelo Park
Rua Francisco Preto, 46
CEP: 05623-010 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: mpark@uol.com.br

volvimento de circuitos extracorpóreos com revestimento bioativo e biopassivo reduziu a ativação de vias inflamatórias e de coagulação.⁽¹⁰⁾

O uso rotineiro de *priming* com sais de cálcio pode prevenir hipocalcemia grave em neonatos;⁽¹¹⁾ no entanto, os efeitos do *priming* com solução fisiológica não foram caracterizados. Assim, o objetivo desse estudo foi descrever, em modelo animais, os efeitos agudos hemodinâmicos, respiratórios e metabólicos do contato do sangue com o circuito extracorpóreo e do *priming* com solução fisiológica.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ensino e Educação do Hospital Sírio Libanês, sendo realizado em conformidade com as diretrizes do *National Institutes of Health* (NIH) para uso de animais de experimentação. A instrumentação e a preparação cirúrgica foram realizadas como previamente descrito.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Instrumentação e preparação cirúrgica

A temperatura ambiente foi regulada para 24°C. Cinco fêmeas de porco doméstico Agrocetes (80±3 kg) foram anestesiadas com tionembutal (10 mg/kg, Tiopental, Abbott, Brasil) e brometo de pancurônio (0,1 mg/kg, Pavulon, Akzo Nobel, Brasil) e conectadas a um ventilador mecânico (Evita XL Dräger, Luebeck, Alemanha) com os seguintes parâmetros: volume corrente 8 mL/kg; pressão positiva expiratória final (PEEP) 5 cmH₂O; fração inspirada de oxigênio (FiO₂) inicialmente estabelecida em 100% e subsequentemente ajustada para manter a saturação arterial entre 94 e 96%; e frequência respiratória titulada para manter pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂) entre 35 e 45 mmHg ou CO₂ corrente final (NICO, Dixtal Biomedica Ind. Com., São Paulo, Brasil) entre 30 e 40 mmHg. Foram monitorados o eletrocardiograma, a frequência cardíaca (FC), a saturação de oxigênio e as pressões dos animais utilizando monitor multiparamétrico (Infinity Delta XL, Dräger, Luebeck, Alemanha). A anestesia foi mantida durante o estudo com midazolam (1-5 mg.kg⁻¹.h⁻¹) e fentanil (5-10 mcg.kg⁻¹.h⁻¹, Fentanyl; Janssen-Cilag, Brasil), e o relaxamento muscular foi mantido com brometo de pancurônio (0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹). A profundidade adequada da anestesia durante o período cirúrgico foi avaliada pela manutenção das variáveis fisiológicas (FC e pressão arterial) e pela ausência de reflexos (córneo e resposta de flexão dos membros traseiros), assim como pela ausência de resposta aos estímulos durante a manipulação. Foram administrados doses suplementares em bolo de 3 a 5 mcg/kg de fentanil e 0,1-0,5 mg/kg de midazolam, conforme necessário.

A veia jugular externa esquerda foi canulada (guiado por ultrassonografia) para introduzir um cateter na artéria pulmonar, e a veia jugular externa direita foi canulada para introduzir uma cânula de devolução de ECMO de 25 cm (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA). A veia femoral direita foi puncionada para inserção de uma cânula de drenagem de ECMO de 55 cm (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA), que foi posicionada junto ao átrio direito, com ajuda de visualização ultrassonográfica trans-hepática. Apenas os fios-guia foram mantidos no local após as primeiras medidas basais, durante o período de estabilização, sendo, então, substituídos pelas cânulas. Após a inserção dos fios-guia, foi iniciada uma infusão de 1.000 UI de heparina por hora. Foram instalados um cateter venoso central e um cateter de monitoramento invasivo de pressão arterial, na veia femoral esquerda e na artéria femoral esquerda, respectivamente.

Por meio de laparotomia mediana, foi realizada cistostomia, e inserido um cateter vesical. Durante as intervenções cirúrgicas, foi realizada infusão contínua de 15 mL.kg⁻¹.h⁻¹ de Ringer lactato, sendo administrados bolos de 250 mL para manter uma pressão arterial sistêmica média (PAm) de 65 mmHg ou mais, pressão venosa central (PVC) de 8 mmHg ou mais, e saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) acima de 65% até o fim da instrumentação.

Estabilização e suporte dos animais

Após o final da instrumentação, permitiu-se estabilização dos animais por 1 hora. No início do período de estabilização, foi iniciada a infusão de 3 mL.kg⁻¹.h⁻¹ de Ringer lactato, que foi mantida durante toda a experimentação.

Quando os animais se mostravam hipotensos (PAm<65 mmHg), era infundido um bolo de 500 mL de Ringer lactato. Se a PAm não fosse aumentada acima de 65 mmHg após o bolo, era iniciada uma infusão de noradrenalina 0,1 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ (Norepine, Opem Pharmaceuticals, São Paulo, Brasil) e titulada até obtenção de uma PAm≥65 e <80 mmHg.

Priming, início e manutenção da ECMO

O sistema de ECMO (Permanent Life Support System - PLS, Jostra - Quadrox D, Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen, Alemanha) foi preenchido com solução fisiológica a 37°C e conectado à bomba centrífuga (Rotaflow, Jostra, Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen, Alemanha). Com o circuito preenchido, foram injetadas 1.000 UI de heparina no líquido circulante.

O sistema PLS utiliza uma membrana de polimetilpen-teno; os tubos são revestidos com um sistema bioativo e

biopassivo (Bioline, Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen, Alemanha).⁽¹⁰⁾ Dois acessos foram conectados aos acessos pré- e pós-membrana para permitir a medida das pressões e a coleta de amostras de sangue. Foram conectadas linhas de pressão aos acessos no tubo de drenagem (antes da bomba centrífuga), antes e após a membrana de ECMO. Foram realizadas medidas de pressão em tempo real, utilizando um monitor multiparamétrico (Dx 2020, Dixtal Biomedical Ind. Com, São Paulo, Brasil).

Após as medidas basais, foi iniciada a circulação extracorpórea com fluxo de sangue de 1,5 L/minuto e com o fluxo de gás (*sweeper*) desligado. Após um período de estabilização de 30 minutos, foi realizada uma segunda medida basal com fluxo de sangue, porém sem fluxo de gás, através da membrana, isto é, sem troca gasosa, com o objetivo de avaliar os efeitos isolados do contato do sangue com o circuito de ECMO.

Procedimentos do estudo

Foram coletados os seguintes dados: FC; PAm; PV; pressão arterial pulmonar média (PAPm); pressão arterial pulmonar de oclusão (PAPO); débito cardíaco (DC); temperatura central; saturação periférica de oxigênio; CO₂ corrente final (EtCO₂) e SvO₂; PEEP; FiO₂; auto-PEEP medido com 4 segundos de pausa expiratória; pressão de platô com 2 segundos de pausa estática inspiratória; e pressão de pico. Foram coletadas amostras de sangue das artérias pulmonar e femoral, e analisadas em equipamento padrão ABL 600 radiometer (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca). As amostras da artéria femoral foram utilizadas nas análises bioquímicas.

Cálculos

Os cálculos foram realizados utilizando fórmulas padrão.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Complacência respiratória estática (mL/mmHg): $C_{st} = \text{volume corrente}/(\text{pressão de platô} - \text{PEEP})$; complacência respiratória dinâmica (mL/mmHg): $C_{dyn} = \text{volume corrente}/(\text{pressão de pico} - \text{PEEP})$; resistência das vias aéreas (mmHg.L-1.s-1): $Raw = (\text{pressão pico} - \text{pressão de platô})/\text{fluxo aéreo inspiratório}$; gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (mmHg): $D(A-a)O_2 = [FIO_2 \cdot 643 - (PaCO_2 / 0,8) - PaO_2]$; resistência vascular sistêmica (dyn.seg.cm-5): $SVR = (ABPm - CVP) \cdot 80/\text{débito cardíaco}$; resistência vascular pulmonar (dyn.seg.cm-5): $PVR = (PAPm - PAOP) \cdot 80/\text{débito cardíaco}$; trabalho ventricular direito sistólico (mL.mmHg/bat.): $RVS_{VD} = (PAPm - PAOP) \cdot \text{volume sistólico} \cdot 0,0136$; trabalho ventricular esquerdo sistólico (mL.mmHg/bat.): $RVS_{VE} = (ABPm - CVP) \cdot \text{volume sistólico} \cdot 0,0136$; excesso de base padrão (mEq/L): $SBE = 0,9287 \cdot (HCO_3^- - 24,4 + 14,83 \cdot (pH - 7,4))$

Análise estatística

Os dados foram predominantemente não paramétricos, conforme avaliados pelo modelo de Shapiro-Wilk (*goodness-of-fit*). Consequentemente, os dados são apresentados como medianas com 25º e 75º percentis. Os dados pareados foram analisados com o teste de Wilcoxon. Foram utilizados os sistemas *R Free Source Statistical Package* e *Comprehensive-R Archive Network (CRAN)* para realizar todas as análises estatísticas.⁽¹⁷⁾

RESULTADOS

A tabela 1 e a figura 1 mostram as consequências hemodinâmicas, respiratórias e metabólicas do *priming* e contato com ECMO de membrana. Apesar da ausência de significância estatística, é interessante observar a elevação da PAPm, resultando em uma maior resistência vascular pulmonar, além de um DC mais baixo e um índice mais baixo de trabalho ventricular esquerdo sistólico. É também interessante observar a tendência

Tabela 1 - Dados hemodinâmicos, respiratórios e metabólicos dos animais antes e após 30 minutos de oxigenação por membrana extracorpórea, começando sem fluxo de varredura

	Pré-ECMO	Pós-ECMO	Diferença [#]	Valor de p*
Hemodinâmicos				
Frequência cardíaca (bats./min)		130 (129,135)	2 (-6,14)	0,625
PA _m (mmHg)	145 (132,153)	140 (123,146)	-9 (-15,-5)	0,136
PVC (mmHg)	7 (4,9)	7 (5,8)	0 (0,1)	0,774
POAP (mmHg)	10 (9,16)	13 (10,13)	2 (1,3)	0,438
RVS _W (mL.mmHg/beat)	22 (20,24)	27 (19,29)	9,1 (-4,9,9,8)	0,816
RVS (dy .seg. (cm5)-1)	1505 (1344,1754)	1765 (1310,1871)	369 (-150,473)	0,313
Respiratórias				
PaO ₂ (mmHg)	99 (92,103)	82 (64,94)	-11 (-18,0)	0,201
Sat O ₂ (%)	97 (95,97)	94 (88,96)	-3 (-6,-0)	0,188
PaCO ₂ (mmHg)	38 (37,39)	39 (32,40)	-0,5 (-1,2,0,7)	0,814
FiO ₂	0,3 (0,3,0,3)	0,3 (0,3,0,4)	0,0 (0,0,0,1)	0,371
Freq. Respir. (mov./min)	18 (14,30)	20 (18,30)	0 (0,0)	1,000
D(A-a)O ₂ (mmHg)	235 (178,303)	379 (353,508)	201(37,205)	0,063
Proporção P/F	340 (331,368)	286 (204,370)	-54 (-127,0)	0,201
P _{pico} (cm H ₂ O)	30 (28,30)	31(28,39)	1 (0,8)	0,269
P _{platô} (cm H ₂ O)	22 (18,24)	22 (17,30)	-1 (-2,0)	0,584
PEEP (cm H ₂ O)	5 (5,5)	5 (5,5)	0 (0,0)	1,000
R _{va} (mmHg/L/seg)	17 (13,19)	12 (12,17)	-1 (-2,0)	0,584
C _{est} (mL/mmHg)	38 (33,49)	33 (15,43)	-4 (-8,9)	0,715
C _{dn} (mL/mmHg)	26 (24,26)	22 (18,26)	-1 (-6,0)	0,361

Continua...

Tabela 1 - Continuação

	Pré-ECMO	Pós-ECMO	Diferença#	Valor de p*
Metabólicas				
Temperatura central (°C)	38,2 (37,8,38,7)	37,5 (37,2,38,1)	-0,6 (-0,6,-0,2)	0,058
pH	7,49 (7,47,7,52)	7,48 (7,45,7,54)	-0,014 (-0,038,-0,014)	0,588
SBE (mEq/L)	4,1 (3,8,5,8)	3,2 (3,2,5,7)	-1,9 (-2,1,-0,6)	0,188
Lactato (mEq/L)	1,8 (1,0,1,9)	1,6 (1,3,2,1)	-0,2 (-0,7,0,4)	0,814
Na (mEq/L)	138 (138,140)	139 (138,141)	1 (-1,1)	0,766
K (mEq/L)	3,6 (3,5,3,6)	3,6 (3,6,3,6)	0 (-0,1,0,0)	1,000
Ca (mEq/L)	1,34 (1,32,1,36)	1,34 (1,30,1,39)	0,03 (-0,02,0,03)	0,787
Cl (mEq/L)	102 (101,104)	104 (103,105)	2 (1,2)	0,057
Hemoglobina (g/dL)	11,8 (11,3,13,2)	11,2 (10,7,12,0)	-0,9 (-1,1,-0,1)	0,188
Glicose (mg/dL)	121 (111,129)	119 (105,133)	-6 (-12,-2)	0,187

ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; PAm - pressão arterial média; PVC - pressão venosa central; POAP - pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVSW - trabalho sistólico de ventrículo direito; RVS - resistência vascular sistêmica; PaO₂ - pressão arterial de oxigênio; SatO₂ - saturação arterial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; Freq. Respir. - frequência respiratória; D(A-a)O₂ - gradiente alvéolo arterial de oxigênio; proporção P/F; P_{pico} - pressão de pico; P_{platô} - pressão de platô; PEEP - pressão positiva expiratória final; R_{rs} - resistência das vias aéreas; C_{est} - complacência respiratória estática; C_{din} - complacência respiratória dinâmica; SBE - *standard base excess*. # Diferença = Pós-ECMO - Pré-ECMO; * valor de p para a comparação entre antes e após ECMO.

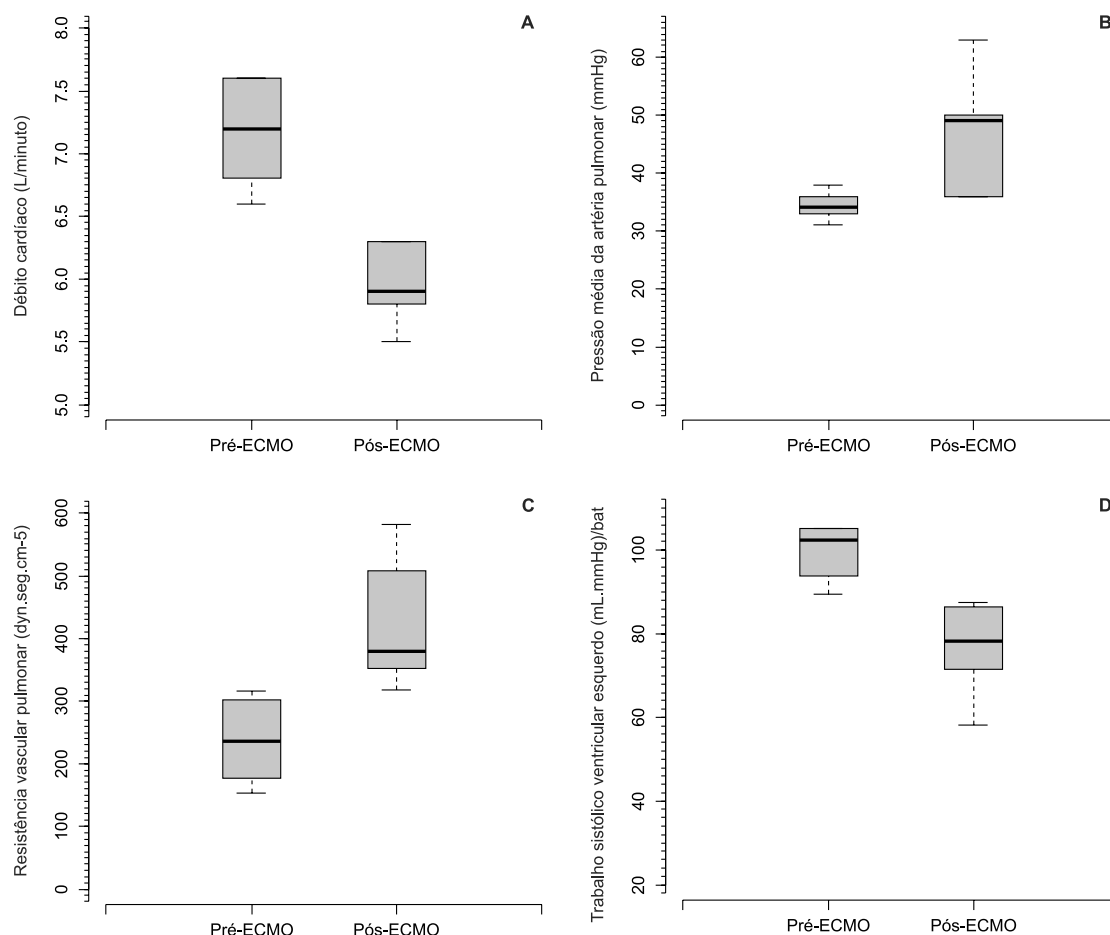


Figura 1 - Variáveis hemodinâmicas antes e após circulação extracorpórea sem início do fluxo de varredura. O Painel A mostra o débito cardíaco ($p=0,188$); o Painel B mostra a pressão da artéria pulmonar ($p=0,279$); o Painel C mostra a resistência vascular pulmonar ($p=0,065$) e o Painel D mostra o trabalho ventricular sistólico esquerdo ($p=0,064$). ECMO - oxigenação de membrana extracorpórea. Foi utilizado o teste U de Wilcoxon para as comparações pré e pós.

à elevação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. Houve tendências à redução da temperatura central e elevação do cloreto.

DISCUSSÃO

Neste estudo, não ocorreram diferenças significantes nas medidas das variáveis respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas antes e após o contato do sangue com o circuito de ECMO e *priming*.

A diminuição da temperatura central e elevação do cloreto podem ser explicadas pelo *priming* do sistema com solução fisiológica, não necessariamente refletindo o contato do sangue com o circuito de ECMO. Não podemos excluir a possibilidade de que a elevação do cloreto seja em razão da inflamação sistêmica, conforme descrito com endotoxemia.⁽¹⁸⁾ Podem-se esperar mais alterações metabólicas devidas ao aumento súbito do volume de distribuição intravascular; entretanto, neste modelo que

usou animais de grande porte, essas alterações previstas não ocorreram.

As alterações restantes foram provavelmente relacionadas direta ou indiretamente ao contato do sangue com a membrana. O aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e o aumento da resistência vascular pulmonar ocorreram em conformidade com a lesão e a inflamação sistêmica em animais com suporte de um dispositivo de ECMO baseado em polipropileno,⁽⁷⁾ além do *white-out* pulmonar de pacientes em uso de sistemas de ECMO com base em polimetilpenteno.⁽⁹⁾ O aumento da resistência vascular pulmonar poderia, por si só, explicar as reduções no DC e trabalho ventricular esquerdo. O trabalho ventricular direito não aumentou, provavelmente por ser contrabalanceado pela pressão arterial pulmonar mais alta e diminuição do DC. Embora o contato com circuitos de ECMO baseados em polimetilpenteno seja mais biocompatível do que membranas com base em polipropileno, o contato com o circuito ainda induz modificações perceptíveis ao pé do leito com potencial relevância clínica.⁽⁹⁾ Em outras palavras, o contato do sangue com o volume de *priming* e o circuito de ECMO poderiam ser responsáveis por disfunção ventricular esquerda, possivelmente por via inflamatória,⁽¹⁹⁾ causando hipertensão pulmonar e elevação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. Um outro ponto a considerar é a queda da temperatura, que poderia ser, pelo menos em parte, responsável pelas alterações medidas.

Ponderando nossos achados, as alterações não significantes na fisiologia respiratória e hemodinâmica, a vantagem de utilizar ventilação mecânica protetora ou ultraprotetora será provavelmente maior do que a lesão pulmonar neste cenário.⁽²⁰⁾

O ponto forte deste estudo é sua primeira caracterização de alterações sistêmicas imediatas devidas ao contato do sangue com o volume de *priming* e o circuito de ECMO no início do procedimento, sem influência da oxigenação. Entretanto, este estudo tem algumas limitações: 1) o pequeno número de animais proporcionou um baixo poder estatístico ao estudo, sendo provavelmente responsável pelos achados não significantes; e 2) a ausência da avaliação de marcadores inflamatórios impediu conclusões adequadas correlacionando os achados do estudo com um processo inflamatório sistêmico.

CONCLUSÕES

Neste estudo, foram demonstradas a segurança e a viabilidade do modelo. Considerando-se o baixo número de animais estudados, o contato do sangue com o volume de

priming e o circuito de ECMO resultaram em alterações sistêmicas e metabólicas não significantes.

ABSTRACT

Objective: To investigate the hemodynamic, respiratory and metabolic impact of blood contact with a priming volume and extracorporeal membrane oxygenation circuit, before the initiation of oxygenation and ventilation

Methods: Five animals were instrumented and submitted to extracorporeal membrane oxygenation. Data were collected at the baseline and 30 minutes after starting extracorporeal circulation, without membrane ventilatory (sweeper) flow.

Results: After starting extracorporeal membrane oxygenation, there was a non-significant elevation in pulmonary vascular resistance from 235 (178,303) to 379 (353,508) dyn.seg.(cm⁵)⁻¹ (P=0.065), associated with an elevation in the alveolar arterial oxygen gradient from 235 (178,303) to 379 (353,508) mmHg (P=0.063). We also observed a reduction in the left ventricle stroke work from 102 (94,105) to 78 (71,87) (mL.mmHg)/beat (P=0.064), in addition to a reduction in cardiac output from 7.2 (6.8,7.6) to 5.9 (5.8,6.3) L/min (P=0.188). The right ventricle stroke work was counterbalanced between the pulmonary vascular resistance increment and the cardiac output reduction, maintaining a similar value.

Conclusions: We presented an experimental model that is feasible and safe. Blood contact with the priming volume and extracorporeal membrane oxygenation circuit resulted in non-significant systemic or metabolic changes.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Respiration, artificial; Extracorporeal membrane oxygenation; Multiple organ failure; Swine

*Participantes do grupo de ECMO:

Marcelo Park, médico
 Luciano Cesar Pontes Azevedo, médico, Doutor
 Eduardo Leite Vieira Costa, médico, Doutor
 Pedro Mendes, médico
 Alexandre Toledo Maciel, médico
 Leandro Utino Taniguchi, médico, Doutor
 Fernanda Maria Queiroz Silva, médica
 André Luiz de Oliveira Martins, médico
 Edzangela Vasconcelos Santos Barbosa, enfermeira
 Raquel Oliveira Nardi, enfermeira
 Michelle de Nardi Ignácio, enfermeira
 Cláudio Cerqueira Machtans, enfermeiro
 Wellington Alves Neves, enfermeiro
 Adriana Sayuri Hirota, fisioterapeuta
 Marcelo Brito Passos Amato, médico, Doutor
 Guilherme de Paula Pinto Schettino, médico, Doutor
 Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, médico, Doutor

REFERÊNCIAS

1. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory disease in adults: Part 1--overview of extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(6):886-92.
2. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63. Erratum in *Lancet*. 2009;374(9698):1330.
3. Leprince P, Combes A, Bonnet N, Ouattara A, Luyt CE, Theodore P, et al. Circulatory support for fulminant myocarditis: consideration for implantation, weaning and explantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(3):399-403.
4. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*;2011;306(15):1659-68.
5. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1447-57.
6. Chauhan S, Subin S. Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: physiology and principles. Part 1. *Ann Card Anaesth*. 2011;14(3):218-29.
7. McLwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, Holt DW, Kelly DR, Hartman YE, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest*. 2010;90(1):128-39.
8. Kurundkar AR, Killingsworth CR, McLwain RB, Timpa JG, Hartman YE, He D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation causes loss of intestinal epithelial barrier in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 2010;68(2):128-33.
9. Khoshbin E, Dux AE, Killer H, Sosnowski AW, Firmin RK, Peek GJ. A comparison of radiographic signs of pulmonary inflammation during ECMO between silicon and poly-methyl pentene oxygenators. *Perfusion*. 2007;22(1):15-21.
10. Zimmermann AK, Weber N, Aebert H, Ziemer G, Wendel HP. Effect of biopassive and bioactive surface-coatings on the hemocompatibility of membrane oxygenators. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;80(2):433-9.
11. Meliones JN, Moler FW, Custer JR, Snyder SJ, Dekeon MK, Donn SM, et al. Hemodynamic instability after the initiation of extracorporeal membrane oxygenation: role of ionized calcium. *Crit Care Med*. 1991;19(10):1247-51.
12. de Azevedo LC, Park M, Noritomi DT, Maciel AT, Brunialti MK, Salomão R. Characterization of an animal model of severe sepsis associated with respiratory dysfunction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):491-8.
13. da Silva Almeida JR, Machado FS, Schettino GP, Park M, Azevedo LC. Cardiopulmonary effects of matching positive end-expiratory pressure to abdominal pressure in concomitant abdominal hypertension and acute lung injury. *J Trauma*. 2010;69(2):375-83.
14. Rosário AL, Park M, Brunialti MK, Mendes M, Rapozo M, Fernandes D, et al. SvO₂-guided resuscitation for experimental septic shock: effects of fluid infusion and dobutamine on hemodynamics, inflammatory response, and cardiovascular oxidative stress. *Shock*. 2011;36(6):604-12.
15. Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1977;146:15-20.
16. Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO₂ content. *J Appl Physiol*. 1988;65(1):473-7.
17. R Development Core Team (Viena - Austria). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2009.
18. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock*. 1998;9(5):364-8.
19. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483-90.
20. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):141-7.