

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPORAL NO RECÉM-NASCIDO

EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN THE NEWBORN

Gustavo Rocha, Paulo Soares

Serviço de Neonatologia, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar de São João, Porto

Acta Pediatr Port 2015;46:28-38

ABSTRACT

The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a technique that can be indicated in newborns with acute and reversible respiratory or cardiac failure, refractory to optimized conventional medical therapy. Since 1975, thousands of infants have been treated with ECMO throughout the world. Approximately 800 cases of neonatal respiratory ECMO are recorded annually, with a cumulative survival of 75%. In Portugal, the use of ECMO in newborns began in 2010 and already has several successful cases. This non-exhaustive review is intended for pediatricians, neonatologists and pediatric intensivists, with the aim of providing an overview of the technique, its indications and contraindications, care of the newborn on ECMO, associated complications and overall prognosis.

Keywords: ECLS; ECMO; Newborn.

RESUMO

A oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) é uma técnica que pode ter indicação no recém-nascido com falência respiratória ou cardíaca aguda, reversível e refratária à terapêutica médica convencional otimizada. Desde 1975, milhares de recém-nascidos têm sido tratados com ECMO em todo o mundo. Aproximadamente 800 casos de ECMO neonatal respiratório são registados anualmente, com uma sobrevivência cumulativa de 75%. Em Portugal, a utilização de ECMO no recém-nascido teve início no ano 2010 e conta já com vários casos de sucesso. Esta revisão não exaustiva destina-se a pediatras, neonatologistas e intensivistas pediátricos e tem como objetivo fornecer uma visão geral da técnica, suas indicações e contra-indicações, cuidados a ter com o recém-nascido em ECMO, complicações associadas e prognóstico global.

Palavras-chave: ECLS; ECMO; Recém-nascido.

INTRODUÇÃO

A oxigenação por membrana extracorporal (ECMO), também referida como suporte de vida extracorporal (ECLS, do inglês *extracorporeal life support*) é uma técnica que pode ter indicação no recém-nascido (RN) com falência respiratória ou cardíaca aguda, reversível e refratária à terapêutica médica convencional otimizada. Os primeiros esforços para desenvolver um sistema de suporte de vida extracorporal remontam a 1930 e devem-se a John Gibbon. No entanto, só a partir de 1953 se passou a utilizar a circulação extracorporal, em

cirurgias cardíacas e por período limitado de tempo. A descoberta do silicone, em 1957, permitiu o desenvolvimento de dispositivos utilizando membranas de silicone como interface entre o sangue e o ar oxigenado, tornando possível a oxigenação extracorporal do sangue do doente por período prolongado, dando origem ao conceito atual de ECMO.¹

Em 1971, foi utilizado ECMO com sucesso num adulto jovem com ARDS (*adult respiratory distress syndrome*). Robert Bartlett, em 1972, foi o primeiro a utilizar ECMO em pediatria. O primeiro RN tratado com recurso a ECMO foi uma menina de nome Esperanza, nascida em 1975, com síndrome de aspiração meconial, descanhada ao fim de 72 horas e atualmente com uma vida normal.¹ Desde então, milhares de RN têm sido tratados com ECMO em todo o mundo. Desde 1992, ano em que mais de 1400 RN foram tratados com recurso a ECMO, tem-se observado uma diminuição no número de registos na base de dados da Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), sobretudo no ECMO respiratório, devido ao aparecimento de terapêuticas como o surfatante e o óxido nítrico inalado, bem como de novas modalidades ventilatórias como a ventilação por alta frequência oscilatória.¹

Em Portugal, a utilização de ECMO no RN teve início no ano 2010, nos hospitais de São João e de Santa Maria, e conta já com vários casos de sucesso.^{2,3}

A ELSO, fundada em 1989, mantém um registo incluindo dados de cerca de 200 centros em todo o mundo. Aproximadamente 800 casos de ECMO neonatal respiratório são registados anualmente, com uma sobrevivência cumulativa de 75%.⁴

TIPOS DE ECMO

No RN são utilizados, basicamente, dois tipos de ECMO, o veno-arterial (VA) e o veno-venoso (VV).⁵ Ambos utilizam vasos sanguíneos do pescoço para acesso vascular. No ECMO-VA, o sangue desoxigenado é retirado da aurícula direita do doente através de uma cânula colocada na veia jugular interna direita. Depois de ser oxigenado no circuito extracorporeal, o sangue é reintroduzido na aorta do doente através de uma cânula colocada na artéria carótida comum direita. No ECMO-VV, utilizando uma única cânula de duplo lúmen inserida na aurícula direita através da veia jugular interna direita, o sangue desoxigenado é retirado através da zona fenestrada da cânula e o sangue oxigenado é reintroduzido através de um orifício no topo da cânula, orientado para a válvula tricúspide. A grande vantagem do ECMO-VV é que neste tipo de suporte não há necessidade de laqueação da artéria carótida direita. As grandes desvantagens do ECMO-VV são a recirculação de sangue dentro da aurícula direita, isto é, parte do sangue oxigenado que chega à aurícula direita é novamente aspirado pelo cir-

cuito extracorporeal, e o facto de não fornecer suporte hemodinâmico, pois a circulação sanguínea do doente é mantida à custa do trabalho do miocárdio. Assim se compreende que nas situações de hipotensão e aumento das necessidades metabólicas, como ocorre nos quadros sépticos, bem como na presença de insuficiência miocárdica, o ECMO-VV não é adequado.⁶

O ECMO-VA tem sido o tipo de ECMO mais utilizado, quer na falência respiratória, quer na cardíaca. No entanto, com o aparecimento de cânulas de duplo lúmen para ECMO-VV, este tem demonstrado vantagens sobre o ECMO-VA na falência respiratória com adequada função cardíaca.^{7,8} O ECMO-VA tem sido utilizado como a modalidade de eleição na hérnia diafragmática congénita, hipertensão pulmonar refratária, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca.⁵ Em situações pontuais, o ECMO-VV pode ser convertido em ECMO-VA (VV→VA) e vice-versa (VA→VV); pode também ser utilizada mais uma veia (VA+V, VV+V) para drenagem venosa adicional.⁹ Ambos os tipos de ECMO apresentam vantagens e desvantagens (Tabela 1).⁶

Tabela 1. Vantagens e desvantagens no ECMO-VA e ECMO-VV⁶ (adaptado)

ECMO-VA	ECMO-VV
Vantagens	Vantagens
<p>Fornecer suporte cardíaco</p> <p>Excelente entrega de oxigénio</p> <p>Rápida estabilização</p>	<p>Poupa a artéria carótida interna direita</p> <p>Possível com cânula única (duplo lúmen) e canulação mais rápida</p> <p>Mantém o fluxo de sangue pulsátil</p> <p>Mantém o fluxo de sangue pulmonar</p> <p>Mantém a perfusão coronária e do miocárdio com sangue oxigenado</p> <p>Permite usar os pulmões como filtro de êmbolos com origem no circuito extracorporeal</p>
Desvantagens	Desvantagens
<p>Ligação da artéria carótida direita (hipoperfusão de hemi-hemisfério cerebral)</p> <p>Fluxo de sangue não pulsátil (altera a perfusão tecidual e pode comprometer a tolerância à hipoxia, sobretudo no cérebro e no rim)</p> <p>Risco de hiperoxia cerebral</p> <p>Maior incidência de hemorragia do sistema nervoso central</p> <p>Baixa entrega e oxigénio ao coração e aumento da pós carga (<i>cardiac stun</i>)</p> <p>Êmbolos do circuito são entregues na circulação sistémica</p>	<p>Existência de recirculação</p> <p>Não fornece suporte cardíaco direto</p> <p>Menor entrega de oxigénio</p> <p>Mais dificuldades no correto posicionamento da cânula</p>

ECMO-VA, oxigenação por membrana extracorporeal veno-arterial; ECMO-VV, oxigenação por membrana extracorporeal veno-venoso.

FISIOLOGIA DO ECMO

O ECMO implica a existência de um circuito extracorporeal com o desvio do sangue a ser feito a partir de vasos sistêmicos de grande calibre (que podem ou não ser o mesmo).

Os objetivos fisiológicos do ECMO são:

- Melhorar a distribuição de oxigênio (O_2) aos tecidos
- Remover o dióxido de carbono (CO_2) do sangue venoso
- Suportar o metabolismo aeróbio
- Minimizar a lesão pulmonar

Uma membrana semipermeável (oxigenador) do circuito extracorporeal permite a remoção de dióxido de carbono e a adição de oxigênio, retornando o sangue oxigenado à circulação do paciente através de uma veia (ECMO veno-venoso) ou através de uma artéria (ECMO veno-arterial).⁷⁻¹⁰

Na Figura 1 está representada, de forma esquemática, a relação entre o circuito e a circulação sistêmica.^{6,7,9}

Os conhecimentos da fisiologia cardiopulmonar são importantes para a compreensão da fisiologia do ECMO, estando fora do âmbito deste artigo.

No oxigenador extracorporeal, a troca de gases ocorre através de uma membrana. A membrana consiste de um material que separa um canal pelo qual flui o sangue de um canal pelo qual flui o ar, ambos em contracorrente de forma a otimizar as trocas gasosas. O material dessa membrana pode ser diverso, uma vez que diferentes marcas / empresas empregam diferentes tecnologias.^{8,11,12}

O fluxo de gás (*sweep gas*) para a membrana é regulado por um debitômetro e por um misturador de gases (*blender*) que permite regular a fração de oxigênio e eventualmente de dióxido de carbono nesse fluxo de gás. Geralmente, a pressão da fase gasosa é inferior à pressão da fase sanguínea, a menos que exista uma obstrução na porta de saída do gás no oxigenador, situação que pode levar a embolia gasosa. O fluxo de gás deve ser limitado ao máximo recomendado nas características do oxigenador.^{7,13,14}

O fluxo de sangue para a membrana é regulado por uma bomba. Existem bombas de rolete (*roller pump*), que cada vez são menos utilizadas, e bombas centrífugas (*centrifugal pump*), nas quais um rotor giratório gera fluxo e pressão que permite ao sangue circular através do circuito extracorporeal.^{7,13,14}

A troca gasosa de oxigênio através da membrana do oxigenador é considerada uma variável dependente do fluxo sanguíneo e independente do fluxo de gás. A troca gasosa de dióxido de carbono através da membrana do oxigenador é considerada uma variável dependente

do fluxo de ar (*sweep gas*) e independente do fluxo sanguíneo do circuito, da espessura da membrana e da espessura da coluna de sangue circulante.^{6,13}

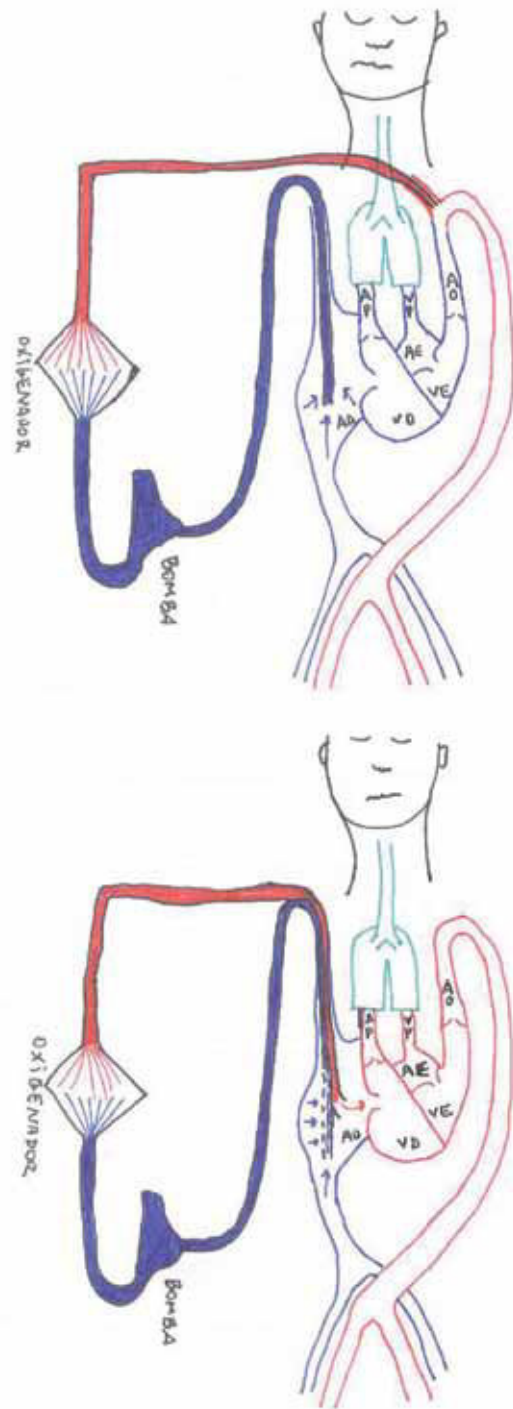


Figura 1. Esquema do circuito do ECMO VA (em cima) e esquema do circuito do ECMO VV (em baixo).

AD, aurícula direita; AO, aorta; AP, artéria pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo; VP, veia pulmonar.

A vermelho está representada a circulação de sangue arterial proveniente do circuito de ECMO; e azul está representada a circulação de sangue venoso ainda não oxigenado pelo circuito.

Compreender as características das trocas gasosas através da membrana do oxigenador é fundamental para diagnosticar os sinais de má função do mesmo. As pressões pré e pós membrana devem ser monitorizadas durante o ECMO, de forma a detetar oclusões resultantes de trombozes / oclusões na membrana do oxigenador; a diferença de pressões deve ser mantida abaixo de 15 mmHg.¹³

CANULAÇÃO

A canulação para ECMO no RN mantém-se de algum modo limitada pelo calibre dos vasos sanguíneos.^{11,15,16} Na maioria dos casos, a canulação será feita em unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), com o doente monitorizado. A técnica poderá ser executada recorrendo a anestesia local, com o paciente sedado e paralisado. As medidas de isolamento e controlo de infeção serão idênticas às do bloco operatório; a área deve estar isolada durante o procedimento e todo o pessoal deve utilizar touca e máscara. Deve ser criado espaço suficiente em redor do doente de forma a permitir a disposição de todo o equipamento e a movimentação do pessoal médico.^{9,16}

O paciente deve ser posicionado de forma que os cirurgiões possam aceder facilmente ao local de canulação e também para que o circuito de ECMO possa ser trazido de forma estéril até ao local, sem exercer tensão nas linhas.

Na canulação jugular e carotídea no ECMO-VA é importante salientar alguns aspetos práticos. Para cânula venosa, deve ser escolhida a de maior diâmetro interno e que pareça adequar-se ao vaso, uma vez que o fluxo através do circuito vai ser limitado pelo tamanho da cânula venosa; em RN o ideal seria uma cânula 14 F, embora se possam ter de aceitar diâmetros menores. A veia começa a ser laqueada e canulada três minutos após um bólus de heparina. Para avaliar o comprimento de cânula venosa a introduzir, deve medir-se a distância desde o mamilo direito até ao local de venotomia (para que a ponta da cânula se situe no centro da aurícula direita). A cânula arterial deve ser introduzida 2 a 3 cm desde o local de arteriotomia (para que a ponta da cânula se situe na junção da artéria inominada com o arco aórtico). Num paciente relativamente estável, é preferível controlar a posição das cânulas (por radiografia ou ecografia) antes de progredir com o aumento significativo do fluxo; se o doente estiver instável, é lícito fazê-lo sem esse controlo.^{6,10,16}

Na canulação venosa para ECMO-VV com cateter único existem também algumas particularidades que é impor-

tante realçar. O procedimento é idêntico ao da canulação venosa no ECMO-VA, mas a artéria deve também ser isolada antes da administração de heparina, uma vez que há a possibilidade de conversão emergente em ECMO-VA. O posicionamento da cânula é crítico para um adequado retorno venoso com uma recirculação mínima. Geralmente, a ponta da cânula fica situada na aurícula direita, tendo o cuidado de dirigir a abertura do orifício de retorno de sangue ao doente para a válvula tricúspide, de forma a minimizar a recirculação que sempre existe com este método. Em recém-nascidos, este método tem a limitação de a cânula de duplo lúmen de menor calibre ser de 12 F, o que, em alguns doentes, pode inviabilizar a sua colocação.^{6,10,16}

Por vezes, o paciente tolera inicialmente o *bypass* VV, mas pode ocorrer uma deterioração clínica posterior implicando uma conversão em *bypass* VA. Nos doentes em *bypass* VV com cânula única é introduzida a cânula arterial e os dois lúmenes da cânula venosa são ligados em Y para a drenagem venosa.

A descanulação em pacientes estáveis e com cursos curtos de ECMO pode ser efetuada em UCIN e sem o apoio do bloco operatório; em casos mais complexos, deve haver esse apoio. O paciente deve estar sedado e paralisado, nomeadamente pelo risco de embolia gasosa se ocorrerem movimentos respiratórios espontâneos do doente. A artéria é ligada em primeiro lugar; alguns cirurgiões, em casos selecionados, preferem reconstruir a artéria carótida. Não há dados consistentes de evidência clínica que permitam afirmar se a reconstrução arterial é melhor, pior ou idêntica à ligação da artéria.^{9,16}

A EQUIPA DE ECMO

Os centros que disponibilizam suporte com ECMO devem ser terciários, com todos os apoios necessários a cuidados intensivos. Os procedimentos para colocar e manter um doente em ECMO são tecnicamente complexos, de elevado risco e as complicações, que devem estar consideradas, podem ocorrer imprevisivelmente. É fundamental o trabalho em equipa de modo a fornecer ECMO com qualidade 24 horas por dia.¹⁷

A ELSO publicou normas de orientação e de treino continuado para os centros e elementos da equipa de ECMO.^{18,19} Estas normas estão acessíveis no *website* da organização (www.elseo.med.umich.edu).

Todos os elementos da equipa devem ter treino em ECMO no RN, bem como conhecer as tarefas e os momentos de atuação de cada um dos outros elementos. A equipa de ECMO obedece a regras institucionais e a sua constituição varia em cada centro. A equipa

deve incluir coordenador (intensivista responsável que supervisiona e orienta todo o processo de ECMO), cirurgião pediátrico (responsabilidade pela canulação e descanulação, eventuais problemas cirúrgicos com as cânulas, ou outros problemas cirúrgicos do doente), cardiologista pediátrico (responsável pelo controlo ecográfico da posição das cânulas e avaliação hemodinâmica do doente), neonatologista (responsável pelo tratamento, avaliação e monitorização do doente, verificação e regulação dos parâmetros do circuito de ECMO), especialista de ECMO (médico ou enfermeiro responsável pelo circuito de ECMO), enfermeiro (cuidados de enfermagem, colheitas de sangue, nomeadamente controlos de hipocoagulação e gases arteriais) e perfusionista (preparação e preenchimento do circuito de ECMO). Outras subespecialidades, nomeadamente imuno-hemoterapia, nefrologia, infecciosologia, imagiologia, genética, neurologia, neurocirurgia, cirurgia cardiotorácica, devem estar facilmente acessíveis para consulta devido à frequente complexidade dos doentes. Os especialistas em reabilitação física, respiratória, terapia ocupacional, terapia da fala, bem como apoio de clínico do desenvolvimento e nutricionista são fundamentais no seguimento multidisciplinar após a alta hospitalar do recém-nascido.¹⁷

INDICAÇÕES PARA ECMO

O ECMO deve ser considerado em RN de termo e pré-termo tardios com insuficiência respiratória e/ou circulatória, nos quais as restantes terapêuticas médicas falharam.

Há três décadas, com o ECMO neonatal a dar os primeiros passos, o objetivo primordial era prevenir a morte do doente, pelo que apenas os doentes mais graves eram selecionados. Atualmente coloca-se ênfase na redução da morbilidade.

As indicações para ECMO (Tabela 2) incluem situações respiratórias, situações relacionadas com cirurgia cardíaca, situações cardíacas não relacionadas com cirurgia cardiotorácica e choque séptico refratário. Nas situações respiratórias salientam-se a síndrome de aspiração meconial, a hérnia diafragmática congénita, a pneumonia congénita / neonatal e a síndrome de dificuldade respiratória.^{5,20}

O quantificador de severidade mais utilizado na falência respiratória hipoxémica é o índice de oxigenação (IO). A maioria dos centros utiliza um IO de 40 a 45 como indicação para ECMO, mas estudos recentes têm mostrado uma tendência para melhores resultados com um início mais precoce de terapêutica (IO > 25). Preconiza-se que qualquer RN elegível para ECMO e com um IO acima

de 25 deva ser tratado num centro com disponibilidade para oferecer esta técnica. O início tardio de ECMO pode associar-se a um aumento da mortalidade resultante do estabelecimento de lesões de reperfusão.⁵

No que diz respeito às contraindicações, esta é uma área em que se tem verificado uma grande evolução. Cada paciente deve ser avaliado individualmente e a decisão de o colocar em ECMO deve ser tomada exclusivamente com base no que é o seu melhor interesse.⁵

Existe uma concordância geral de que RN com malformações congénitas letais, lesão cerebral severa e irreversível ou hemorragia intracraniana de grau igual ou superior a III não devem ser incluídos como candidatos a uma terapêutica de suporte extracorporal.^{14,21}

AVALIAÇÃO CLÍNICA PRÉ-ECMO

Depois de atender aos aspetos anteriores referidos, que levam à seleção e exclusão dos doentes, é importante saber que um RN proposto para tratamento por ECMO deve ter uma avaliação clínica exaustiva que deve incluir:¹⁴

- Revisão da história pré-natal e dos dados relacionados com o parto
- Exame físico completo
- Radiografias torácica e abdominal
- Hemograma, leucograma e contagem de plaquetas
- Eletrólitos séricos e função renal
- Ecografia renal se existirem dados sugestivos de doença renal
- Estudo dos fatores da coagulação: tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT), fibrinogénio, antitrombina-III
- Ecografia encefálica
- Ecocardiograma
- Avaliação neurológica

ABORDAGEM DO RN EM ECMO

Uma vez iniciado o ECMO, o doente tem de permanecer hipocoagulado, de modo a evitar a formação de trombos no circuito extracorporal. Devem ser evitadas as punções e todos os procedimentos traumáticos, pelo elevado risco de hemorragia. As colheitas de sangue são efetuadas através de um cateter arterial previamente colocado, que é, também, utilizado para monitorização invasiva da pressão arterial. As perfusões, medicação e transfusões são administradas através de cateter venoso previamente colocado. A administração de transfusões diretamente no circuito extracorporal deve ser evitada,

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão para ECMO

Critérios de inclusão

- 1) Idade gestacional \geq 34 semanas
- 2) Peso \geq 1800 gramas
- 3) Falência respiratória, potencialmente reversível, definida por:
 - a) IO $>$ 40 por mais de 30 minutos (IO = $Paw \times FiO_2 / PaO_2$ pós-ductal)*
 - b) $PaO_2 <$ 60 mmHg por mais de duas horas
 - c) Deterioração aguda com $PaO_2 <$ 40 mmHg ou saturação pré-ductal $<$ 80%
 - d) Choque e acidose metabólica ($pH <$ 7,25 por mais de duas horas ou com hipotensão)
- 4) Indicações relacionadas com cirurgia cardíaca incluem:
 - Estabilização pré-operatória
 - Falência em sair de *bypass* cardiopulmonar intra-operatório
 - Síndrome de baixo débito cardíaco pós-operatório
 - Paragem cardiotoraxial
- 5) Indicações cardíacas não relacionadas com cirurgia cardiotorácica incluem:
 - Paragem cardiotoraxial
 - Miocardite e cardiomiopatia
 - Hipertensão pulmonar
 - Arritmias intratáveis
- 6) Choque séptico refratário

Critérios de exclusão

- 1) Idade gestacional $<$ 34 semanas
- 2) Peso $<$ 1600 gramas
- 3) Ventilação mecânica $>$ 14 dias com $FiO_2 = 1$ (pelo risco de lesão pulmonar irreversível)
- 4) Doença pulmonar não tratável (neoplasia, falência multiorgânica, displasia alvéolo-capilar, proteinose alveolar, hipoplasia pulmonar severa)†
- 5) Hemorragia intraventricular grau III e/ou enfarte venoso parenquimatoso
- 6) Lesão severa e irreversível do SNC ou outro órgão vital (coração, rim, fígado)
- 7) Asfíxia perinatal severa: lesão neurológica severa após ressuscitação (estado estuporoso, flacidez e ausência de reflexos primitivos); lactato $>$ 15 mmol/L; défice de bases $>$ 30 em duas determinações
- 8) Anomalia congénita *major*, não tratável
- 9) Ausência de rins (anefria anatômica ou funcional)
- 10) Cromossomopatia de mau prognóstico
- 11) Doença metabólica não tratável
- 12) Hemorragia que não seja controlável sob heparina
- 13) Inacessibilidade vascular
- 14) Doente com indicação para “não reanimar”
- 15) Cardiopatia severa inoperável, a menos que seja candidato para transplante
- 16) PaO_2 pós-ductal $<$ 20 mmHg \geq 3 horas; $PaO_2 <$ 10 mmHg \geq 1 hora; $pH <$ 7.0 \geq 1 hora após o nascimento, associados a sinais de falência multiorgânica

ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal; FiO_2 , fração de oxigénio inspirado; IO, índice de oxigenação; PaO_2 , pressão parcial de oxigénio no sangue arterial; Paw , pressão média nas vias aéreas; SNC, sistema nervoso central.

* Quando o IO $>$ 25, com terapêutica otimizada, o doente deve ser tratado num centro com ECMO, para que esta técnica possa ser iniciada se houver deterioração do estado clínico.

† Em casos particulares, como displasia alvéolo-capilar e proteinose alveolar congénita, o diagnóstico pode só ser confirmado após a entrada em ECMO.

pois a manipulação deste aumenta significativamente o risco de acidentes e complicações. Deve ser feita profilaxia de úlceras gástricas de *stress* com um bloqueador H2 ou inibidor da bomba de prótons. Um cateter vesical e uma sonda gástrica para aspiração intermitente devem ser colocados antes do início da hipocoagulação. O doente deve permanecer sedado, em decúbito dorsal com a cabeça voltada para o lado esquerdo e o pescoço

estendido. Todo o cuidado deve ser tomado com o posicionamento e mobilização do pescoço, pelo risco de deslocamento das cânulas do circuito extracorporeal.⁵

A Tabela 3 resume os aspetos a ter em consideração na abordagem do doente em ECMO.^{5,14,22-24}

Tabela 3. Abordagem do doente em ECMO

1 - Ventilação

Os parâmetros do ventilador devem ser colocados “em repouso”, de modo a permitir ao pulmão recuperar das lesões provocadas pela doença e pela agressão ventilatória. No ECMO-VA os parâmetros “de repouso” aconselhados são: PIP = 15 – 22 cm H₂O; PEEP = 5 – 12 cm H₂O; frequência = 12 – 20 / minuto; tempo inspiratório = 0,5 segundos; FiO₂ = 40% (esta fração de oxigénio permite melhorar a oxigenação coronária no ECMO-VA). No ECMO-VA, uma vez iniciada a oxigenação extracorporeal, os parâmetros ventilatórios de repouso podem ser colocados imediatamente e o óxido nítrico inalado pode ser descontinuado. No ECMO-VV, se não se conseguir uma adequada troca gasosa devido à recirculação, os parâmetros ventilatórios podem ser colocados acima dos valores “de repouso” de modo a usar o pulmão para otimizar as trocas: PIP = 15 – 25 cm H₂O; PEEP = 5 – 12 cm H₂O; frequência = 20 – 30 / minuto; FiO₂ = 40-50%. No ECMO-VV, a diminuição dos parâmetros ventilatórios e óxido nítrico inalado deve ser lenta (em horas). Alguns centros usam ventilação de alta frequência oscilatória no “repouso pulmonar” com uma pressão média = 10 – 14 cm H₂O e baixa amplitude.^{5,14,22}

2 - Oxigenação

No ECMO-VA a interpretação dos gases do sangue colhidos por cateter arterial segue a mesma linha de pensamento do doente fora de ECMO, sendo o objetivo manter PaO₂ ≥ 60 mmHg e saturação periférica monitorizada por oximetria de pulso ≥ 90%. Pretende-se manter uma SvO₂ de 75 - 80%. Quando a SvO₂ é inferior a 50%, as células passam a utilizar o metabolismo anaeróbio, pelo que a monitorização do ácido láctico é fundamental na avaliação da oxigenação tecidual. No ECMO-VV, devido ao fenómeno de recirculação, a interpretação dos gases de sangue pode ser mais difícil, devendo a saturação arterial periférica monitorizada por oximetria de pulso ser ≥ 80%.²³

A oxigenação inadequada habitualmente é devida a baixo fluxo no circuito de ECMO, diminuição do hematócrito ou inadequado funcionamento do oxigenador.^{14,23}

A eliminação do CO₂ através do oxigenador do circuito de ECMO é regulada através do aumento ou diminuição do “sweep gas”.²³ A pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) deve ser mantida nos valores habituais (35-55 mmHg) e a correção da hipercápnia superior a 70 mmHg deve ser gradual (em horas) de modo a evitar súbitas variações da perfusão cerebral.²³

3 - Fluidos

A carga hídrica diária a administrar ao doente em ECMO obedece aos protocolos habituais, iniciando-se com 60-80 mL/kg no primeiro dia de vida, com aumento gradual até 150 mL/kg/dia no final da primeira semana de vida. Ao iniciar o curso de ECMO, devido a algum grau de hemodiluição e consumo provocado pelo contacto com os materiais do circuito, é habitual haver necessidade de administrar concentrado de plaquetas e eritrócitos, com os objetivos de manter uma contagem de plaquetas acima de 80000/mL e uma hemoglobina de 14 - 15 g/dL (hematócrito ≥ 40%).^{5,14,22}

É frequente observar-se uma diminuição da diurese, que habitualmente reverte 12 a 24 horas após o início do curso de ECMO. Pode ser necessário o uso de diuréticos (furosemida) no caso de retenção hídrica significativa. Na presença de insuficiência renal prévia ao início do curso de ECMO, esta persiste, habitualmente, por vários dias e pode ser necessário recorrer a terapêutica de substituição renal contínua para corrigir desequilíbrios eletrolíticos e retenção hídrica.^{5,14,22}

4 - Nutrição

É necessário manter um aporte nutricional adequado através de nutrição parentérica total, seguindo os protocolos habituais do RN. É frequente verificar-se menor necessidade de aporte de sódio (0 - 2 mEq/kg/dia) e maior de potássio (3 - 5 mEq/kg/dia). A nutrição entérica deve ser evitada na fase inicial do curso de ECMO pelo risco de poder agravar a isquemia intestinal existente e provocar translocação bacteriana.⁵ Quando o doente está estabilizado, após o início do curso de ECMO, e a função gastrointestinal adequada, manter alguma alimentação entérica pode ser benéfica em manter a integridade da mucosa digestiva. A nutrição entérica deve ser interrompida se surgirem sinais de intolerância e/ou enterocolite necrosante.⁵

5 - Suporte cardiovascular

É comum a necessidade de suporte inotrópico e vasopressor no doente crítico antes do início do curso de ECMO. Uma vez iniciado o curso de ECMO, e no caso de ECMO-VA, é possível reduzir e retirar rapidamente este suporte. No caso de ECMO-VV, em que os doentes estão mais dependentes da sua função cardíaca intrínseca, a retirada das aminas vasoactivas deve ser mais gradual, e pode mesmo ser necessário manter em baixas doses. A diminuição da pressão arterial com a retirada do suporte inotrópico não significa que a perfusão não seja adequada. Valores de pressão arterial média no RN em ECMO de 40-50 mmHg são adequados. Se a perfusão se mostrar inadequada (baixo débito urinário, palidez, tempo de preenchimento capilar aumentado, elevação do lactato, acidose metabólica e baixa saturação venosa de oxigénio (SvO₂)) podemos aumentar o fluxo do sistema e administrar concentrado de eritrócitos, antes de associar ou aumentar a dose das aminas vasoativas.^{5,14}

6 - Coagulação

O RN é um doente particular no que se refere a deficiência de fatores da coagulação, aumentando significativamente o risco de hemorragias durante a hipocoagulação efetuada com heparina em perfusão durante todo o curso de ECMO. É necessário efetuar um estudo da coagulação antes da entrada em ECMO (plaquetas, PT, APTT, fibrinogénio, anti-trombina III) e corrigir eventuais défices com plaquetas, plasma fresco congelado ou crioprecipitado. Durante o curso de ECMO, deve-se manter controlo horário do estado de hipocoagulação, o que pode ser rapidamente efetuado à cabeceira do doente com avaliação do ACT. Os valores de ACT devem ser mantidos entre 180 e 220 segundos, através do ajuste do ritmo de perfusão de heparina (iniciado com 20 U/kg/hora). É fundamental a monitorização da coagulação e manter os níveis plasmáticos de fibrinogénio 200 - 300 mg/dL, INR ≤ 1,4, plaquetas > 80000/mL (> 100000 se hemorragia), antitrombina III 80 -120%, APTT de 1,5 a 2,5 vezes o valor normal. A tromboelastografia, método que dá informação global sobre a capacidade hemostática e fibrinolítica do sangue, é útil, sobretudo nos casos que apresentam maiores dificuldades no controlo da coagulação. No caso de hemorragia, e dependendo da severidade desta, diminuir ou parar a perfusão de heparina, corrigir fatores da coagulação e plaquetas, obter consulta com cirurgião e considerar administração de ácido aminocapróico, ácido tranexâmico ou fator VIIa recombinante nos casos refratários. O uso de fator VIIa recombinante obriga a substituição do circuito de ECMO pela formação de trombos.¹⁴

7 - Controlo de infeção

A maioria dos doentes encontra-se sob antibioterapia quando o curso de ECMO é iniciado. A maioria dos centros utiliza antibióticos no doente em ECMO, com o objetivo de prevenir infeções nosocomiais. Este aspeto é controverso e necessita esclarecimento através de um estudo multicêntrico controlado aleatorizado.⁵ Os centros que utilizam antibióticos de modo preventivo optam, habitualmente, por ampicilina associada a um aminoglicosídeo ou cefalosporina de terceira geração. No caso de aparecimento de uma infeção, a antibioterapia deve ser orientada pelo antibiograma. A vancomicina apresenta *clearance* diminuído e volume de distribuição maior no doente em ECMO, pelo que é necessário o ajuste dos níveis plasmáticos.¹⁴

8 - Analgesia e sedação

O RN em ECMO deve estar sedado e analgesiado, o que se consegue habitualmente com um narcótico associado ou não a benzodiazepina (por exemplo, morfina e midazolam). O fentanil apresenta elevado grau de fixação ao circuito de ECMO.⁵ A paralização não está indicada por rotina, podendo ser utilizada em situações específicas.^{5,14}

9 - Neurológico

O RN em ECMO apresenta maior risco de lesão do sistema nervoso central (SNC), nomeadamente hemorragia, enfarte e convulsões. A monitorização ecográfica cerebral permite detetar a maioria destas lesões. A eletroencefalografia é também útil na avaliação neurológica. São fundamentais a monitorização cuidadosa e correção imediata das alterações da coagulação e trombocitopenia.⁵ No caso de pequena hemorragia do SNC, estão indicadas a otimização da coagulação e avaliação ecográfica cerebral duas vezes por dia para avaliação da extensão. No caso de aumento da hemorragia, deve-se tentar retirar o doente do ECMO logo que possível. Nas hemorragias extensas, devido ao mau prognóstico neurológico, está indicado interromper o tratamento.⁵

No caso de o RN apresentar encefalopatia hipoxico-isquémica prévia ao início de ECMO deve ser oferecido tratamento com hipotermia induzida.⁵ De acordo com os resultados do *NEST trial*, a hipotermia por rotina, durante 48 a 72 horas, não está indicada nos doentes em ECMO.²⁴

ACT, tempo de coagulação ativada; APTT, tempo de tromboplastina parcial ativada; CO₂, dióxido de carbono; ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal; ECMO-VA, oxigenação por membrana extracorporeal veno-arterial; ECMO-VV, oxigenação por membrana extracorporeal veno-venoso; FIO₂, fração de oxigénio inspirado; H₂O, água; INR, *international normalized ratio*; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PEEP, pressão expiratória final; PIP, pico pressão inspiratória; RN, recém-nascido; PT, tempo de protrombina; SvO₂, saturação venosa de oxigénio.

COMPLICAÇÕES

O ECMO é uma técnica *lifesaving*, mas associa-se a vários potenciais riscos. O registo da ELSO contabiliza cerca de 50 complicações.²⁵ Nas complicações do circuito salientam-se a embolia gasosa (corresponde à existência de ar no sistema de ECMO, a qual é rara mas frequentemente fatal), a formação de coágulos em qualquer componente do circuito e complicações relacionadas com as cânulas (obstrução, *kinking*, laceração dos vasos e hemorragia).^{11,14} A descanulação acidental é uma emergência que implica a retirada do doente do *bypass*, podendo ser prevenida com uma correta fixação das cânulas e a sedação adequada do doente.^{9,11,14}

A cânula arterial mal posicionada origina diferentes situações clínicas. Quando está introduzida na aorta ascendente, compromete a circulação coronária, aumenta a pós-carga do ventrículo esquerdo e contribui para o *cardiac stunning*. Se a cânula arterial estiver introduzida na válvula aórtica, vai originar insuficiência aórtica e se atingir o ventrículo esquerdo, pode originar perfuração deste. Na aorta descendente compromete a circulação cerebral. Quando fica introduzida na artéria subclávia direita, o membro superior direito fica hiperoxigenado e o resto do corpo cianótico.^{15,16}

As complicações mecânicas com instabilidade hemodinâmica podem surgir com quadro clínico idêntico a hipovolemia, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo e hemotórax, pelo que implicam o respe-

tivo diagnóstico diferencial.^{15,16}

Nas complicações do doente, as complicações hemorrágicas constituem das mais frequentemente associadas ao tratamento com ECMO. Elas podem manifestar-se com taquicardia, hipotensão e diminuição do hematócrito. A hemorragia pode ser visível ou oculta, para o sistema nervoso central (SNC), abdómen ou tórax. Geralmente ocorre um aumento da pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (PaO₂) à medida que diminui o volume de sangue circulante, uma vez que a função do oxigenador se mantém igual. A hemorragia do SNC ocorre em 15 a 30% dos casos de ECMO neonatal.^{5,25,26}

No caso de hemorragia pelo local de inserção das cânulas, se esta for significativa, pode ser necessário explorar cirurgicamente o local. Se a hemorragia for ligeira pode dever-se a discrasia sanguínea, sendo lícito manter um tempo de coagulação ativada (ACT) de 150 a 180 s, plaquetas > 100000/μL e fibrinogénio > 150 mg/dL e, caso seja necessário e pertinente, administrar plasma fresco, crioprecipitado ou ácido aminocapróico. No caso de hemorragia pelas feridas cirúrgicas (por exemplo, no pós-operatório de hérnia diafragmática congénita), a abordagem será a mesma.^{27,28}

A trombocitopenia é também uma complicação muito frequente e deve-se a diversos mecanismos: diminuição da produção, maior consumo ou sequestro de plaquetas, formação de coágulos no circuito e hemodiluição. Na coagulação intravascular do circuito implica mudar o circuito. A trombocitopenia geralmente persiste durante

quatro a cinco dias após o doente sair do *bypass*.^{27,28}

A hemólise é frequente, devido à interação do sangue com o circuito e com a bomba. Os níveis de hemoglobina livre plasmática devem ser avaliados três vezes por semana e se forem superiores a 50 mg/dL traduzem hemólise elevada.^{27,28}

É importante estar ciente que a insuficiência renal oligoanúrica é frequente nos doentes que sofreram hipoxia e/ou falência circulatória severas. Se a insuficiência renal não resolver em 24 a 48 horas após início do ECMO, os fluidos são facilmente removidos com hemofiltração e a uremia ou distúrbios eletrolíticos podem ser corrigidos com hemodiálise. O circuito de hemodiafiltração pode ser conectado em paralelo ao circuito de ECMO.^{29,30}

A Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) recolhe dados sobre complicações relacionadas com o circuito (mecânicas) e complicações relacionadas com o paciente. No que diz respeito ao ECMO neonatal respiratório e segundo dados de julho de 2013, as complicações mecânicas mais frequentes são problemas relacionados com as cânulas (11,5%) e falência do oxigenador (5,9%); as complicações relacionadas com o paciente mais frequentemente encontradas são as crises epiléticas clínicas (9,1%), a hemorragia do local de inserção das cânulas (7,4%), a hemorragia intracraniana (7,1%) e a hemorragia de ferida operatória (6,3%). No que diz respeito ao ECMO neonatal cardíaco, e também de acordo com dados de julho de 2013, as complicações mecânicas mais frequentes são também a falência do oxigenador (7,1%) e os problemas relacionados com as cânulas (6%); as complicações relacionadas com o paciente mais frequentemente encontradas no ECMO neonatal cardíaco são a hemorragia da ferida operatória (31,3%), a hemorragia intracraniana (11,2%), a hemorragia do local de inserção das cânulas (10,5%), as crises epiléticas clínicas (7,1%) e o tamponamento cardíaco (6%).²⁵

PROGNÓSTICO

Atualmente, a sobrevivência cumulativa é de 75% para o ECMO respiratório e de 39% para o ECMO cardíaco.⁴ A síndrome de aspiração de mecónio é a patologia com melhor prognóstico, registando uma sobrevivência de 94%. A hérnia diafragmática congénita regista uma taxa de sobrevivência de 51% (Tabela 4).⁴

Devido à patologia que motivou o curso de ECMO, bem como aos riscos e complicações associados à técnica, torna-se necessário o seguimento multidisciplinar destes doentes durante a infância, com especial atenção ao estado nutricional, função pulmonar e neurodesen-

volvimento. O fator preditivo de maior importância de anomalia do neuroenvolvimento na infância é a severidade da lesão do sistema nervoso central, detetada em ecografia cerebral de rotina e ressonância magnética efetuada antes da alta hospitalar.³¹ Lesões moderadas e severas ocorrem em 10 a 15% dos doentes.^{5,32} Na idade escolar, aproximadamente 15% dos doentes apresentam algum grau de atraso mental, sendo este profundo em menos de 5%.⁵ A surdez neurossensorial afeta 4 a 21% dos doentes tratados com ECMO.⁵ Um estudo aleatorizado comparando doentes tratados com ECMO *versus* terapêutica convencional por patologia respiratória, demonstrou maior atingimento respiratório e comportamental, mas não cognitivo, aos 7 anos de idade no grupo de terapia convencional.³³ Os resultados deste estudo sugeriram que a doença que motivou a necessidade de ECMO parece ser o maior determinante da morbidade na infância.

Tabela 4. Sobrevivência em ECMO

Patologia	Sobrevivência (%)
Síndrome de aspiração de mecónio	94
Hérnia diafragmática congénita	51
Sépsis	75
Hipertensão pulmonar	78
Doença das membranas hialinas	84
Pneumonia	57
Pneumotórax	74
Cardiopatía congénita	38
Miocardíopatia	63
Miocardite	49
Choque cardiogénico	39
Transplante cardíaco	30

ECMO, oxigenação por membrana extracorporeal.

APOIO FAMILIAR E SEGUIMENTO

A responsabilidade final da equipa de ECMO é programar a abordagem e o *follow-up* no período pós ECMO e na transição para o domicílio, com um planeamento detalhado dos cuidados que serão necessários e com a preparação dos cuidadores, geralmente os pais. Não faz sentido o investimento técnico para resolver situações críticas sem atender a especificidades fundamentais do tratamento posterior, fazendo com que o investimento inicial se venha a revelar inútil.^{21,34,35}

O curso de tratamento com ECMO geralmente surge de forma inesperada e emergente, muitas vezes causando

situações emocionais devastadoras para os pais dos recém-nascidos, podendo os seus efeitos ser duradouros para além do tratamento. O que é habitual para a equipa do ECMO é seguramente uma experiência única para a família. Conhecer o impacto do ECMO na família previamente à alta hospitalar será fundamental para o sucesso da transição para o domicílio. Assim, é imprescindível a referência precoce para os serviços sociais e de apoio psicológico.^{21,34,35}

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Roberto Roncon de Albuquerque Jr, coordenador do Programa ECMO do Hospital de São João, pela leitura crítica deste manuscrito.

CORRESPONDÊNCIA

Gustavo Rocha
gusrocha@sapo.pt

Recebido: 24/10/2014

Aceite: 05/11/2014

REFERÊNCIAS

- Fortenberry J. The history and development of extracorporeal support. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:1-10.
- Rocha G, Soares P, Henriques-Coelho T, Correia-Pinto J, Monteiro J, Guimarães H, et al. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: initial experience of Hospital de São João. *Rev Port Pneumol* 2014;20:336-340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2014.02.004>
- Marques R, Pereira S, Abecasis F, Valente S, Neves JP, Abecasis M, et al. Uso de oxigenação extra corporal (ECMO) em recém-nascidos com hérnia diafragmática congénita. Dois casos de sucesso. *Acta Pediatr Port* 2013;44:172-175.
- Neonatal ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Ann Arbor, Michigan, 2013.
- Suttner D, Short B. Neonatal respiratory ECLS. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:225-249.
- Rais-Bahrami K, Van Meurs KP. Venoarterial versus venovenous ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol* 2014; 38:71-77. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.003>
- Otsu T, Merz SI, Hultquist KA, Attorri RJ, Anderson HL 3rd, Scheffler DE, et al. Laboratory evaluation of a double-lumen catheter for venovenous neonatal ECMO. *ASAIO Trans* 1989;35:647-650.
- Anderson HL, Snedecor SM, Otsu T, Bartlett RH. Multicenter comparison of conventional venoarterial access versus venovenous double-lumen catheter access in newborn infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1993;28:530-535.
- Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR; ELSO Registry. Update and outcomes in extracorporeal life support. *Semin Perinatol* 2014;38: 65-70. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.002>
- Heard ML, Davis J, Fortenberry JD. Principles and practice of venovenous and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:59-75.
- Toomasian JM, Lawson DS, Harris WE. The circuit. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:107-132.
- Harris WE, Darling EM, Lawson DS. ECMO equipment and devices. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:77-97.
- Bartlett RH, Zwischenberger JB. Management of blood flow and gas exchange during ECLS. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:149-156.
- Heard ML, Lynch JE, Zwischenberger JB. ECMO mechanical complications. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:99-111.
- Pranikoff T, Hines MH. Vascular access for extracorporeal support. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:133-147.
- Rais-Bahrami K, Powell DM. Extracorporeal membrane oxygenation cannulation and decannulation. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:49-58.
- Ogino MT, Chuo J, Short BL. ECMO administrative and training issues, and sustaining quality. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal*

Cardiopulmonary Support in Critical Care. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:479-497.

18. *ELSO Guidelines for ECMO Centers*. <http://www.elseo.med.umich.edu/guide.html>. Consultado em fevereiro de 2010.

19. *ELSO Guidelines for Training and Continuing Education of ECMO Specialists*. <http://www.elseo.med.umich.edu/guide.html>. Consultado em fevereiro de 2010.

20. Meshner AL, McMullan DM. Extracorporeal life support for the neonatal cardiac patient: Outcomes and new directions. *Semin Perinatol* 2014;38:97-103. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.006>

21. Koogler TK, Lantos J. ECMO Ethics in the twenty-first century. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:527-535.

22. Extracorporeal life support in the neonate. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, editors. *Neonatology, Management, Procedures, On-call Problems, Diseases, and Drugs. LANGE, clinical manual*. 7th ed. New-York: MacGraw-Hill Education; 2013: 195-209.

23. Bartlett R, Zwischenberger. Management of blood flow and gas exchange during ECLS. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3rd edition. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:149-156.

24. Field D, Juszczak E, Linsell L, Azzopardi D, Cowan F, Marlow N, et al. NEST Study Collaborative Group. Neonatal ECMO study of temperature (NEST): a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;132:e1247-256. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1754>.

25. Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR. ELSO Registry. Update and outcomes in extracorporeal life support. *Semin Perinatol* 2014;38:65-70. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.002>

26. van Heijst AFJ, de Mol AC, Ijsselstijn H. ECMO in neonates: neuroimaging findings and outcome. *Semin Perinatol* 2014;38:104-113. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.008>

27. Lequier LL, Massicotte MP. Management of anticoagulation and blood products during ECMO. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:113-118.

28. Lequier LL, Annich GM, Massicotte MP. Anticoagulation and bleeding during ECLS. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:157-170.

29. Hardison DC, Fleming G. Hemofiltration and hemodialysis on ECMO. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010:189-196.

30. Fleming GM, Brophy PD. Renal function and renal supportive therapy during ECMO. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:189-204.

31. Glass P, Bulas DI, Wagner AE, Rajasingham SR, Civitello LA, Papero PH, et al. Severity of brain injury following neonatal extracorporeal membrane oxygenation and outcome at age 5 years. *Dev Med Child Neurol* 1997;39: 441-448.

32. van Heijst AF, de Mol AC, Ijsselstijn H. ECMO in neonates: neuroimaging findings and outcome. *Semin Perinatol* 2014;38:104-113. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.008>

33. McNally H, Bennett CC, Elbourne D, Field DJ, UK Collaborative ECMO Trial Group. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006;117:e845-e854.

34. Hirschl RB, Goldman EB. Regulatory and legal aspects of ECLS. In: Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R, editors. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2012:511-526.

35. Williams L, Short BL. Responsibilities of the ECMO specialists and RN staff. In: Short BL, Williams L, editors. *ECMO Specialist Training Manual*. 3th ed. Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization; 2010: 219-226.