

Artigo original

Suporte de troca gasosa extracorpórea na síndrome do desconforto respiratório agudo

Extracorporeal gas exchange support in acute respiratory distress syndrome

Felipe Saddy^{1,2,3}

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo resulta em grande área de colapso pulmonar e apresenta-se morfológica-mente como um pulmão de bebê ou *baby lung*. Apesar da utilização de estratégias ventilatórias consideradas protetoras, essas não são suficientes para proporcionar proteção em alguns pacientes mais graves, que têm indicação de uso de outras técnicas alternativas ou de resgate para que se preserve a estrutura morfofuncional pulmonar.

As técnicas de assistência pulmonar extracorpórea sustentam a troca gasosa adequada, seja através de oxigenação e controle da hipercapnia (oxigenação por membrana extracorpórea), ou apenas pelo controle da hipercapnia (remoção extracorpórea de dióxido de carbono em circuito modificado de hemodiálise ou através de assistência pulmonar intervencionista), o que auxilia no ajuste ventilatório para a promoção da proteção pulmonar adequada. Entretanto, são técnicas invasivas que podem impor considerável risco ao paciente e, por isso, deverão ser usadas em centros com experiência em sua utilização.

Nesta revisão, serão discutidos os princípios fisiológicos da troca e transporte de gases, assim como as principais técnicas de assistência pulmonar extracorpórea, com suas indicações, características funcionais, contraindicações e resultados experimentais e clínicos mais relevantes.

Descritores: Anóxia; Hipercapnia; Circulação extracorpórea com oxigenador de membrana.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) results in a considerable area of pulmonary collapse, a morphological alteration known as "baby lung". Protective ventilatory strategies are not sufficient to protect the lungs in some critically ill patients. In such cases, alternative or rescue therapies are indicated in order to preserve the morphofunctional structure of the lungs.

Extracorporeal pulmonary assistance techniques support adequate gas exchange by oxygenation and hypercapnia control (extracorporeal membrane oxygenation), or by hypercapnia control alone (extracorporeal carbon dioxide removal using a modified hemodialysis circuit or interventional lung assist), thereby allowing ventilatory parameters to be adjusted in order to adequately protect the lungs. However, these techniques are invasive and can pose considerable risks to the patient, which is why they must be used in referral health care facilities.

In this review, we discuss the physiological principles of gas exchange and transport, as well as the main extracorporeal pulmonary assistance techniques. We also address the indications, contraindications and functional characteristics of those techniques, together with the relevant experimental and clinical results thereby obtained.

Keywords: Anoxia; Hypercapnia; Extracorporeal membrane oxygenation.

1. Unidade Ventilatória, Hospital Copa D'Or., Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – IBCCF – Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

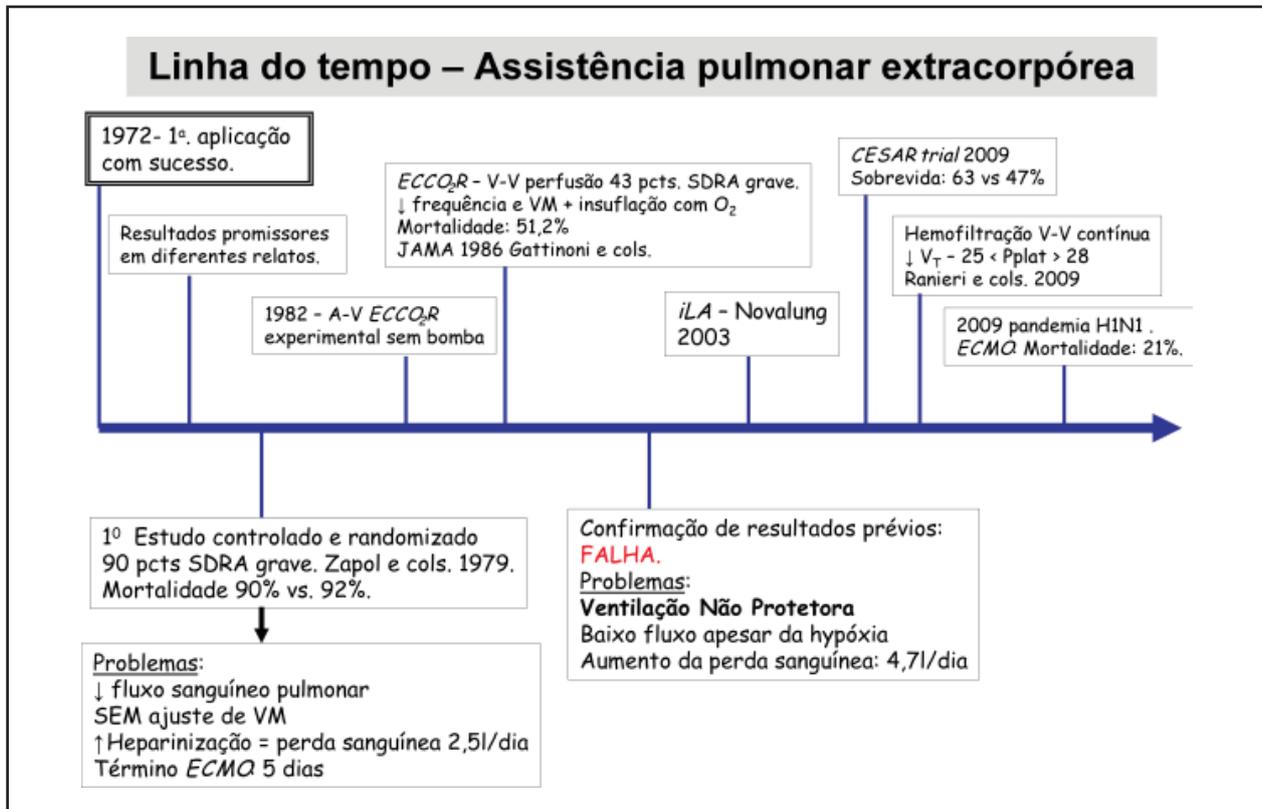
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Felipe Saddy. Avenida Malibu, 143, apto. 305, bloco 01, Barra da Tijuca. CEP: 22793-295, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 9333-6514. E-mail: fsaddy@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato da utilização de assistência pulmonar extracorpórea (APE) em pacientes com insuficiência respiratória aconteceu em 1972 (1). O primeiro estudo controlado de Zapol et al. (2) não obteve resultados positivos pelos efeitos colaterais da anticoa-

gulação e o desconhecimento do risco relacionado às técnicas de ventilação mecânica utilizadas na época. A evolução tecnológica permitiu a utilização de técnicas que resultam em menos efeitos colaterais que aquelas usadas no passado (Figura 1).



SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; VM: volume minuto; VT: volume corrente; Pplat: pressão de platô; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; A-V ECCO₂R: remoção arteriovenosa de CO₂ extracorpórea; V-V ECCO₂R: remoção venovenosa de CO₂ extracorpórea; iLA: assistência pulmonar intervencionista.

Figura 1 - Evolução das técnicas de assistência pulmonar extracorpórea (APE) e seus principais resultados.

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) caracteriza-se morfológicamente por significativo colapso alveolar e reduzida área pulmonar normalmente aerada, uma condição conhecida como *baby lung* (3). Iniciando-se a ventilação mecânica com volume corrente (V_T) dito seguro, de 4-6 ml/kg, em alguns pacientes com maior área colapsada, pode resultar em lesão pulmonar (4). Apesar disso, utiliza-se volume minuto elevado no manejo da SDRA objetivando contrapor a hipercapnia (5), que se apresenta associada ao elevado espaço morto alveolar, ou seja, áreas pulmonares ventiladas, mas pouco ou não perfundidas, principalmente por obstrução microvascular associada à significativa mistura venosa (efeito *shunt*), que, na SDRA, pode superar 30% (6). Tal estratégia parece coerente, mas, ainda assim, não haverá interferência nas áreas de pulmão mal perfundidas, que permanecerão alcalóticas, assim como não reduzirá a pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO₂) caso haja significativa área de espaço morto.

A hipercapnia é uma realidade em pacientes com SDRA grave e pode ser tolerável, podendo apresentar características protetoras (5-7); porém, quando coexistem situações específicas, como insuficiência coronariana, arritmias cardíacas e hipertensão intracraniana, torna-se intolerável e perigosa, devendo-se tomar medidas para seu controle.

Em situações extremas, pode-se evoluir para hipoxemia grave — relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) < 70 — ou hipercapnia associada à acidose extrema (pH < 7,1). Nesse cenário, indica-se a utilização de técnicas de suporte ventilatório não convencionais ou de “resgate”, nas quais se incluem as técnicas de APE, objetivando a manutenção de adequada troca gasosa para a sustentação da oferta tecidual de oxigênio.

Na presente revisão, discutimos o transporte de oxigênio e de gás carbônico e são descritas as seguintes técnicas de APE: *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação por membrana extracorpó-

rea), *extracorporeal carbon dioxide removal* (ECCO₂R, remoção extracorpórea de dióxido de carbono) e *interventional lung assist* (iLA, assistência pulmonar intervencionista).

FISIOLOGIA DA TROCA E TRANSPORTE DE GASES

O conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) é definido pela seguinte equação:

$$\text{CaO}_2 = 0,0139 \times \text{Hemoglobina} \times \text{SaO}_2 + 0,03 \times \text{PaO}_2 \text{ (mlO}_2\text{/dl)}$$

onde SaO₂ é a saturação arterial de oxigênio.

Pela equação acima, o CaO₂ não pode exceder 15-20 mlO₂/dl conforme a concentração de hemoglobina presente. Durante a circulação extracorpórea, o fluxo de sangue venoso alimenta a bomba, e a SaO₂ encontra-se em aproximadamente 65-70%. Assim, frequentemente pode-se acrescentar um pouco mais que 25% da sua capacidade total para oxigênio, alcançando com dificuldade níveis entre 5 e 7 mlO₂/dl (conforme a concentração de hemoglobina). Por isso, o fluxo de sangue na circulação extracorpórea deve ser de, no mínimo, 5 L/min para que se contemple o consumo de oxigênio do paciente (em média, 250-300 ml/min), o que manterá a saturação venosa em níveis normais. Portanto, a oxigenação sanguínea requer fluxo sanguíneo elevado, enquanto o fluxo de gás pode ser tão baixo quanto àquele do consumo de oxigênio (6).

A remoção de CO₂ não depende de alto fluxo sanguíneo, mas de alto fluxo de gás, e é o que acontece no pulmão natural, onde a hipoventilação causa hiper-capnia, e a hipoperfusão de unidades ventiladas causa hipoxemia.

A razão para isso baseia-se no volume de CO₂ carregado no sangue, que se encontra em forma de íon bicarbonato. O sangue venoso normal transporta pelo menos 50 ml de CO₂, e esse volume pode ser elevado de acordo com a pressão de CO₂. Destarte, o transporte de CO₂ no sangue acontece com alto conteúdo, mas com pressão parcial relativamente baixa (35-45 mmHg em condições normais).

Portanto, 500 ml de sangue contêm um volume de CO₂ equivalente a todo CO₂ produzido pelo metabolismo, ou seja, é possível substituir completamente a função de eliminação de CO₂ do pulmão tratando-se apenas 1 L de sangue por minuto (se a eficácia for de 50%), ou 0,5 L/min (se a eficácia for de 100%).

ECMO

Na ECMO, o sangue é drenado do sistema venoso, bombeado através de um órgão artificial (oxigenador) e, então, reinfundido para o paciente. Esse processo aumenta a troca de CO₂ e O₂, além de permitir o ajuste de parâmetros ventilatórios potencialmente lesivos ao parênquima pulmonar.

Existem dois métodos: venoarterial, que suporta a função cardíaca e pulmonar; e venovenoso, que suporta a função pulmonar. Na técnica venoarterial, o sangue venoso é drenado do coração direito, e o sangue oxigenado é bombeado de volta para o lado esquerdo ou sistêmico, o que permite o aumento da troca gasosa e suporta a função cardíaca. O método de escolha na insuficiência respiratória grave é o venovenoso. O sangue é drenado de uma ou ambas as veias femurais e reinfundido na veia jugular interna direita. O retorno do sangue oxigenado é direcionado para o coração direito, que, em seguida, passa pela circulação pulmonar (8). O fluxo proveniente da cânula de drenagem garante a troca gasosa na ECMO, e deve ser mantido entre 3,0 e 4,5 L/min.

A evolução da ECMO caracteriza-se pela melhor performance relacionada a menos turbulência e estagnação, e menor "trauma celular" sanguíneo. Além disso, as membranas de polimetilpentano reduzem o extravasamento de plasma e apresentam menor resistência hemodinâmica e alta capacidade de fluxo. Além disso, seu preparo e "desaeração" são fáceis, têm menor circuito e maior longevidade (9).

A indicação para ECMO engloba pacientes que apresentam critérios diagnósticos de SDRA conforme o consenso Americano-Europeu (10), mas com PaO₂/FiO₂ < 75 mmHg (mortalidade superior a 80%), pH sanguíneo ≤ 7,2 e escore de Murray > 3,0 (11-13), com doença de base reversível em que se pese que a ECMO não piore a condição de base do paciente. É uma terapia de suporte invasiva e associada a riscos; por isso, na SDRA grave, somente após a tentativa e otimização de outras estratégias a ECMO deverá ser considerada e, quando o for, deverá ser realizada em um centro de referência com pessoal preparado e experiente.

Em um estudo no Reino Unido (13), comparou-se ECMO à ventilação convencional (protetora). Foram incluídos 180 pacientes com SDRA, sendo esses randomicamente alocados em um grupo que recebeu ECMO (n = 68) e em outro que recebeu tratamento convencional (V_T = 4-8 ml/kg e pressão de platô < 30 cmH₂O). Dos pacientes alocados no grupo tratado com ECMO, 63% sobreviveram até seis meses sem sequelas, comparados a 47% dos pacientes no grupo convencional (risco relativo, 0,69; IC95%, 0,05-0,97; p = 0,03). A diferença de custo total dos pacientes alocados em ECMO em relação ao grupo convencional foi de US\$ 65.519,00. Utilizando-se uma análise de custo-utilidade, a utilização de ECMO apresentou mais de 50% de probabilidade de ser mais custo-eficaz para qualquer limiar de custo em mais de US\$ 33.000,00, computados em anos de vida ajustados pela qualidade.

Durante a pandemia mundial do vírus influenza A (H1N1), alguns pacientes evoluíram com pneumonia e SDRA com hipoxemia extrema. Em alguns cen-

tros especializados, o uso de ECMO permitiu o ajuste da ventilação mecânica de forma protetora, o que resultou em taxas de mortalidade que variaram entre 21% na Oceania (14), 33% no Canadá (15) e 56% na França (16).

ECCO₂R EM CIRCUITO DE HEMODIÁLISE MODIFICADO

Em 1986, Gattinoni et al. propuseram uma técnica de remoção extracorpórea de CO₂ de forma venovenosa com bomba (17). Apesar de eficaz, o uso dessa técnica como resgate em pacientes com SDRA ficou restrita porque não apresentou resultados clínicos positivos, além de haver necessidade de recursos humanos e financeiros elevados e alta incidência de efeitos colaterais. Objetivando-se reduzir a complexidade, os custos e os efeitos colaterais dessa forma de APE, Pesenti et al. propuseram um conceito de remover apenas uma parte da produção de CO₂ para permitir a utilização de parâmetros ventilatórios menos lesivos (18).

Mais recentemente, Terragni et al. (19) estudaram 32 pacientes, comparando a estratégia ventilatória composta por V_T de 6 ml/kg em relação à estratégia com V_T de 4,2 ± 0,3 ml/kg, resultando em pressão de platô de 25 ± 1,2 cmH₂O e acidose respiratória (PaCO₂ = 73,6 ± 11,1 mmHg). A *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) foi mantida em 15,2 ± 0,8 cmH₂O para sustentar a oxigenação. Nesses pacientes, os autores acoplaram em série, junto ao hemofiltro de diálise e a bomba com fluxo de 0,5 L/min, uma membrana pulmonar neonatal conectada por uma via a 8 L/min de O₂ constante, o que permitiu a normalização do pH com PaCO₂ de 50,4 ± 8,2 mmHg e utilização de V_T < 6 ml/kg por 144 h. O histograma de densidade da tomografia de tórax 72 h após o início da estratégia associada a ECCO₂R evidenciou redução do peso pulmonar e da extensão de áreas hiperinsufladas, não aeradas e pouco aeradas. Houve aumento da área normalmente aerada, assim como da relação PaO₂/FiO₂. Os mediadores inflamatórios no lavado broncoalveolar também foram significativamente menores com essa estratégia.

ILA

A técnica iLA consiste de uma membrana com alta capacidade de remoção de CO₂ sem a necessidade de utilizar qualquer bomba geradora de fluxo (20,21), pois o fluxo é gerado pela pressão arterial média (PAM) do paciente, compondo aproximadamente 30% do seu débito cardíaco. É indicada para o controle de hipercapnia grave nas seguintes situações: SDRA, doença pulmonar obstrutiva crônica (para abreviar desmame ou mesmo durante o suporte ventilatório não invasivo), *status asthmaticus* (22), fístula broncopulmonar, durante transporte aéreo (23), no perioperatório de cirurgia torácica complexa (24) e em ponte para transplante pulmonar (25).

A membrana é composta por polimetilpentano, apresenta área total de superfície de troca gasosa de

1,3 m², muito baixa resistência ao fluxo sanguíneo e não permite extravasamento de plasma. Todo o sistema é revestido por heparina, sendo necessária leve anticoagulação, que deve ser mantida com tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 1,5-2,0 s; entretanto, caso haja hiperfibrinogenemia concomitante, o TTPa deve ser reajustado para acima de 2,0 s (Figura 2). O preenchimento do sistema é feito com solução fisiológica 0,9%, e o volume total é de 240 ml. A permanência máxima não deve ultrapassar 29 dias.



Figura 2 - Membrana para assistência pulmonar intervencionista (Novalung GmbH, Talheim, Alemanha), sistema de conexão e cânulas Novoport (Novalung) que são instaladas através da técnica de Seldinger em artéria e veia femurais ipsilaterais ou contralaterais.

Pelo interior da membrana, instila-se O₂ não umidificado para a troca por CO₂ proveniente do sangue arterial. O sistema é funcional com PAM acima de 60 mmHg. Para tanto, utiliza-se um conjunto de cânulas conforme o diâmetro arterial (Tabela 1), mantendo-se a pressão de perfusão adequada no interior da membrana para que não haja dificuldade de retorno do sangue para o sistema venoso.

Tabela 1 - Relação de conjuntos de cânulas arteriais e venosas conforme o diâmetro dos vasos.

Diâmetro da artéria mm	Diâmetro da cânula arterial		Diâmetro da cânula venosa	
	Fr	mm	Fr	mm
≥ 6	15	90	17	140
5,2-5,9	13	90	15	140

Fr: French.

Ressalta-se a importância da avaliação anatômica através de eco-Doppler arterial para a instalação das cânulas, pois a menor cânula arterial que resulta em funcionamento ideal só pode ser instalada se o diâmetro arterial for maior que 5,1 mm. Permite-se a instalação das cânulas no mesmo membro ou uma em cada membro (Figura 3).



Figura 3 - Equipamento para assistência pulmonar intervencionista instalado em acessos vasculares contralaterais de um porco. Notar as vias para conexão de hemodiálise no lado venoso do sistema.

O fluxo de sangue no sistema é monitorizado continuamente através de um Doppler (NovaFlow Ultrasonic Flowmeter; NovaLung GmbH, Talheim, Alemanha) posicionado na via eferente. O fluxo necessário na membrana é de 0,5-1,0 L/min, e, dessa forma, a transferência de CO₂ é de 148 ± 63,4 ml/min, que alcança 50% da produção de CO₂. Os determinantes para a adequada remoção de CO₂ são os seguintes (26):

- PAM deve ser mantida acima de 60 mmHg
- PaCO₂ no sangue: quanto maior a PaCO₂, maior o percentual de retirada
- Fluxo de gás (O₂) instilado na membrana: inicia-se com 1 L/min e aumenta-se o fluxo paulatinamente a cada 20 min com monitorização da PaCO₂. Até 3,0 L/min, há significativa transferência de CO₂; entre 4,0 L/min e 9,0 L/min, há menor transferência. Recomenda-se não instilar mais que 9,0 L/min sob o risco de embolia gasosa sem significativo ganho na redução da PaCO₂.

Iglesias et al. estudaram a utilização de iLA em porcos com lesão pulmonar grave que receberam tratamento de suporte homogêneo, mas diferentes estratégias ventilatórias. Com os animais ventilados com V_T de 1-2 ml/kg e PEEP de 15 cmH₂O (chamada de ventilação "quase estática"), houve melhor mecânica respira-

tória e troca gasosa, menor concentração de mediadores inflamatórios (interleucina 6 e 8 e fator de necrose tumoral alfa) no lavado broncoalveolar, melhor dinâmica de recuperação do nível de surfactante pulmonar e menor grau de lesão histológica pulmonar (27).

Em um estudo clínico retrospectivo (28), observou-se que o sistema foi eficaz na remoção do CO₂. A oxigenação melhorou ao longo das primeiras 24 h (efeito indireto do ajuste ventilatório), e a principal diferença no grupo de pacientes que sobreviveu foi a instalação precoce (média de 1 dia vs. 4 dias; p = 0,034). A taxa de mortalidade foi menor que a esperada pelo *sequential organ failure assessment score*.

No primeiro estudo clínico controlado e randomizado utilizando iLA, na Europa, foram incluídos 81 pacientes. Os pacientes no grupo que utilizaram iLA permaneceram menos tempo em ventilação mecânica, necessitaram menores doses para analgesia/sedação e apresentaram menor liberação de mediadores inflamatórios pelo pulmão (dados não publicados).

São contraindicações para a utilização de iLA: insuficiência cardíaca, choque séptico associado a baixo débito cardíaco, doença arterial obstrutiva grave e trombocitopenia induzida por heparina (29).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As técnicas de APE caracterizam a evolução tecnológica e seu entendimento ao longo do tempo no tratamento da SDRA. Seu conhecimento permite a utilização de estratégias ventilatórias protetoras, garantindo a troca gasosa e equacionando seu maior efeito colateral: acidose respiratória e seus efeitos deletérios.

É possível que no futuro haja redução da necessidade de ventilação invasiva desde que o reconhecimento dos pacientes graves aconteça de forma precoce, quando se deveria instituir o suporte ventilatório combinado: ventilação não invasiva associada a APE. Isso modularia a atividade do centro respiratório e a dispneia, manteria a ventilação espontânea com todos os seus benefícios e evitaria a necessidade de sedação excessiva e complicações relacionadas ao tubo endotraqueal.

REFERÊNCIAS

1. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Extracorporeal oxygenation for acute post traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): use of the Branson membrane lung. *New Engl J Med* 1972; 286: 629-634.
2. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1979; 242: 2193-2196.
3. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005; 31: 776-784.
4. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-166.
5. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372-377.
6. Pesenti A, Patroniti N, Fumagalli R. Carbon dioxide dialysis will save the lung. *Crit Care Med* 2010; 38 (suppl): S549-S554.
7. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, et al. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1-7.
8. Rich PB, Award SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ. A prospective comparison of atrio-femoral and femuro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 628-632.

9. Koshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ, et al. Polymethylpentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduce transfer requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2005; 51: 281-287.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818-824.
11. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
12. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
13. Peek G, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-1363.
14. The Australia New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-1895.
15. Freed DH, Henzler D, White CW, Fowler R, Zarychanski R, Hutchinson J, et al. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anesth* 2009; 57: 240-247.
16. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1899-1905.
17. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory distress failure. *JAMA* 1986; 256: 881-886.
18. Pesenti A, Rossi GP, Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Percutaneous extracorporeal CO₂ removal in a patient with bullous emphysema with recurrent bilateral pneumothoraces and respiratory failure. *Anesthesiology* 1990; 72: 571-573.
19. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6ml/Kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009; 111: 826-835.
20. Zwischenberger JB, Alpard SK. Artificial lungs: A new inspiration. *Perfusion* 2002; 17: 253-268.
21. Tao W, Brunston RL Jr, Bidani A. Significant reduction in minute ventilation and peak inspiratory pressures with arterio-venous CO₂ removal during severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1997; 25: 689-695.
22. Elliot SC, Paramasivam K, Oram J, Bodenham AR, Howell SJ, Mallick A. Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Crit Care Med* 2007; 35 : 945-948.
23. Bein T, Philipp A, Dorlac W, Taeger K, Nerlich M, Schlitt HJ. Von Bagdad nach Regensburg. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A 2797-2801.
24. Wiebe K, Poeling J, Arlt M, Philipp A, Camboni D, Hofmann S, et al. Thoracic surgical procedures supported by a pumpless interventional lung assist. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1782-1788.
25. Fischer S, Hoepfer MM, Tomaszek S, Simon A, Gotlieb J, Welte T, et al. Bridge to lung transplantation with extracorporeal membrane ventilator novalung in the venous-venous mode: the initial Hannover experience. *ASAIO Journal* 2007; 53: 168-170.
26. Müller T, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Jeron A, Luchner A, et al. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice : determinants of efficacy. *Eur Respir J* 2009; 33: 551-558.
27. Iglesias M, Jungebluth, Petit C, Matute MP, Rovira I, Martinez E, et al. Extracorporeal lung membrane provides better lung protection than conventional treatment for severe postpneumonectomy noncardiogenic acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1362-1371.
28. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1372-1377.
29. Walles T. Clinical experience with iLA membrane ventilator pumpless extracorporeal lung-assist device. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4: 297-305.