

ECMO NO TRANSPLANTE PULMONAR

ECMO IN LUNG TRANSPLANTATION

Resumo



Eduardo Fontena

Luciana Tagliari

Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro

E-mail: eduardofontena@gmail.com

O uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) no campo do transplante pulmonar vem expandindo nos últimos anos. Nos centros especializados, virou uma ferramenta indispensável no intraoperatório, nos pacientes mais graves como ponte para o transplante e também uma grande auxiliar no manejo pós-operatório. Essa ferramenta pode ser ajustada e adaptada em diversas configurações para diferentes necessidades no manejo do paciente. A Ecmo venoarterial (V-A) ou venovenosa (V-V) e suas derivações mistas/híbridas podem prover suporte hemodinâmico e/ou respiratório nos pacientes com doença pulmonar avançada.

Pode-se tratar, por exemplo, uma hipercapnia grave no primeiro momento do transplante, instalando ECMO V-V e, durante a fase de clampeamento da artéria pulmonar do receptor, transformar para um sistema ECMO V- A central, seja por instabilidade ou para proteção do enxerto contralateral. A ECMO, além de desempenhar papel fundamental no intraoperatório, é utilizada no tratamento das complicações agudas pós-operatórias como a disfunção primária do enxerto (PGD). Devido a essa versatilidade do sistema ECMO e à possibilidade de utilização do dispositivo por tempo mais prolongado, tanto no pre operatório, intraoperatório e suporte no pós-operatório, a ECMO ganhou esse espaço fundamental. Nesse contexto, vamos discutir a ECMO e o seu papel no transplante pulmonar nessas 3 fases.

Palavras-chave: ECMO no transplante pulmonar, ECMO pré-operatório, ECMO intraoperatório, ECMO pós-operatório.

Abstract

The use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the field of lung transplantation has been expanding in recent years. In specialized centers, it has become an indispensable intraoperative tool, in the most severely ill patients as a bridge to transplantation, and also a great aid in postoperative management. This tool can be adjusted and adapted in various configurations for different patient management needs. Venoarterial (V-A) or venovenous (V-V) ECMO and its mixed/hybrid derivations can provide hemodynamic and/or respiratory support in patients with advanced lung disease. For example, severe hypercapnia

can be treated in the initial stages of transplantation by installing V-V ECMO and, during the clamping phase of the recipient's pulmonary artery, switching to a central V-A ECMO system, either due to instability or to protect the contralateral graft. ECMO, in addition to playing a fundamental role intraoperatively, is used in the treatment of acute postoperative complications such as primary graft dysfunction (PGD). Due to this versatility of the ECMO system and the possibility of using the device for a longer period, both preoperatively, intraoperatively, and for postoperative support, ECMO has gained this fundamental place. In this context, we will discuss ECMO and its role in lung transplantation in these three phases.

Key words: ECMO in lung transplantatio, preoperative ECMO, intraoperative ECMO, postoperative ECMO.

Introdução

O transplante pulmonar vem crescendo e expandindo os seus horizontes, sendo realizados anualmente em torno de 4600 transplantes de pulmão pelo mundo em quase 260 centros especializados. (2) Centros transplantadores, através do avanço tecnológico, vêm ampliando as indicações e diminuindo as barreiras para o transplante nos pacientes com doenças pulmonares em estágio avançado. Um grande avanço nesse campo foi a implementação do uso da ECMO antes, durante e /ou após o transplante, trazendo melhores resultados e taxas de sobrevida.

ECMO versus CEC (bypass convencional)

O uso do suporte extracorpóreos no transplante pulmonar tem o objetivo principal de prover estabilidade hemodinâmica, corrigir a hipoxemia e hipercapnia durante o procedimento, facilitar a dissecção do hilo pulmonar ao tracionar as cavidades cardíacas e prover uma proteção do enxerto recém implantado. (3) A despeito desses benefícios, o uso de circuitos extracorpóreos não é isento de complicações. Quando comparada ECMO ao bypass convencional, a ECMO demanda menor prime no circuito, não necessita de reservatório diminuindo a necessidade de anticoagulação e provoca cascata inflamatória menos intensa. Em contrapartida, com uso do bypass há um aumento das taxas de transfusão, de reoperação por sangramento e maiores complicações relacionadas ao método. Nos últimos anos, com o aprimoramento da tecnologia das membranas e das cânulas da ECMO, a prática ficou mais segura e com menor morbidade.

Diferentes estudos ao longo dos últimos 20 anos compararam a ECMO e a CEC. O grupo da Universidade de Toronto, por exemplo, demonstrou menores complicações relacionadas à ventilação mecânica, menores taxas de transfusão e diminuição do tempo de internação em CTI no grupo de ECMO. (4,5)

O Grupo de Hannover também comparou a CEC convencional à ECMO no transplante pulmonar, mostrando que o grupo em ECMO apresentou melhores taxas de sobrevida. (6,7)

Tal resultado dá-se através do principal efeito protetor da ECMO durante o transplante pulmonar: a proteção do enxerto contra a injúria de reperfusão, com particular atuação no transplante pulmonar bilateral durante o implante do segundo pulmão, momento no qual o

primeiro enxerto fica exposto a todo débito cardíaco durante clampeamento total da artéria pulmonar contralateral o que ocasiona danos celulares.

Utilizando a ECMO, se reduz essa possibilidade, pois o dispositivo proporciona um desvio do débito da câmara direita em 50- 70 % do fluxo, deixando uma reperfusão fisiológica e controlada no primeiro enxerto.

Existem pelo menos 3 momentos cruciais durante o transplante pulmonar em que devemos avaliar o uso da ECMO: o momento do clampeamento da artéria pulmonar do primeiro lado, após reperfusão do primeiro enxerto e, por último e talvez o momento mais sensível, durante o clampeamento da artéria pulmonar contralateral no implante do segundo pulmão no transplante bilateral.

Nesse contexto, o termo suporte extracorpóreo preventivo ou planejado vem ganhando força. A evidência tem mostrado melhores benefícios da indicação precoce e/ou planejada no transplante pulmonar em relação à ECMO indicada em momentos críticos. Estudos mostram que a ECMO colocada com planejamento tem melhores resultados e menores taxas de complicações do transplante, comparáveis aos pacientes que não necessitaram de ECMO no intraoperatório.

Além disso, o grupo de Viena vem mostrando melhores taxas de sobrevida em transplantes realizados em ECMO quando comparados aos transplantes sem ECMO. (8, 9, 10) Estas ECMOS, sendo instaladas preventivamente, mostraram real benefício nos grupos com hipertensão pulmonar e nos grupos cujo enxerto apresentou algum sinal de injúria após a reperfusão. (11) Nas tabelas abaixo, encontram-se critérios de quando considerar ECMO no transplante pulmonar e os critérios fisiológicos que são indicativos de suporte durante o Intraoperatório.

Tabela 1 - Quando considerar ECMO no transplante Pulmonar

Doença de base	Doador Relacionado
Hipertensão Arterial Pulmonar	Doador de Alto Risco - edema , tabagista, tempo de intubação prolongado, tempo de isquemia mais longo
Doença cardiovascular prévia	Reduções de tamanho acentuadas como o Transplante LOBAR
Hipertensão pulmonar secundária a doença de base (FPI)	Necessidade De Ex VIVO
Hipoxemia ou Pressão arterial pulmonar alta após clampeamento da artéria pulmonar	

Doença de base	Doador Relacionado
Tórax pequeno	
Sangramentos de Átrou Artéria pulmonar	
Trasnplantes Pediátricos	
Dificuldade na Ventilação	

Tabela 2 - Valores que indicam a necessidade de Suporte (ECMO) durante o procedimento

Variável	Valor
Pressão arterial sistêmica	< 50- 60 mm Hg
Pressão da Artéria Pulmonar (média)	>40 mmhg
Saturação de Oxigênio	< 85%
Índice Cardíaco	< 2 l/min /m ²
pH	< 7,1

ECMO VV (veno-venosa)

O sistema venoso é utilizado no transplante pulmonar para corrigir hipoxemia ou hipercapnia graves isoladas, refratárias às manobras ventilatórias, e que não impõem alterações hemodinâmica relevantes como disfunção do ventrículo direito e instabilidade hemodinâmica grave, pois o sistema ECMO VV não oferece suporte hemodinâmico, apenas corrige alterações de troca gasosa primariamente.

O sistema venoso é instalado por cânulas periféricas em veias de grande calibre, por técnica de Seldinger, sendo a do fluxo de drenagem, habitualmente, instalada por uma das veias femoriais e a do fluxo de retorno por uma das veias jugulares, preferencialmente a direita por questões anatômicas. Na maioria das vezes, se utiliza o ultrassom transesofágico para posicionamento de cânulas no intraoperatório com a mínima morbidade.

A vantagem da configuração venovenosa dá-se através da correção de alterações gasométricas, normalizando a fisiologia pulmonar sem interagir com o sistema arterial, sem nenhum impacto direto no débito cardíaco ou nas câmaras cardíacas esquerdas, entretanto, na medida que há correção da hipercapnia e hipoxemia, ocorre melhora da resistência vascular periférica pulmonar com redução de pós carga do VD e um ganho indireto na função da câmara direita e do débito cardíaco deste lado.

Em paralelo, outra vantagem do método, consiste em não necessitar de uma anticoagulação tão vigorosa e, atualmente, apresenta baixas taxas de complicações em centros especializados, diminuindo de forma significativa a morbidade do procedimento.

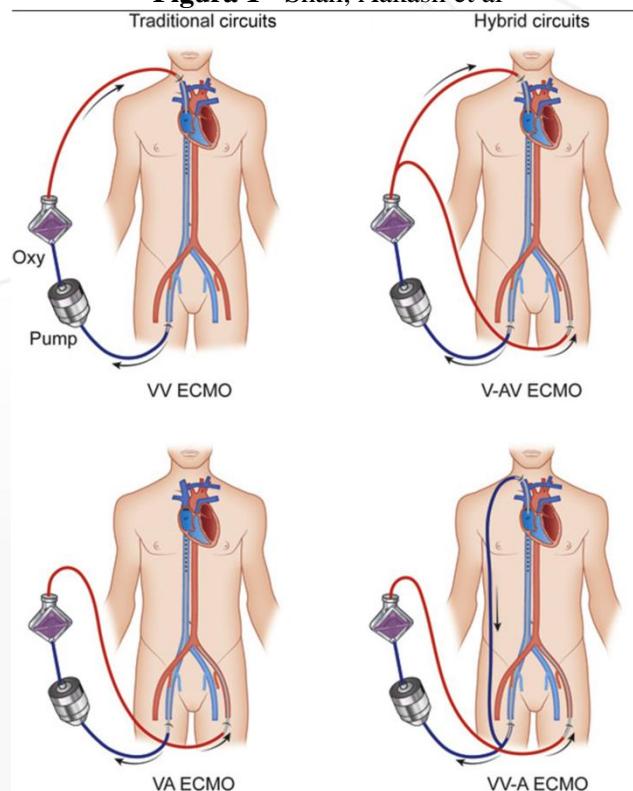
Outra importante aplicação da ECMO VV é como papel protetor nas primeiras 48-72 horas após o transplante. Quando bem indicado, pode evitar ou amenizar uma das grandes complicações: a disfunção primária do enxerto. Nesse cenário, a ECMO permite, além da oxigenação, repouso pulmonar ao passo que as pressões e frequência respiratória no ventilador mecânico são reduzidas. (12)

ECMO VA (veno-arterial)

ECMO VA representa hoje o sistema mais utilizado no transplante pulmonar durante o intraoperatório, pois permite proteger a reperfusão do enxerto, normalizar as pressões da artéria pulmonar, diminuir a sobrecarga sobre o ventrículo direito e até mesmo manter a estabilidade do ventrículo esquerdo durante o procedimento. O sistema V-A é optado quando se prioriza o suporte hemodinâmico com ou sem auxílio ventilatório.

A configuração desse sistema pode ser central, periférica ou combinada dependendo da estratégia e desafios de cada paciente. (13)

Figura 1 - Shah, Aakash et al



No modo central, drena-se o sangue diretamente do átrio ou das duas veias cava e coloca-se a cânula de retorno na aorta ascendente para completo suporte. Essa configuração facilita o campo operatório e permite o implante pulmonar sem repercussões pulmonares durante a manipulação das câmaras cardíacas direita e esquerda.

No modo periférico, pode-se drenar o sangue através de uma ou duas cânulas venosas no sistema femoral ou jugular e retorno no sistema VA com menor fluxo por uma das artérias femorais ou axilares. Utiliza-se essa prática quando se procura uma drenagem do ventrículo direito mais prolongada, além do período do implante dos pulmões bilaterais, como no casos de hipertensão pulmonar primária, cuja disfunção ventricular direita imposta pela doença de base torna esses pacientes propensos às descompensações hemodinâmica e disfunções orgânicas secundárias. Portanto, tal configuração de suporte extracorpóreo garante estabilidade durante o procedimento e, também, posteriormente à sua realização, visto que o ventrículo direito por vezes demanda tempo para melhora de sua função, havendo a possibilidade de manutenção do suporte VA por alguns dias, até sua recuperação.

ECMO com configurações híbridas V-AV e VV-A

As configurações híbridas também podem ser utilizadas no transplante pulmonar, quando há paciente com falência grave de ventrículo direito secundária à doença pulmonar e o paciente necessita de suporte hemodinâmico e ventilatório satisfatórios no mesmo momento. Como exemplo clássico são os pacientes com hipertensão pulmonar grave com disfunção de câmara direita, porém o ventrículo esquerdo é normofuncional. Outros casos, por exemplo, são os pacientes que mesmo em ECMO VV por falência pulmonar desenvolvem disfunções graves do ventrículo direito e necessitem de adicional suporte arterial.

A nomenclatura da configuração é definida com o sistema que drena antes do hífen, o hífen representa a membrana e pós hífen o sistema de retorno/reinfusão.

Outra estratégia da forma híbrida, o sistema VV - A, normalmente é utilizado em paciente que já se encontram em ponte com o sistema VV e por razões do procedimento do transplante pulmonar necessita de um suporte hemodinâmico ou proteção do enxerto durante a perfusão do órgão alocado, transformando as duas vias venosas como fonte de drenagem e o retorno central via aorta.

ECMO pré operatório ou como ponte

Vem crescendo o número de paciente com doença respiratória em estágio final que precisam de algum suporte temporário hemodinâmico ou ventilatório para serem aptos ao transplante. No campo de terapia ponte, foi onde a ECMO mais se expandiu nos últimos anos, permitindo aos pacientes que seriam antes negados ao procedimento uma chance de sobreviver ao transplante de pulmonar. Atualmente, com os circuitos mais biocompatíveis e membranas mais favoráveis pode-se manter um paciente em ECMO estável por tempo mais prolongado, sem coagulopatias, com menores respostas imunológicas e inflamatórias ao método, facilitando o cuidado, consequentemente, permitindo a espera por um doador compatível nas filas de transplantes. (14,15)

A estratégia de ponte para transplante não será abordada com detalhes nesse capítulo, porém cabe ressaltar que serve principalmente para trazer condicionamento e normalizar a fisiologia pulmonar, evitando disfunções de órgãos secundárias à doença de base. O suporte em ponte possibilita estabilizar o paciente, possibilitando a reabilitação cardiopulmonar, melhorando ou mantendo a sua capacidade funcional para a realização do procedimento. Temos como o exemplo o paciente com fibrose pulmonar já listado para o transplante que perde performance clínica muito rápido por exacerbação da doença, com necessidade de aumento de uso de oxigênio, sem condições de manter a reabilitação. Esse paciente em suporte com ECMO, hoje em centros especializados, consegue estabelecer um suporte hemodinâmico ou ventilatório necessário e estabelecer uma reabilitação intra-hospitalar. Essa técnica prioriza garantir que o paciente seja mantido fora de sedativos, totalmente acordado e realizando fisioterapia de reabilitação, em alguns casos até mesmo deambulando, possibilitando um melhor condicionamento físico para o procedimento. (16,17)

Pacientes com doenças pulmonares crônicas sem acompanhamento prévio devem ser avaliados pelo time de transplante com uma análise rigorosa sobre benefício e possibilidade de ser submetido ao transplante pulmonar, evitando futilidade terapêutica. A tomada de decisão deve sempre passar por time multidisciplinar com experiência em transplantes pulmonares nos pacientes críticos.

ECMO na disfunção primária do enxerto (PGD)

A disfunção primária do enxerto configura uma síndrome de injúria pulmonar aguda, de grau leve a grave, que ocorre nas primeiras 72 horas do transplante pulmonar. Apresenta-se clinicamente com hipoxemia e infiltrado pulmonar e, histologicamente, com edema pulmonar e dano alveolar difuso. (18)

Os estudos mostram incidência de PGD de 11-57%, com o grau mais severo chegando a cerca de 20% e agregando um impacto significativo em morbidade e mortalidade depois do transplante pulmonar. (19, 20)

A patogênese dessa síndrome inflamatória é multifatorial. Muitas etapas do processo de transplante são possivelmente envolvidas no desenvolvimento da disfunção primária do enxerto:

1. morte cerebral do doador; explante e preservação do enxerto; tempo da isquemia fria, tipo do líquido de preservação e transporte do órgão; isquemia e reperfusão;
2. fatores relacionados ao doador como gênero feminino, pneumonia, instabilidade hemodinâmica, sobrecarga de volume, critérios expandidos/órgãos marginais;
3. Fatores relacionados ao receptor como transplante unilateral, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, hipertensão arterial pulmonar, índice de massa corporal elevado e transfusão sanguínea. (21, 22)

Na medida em que ocorre o dano alveolar pulmonar, piora da complacência e hipoxemia, a ventilação mecânica, necessariamente, precisará ser ajustada com aumento de pressões insufladas na via aérea e/ou frações inspiradas de oxigênio, provocando injúria pulmonar adicional por lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI). (23) Como consequência, pode-se observar aumento de resistência da artéria pulmonar, disfunção de ventrículo direito, aumento de risco de isquemia da anastomose por piora da perfusão local com aumento das pressões ventilatórias, maior risco de disfunção crônica do enxerto e, na gravidade máxima, a morte.

Estratégias para prevenir o desenvolvimento e minimizar a gravidade da PGD englobam desde a escolha e preservação do órgão ao manejo pós-operatório.

Não há consenso ou protocolo para o uso de ECMO pós transplante. A frequência e limitar para instituição da terapia variam mundialmente conforme a experiência dos centros transplantadores.

Há duas principais indicações para ECMO pós transplante pulmonar: tratamento da PGD grave ou prevenção da PGD.

Identificar pacientes com risco particularmente maior de desenvolver PGD torna-se de fundamental importância, pois uma vez que se antecipa o risco, é possível programar a utilização do suporte com oxigenação por membrana extracorpórea preventivamente ainda no momento intraoperatório.

O implante da ECMO depende da avaliação acurada e célere da causa primária subjacente: PGD SEM disfunção cardíaca ou instabilidade hemodinâmica; disfunção cardíaca primária e/ou instabilidade hemodinâmica ou misto de PGD COM disfunção cardíaca. (24)

PGD sem disfunção cardíaca:

Alguns centros indicam com critérios específicos como relação P/F<100, pressão de pico de 35cmH₂O, platô >30 cmH₂O ou FiO₂>0,6. Outros consideram ECMO por piora geral de parâmetros clínicos e laboratoriais como piora da hipoxemia a despeito do ajuste do suporte ventilatório, ou piora da P/F intra e pós-operatória, ou necessidade de iniciar ou aumentar óxido nítrico. (25,26) A indicação tem foco na proteção do enxerto de efeitos deletérios da ventilação e estresse oxidativo de altas frações de oxigênio.

Embora a ECMO V-A seja a mais comumente empregada no intraoperatório, a ECMO V-V é considerada a estratégia preferida para PGD sem instabilidade hemodinâmica.

PGD com disfunção cardíaca e instabilidade hemodinâmica (disfunção cardiopulmonar):

PGD complicada com disfunção de VD pode ocorrer em pacientes com ou sem hipertensão pulmonar preexistente. Pacientes com disfunção de VD prévia ao transplante pulmonar apresentam maior propensão a necessitarem de suporte inotrópico visto que algumas vezes o VD precisa de tempo para recuperação. Além da hipóxia, sinais como piora da instabilidade, aumento da necessidade de inotrópico, hiperlactatemia, queda da saturação venosa mista (SVO₂), aumento de pressão arterial pulmonar, anormalidades valvares e de contração de parede ventricular ou apresentação desses sinais ao tentar desmamar a ECMO V-A central direcionam ao diagnóstico de PGD com disfunção cardíaca. Para esses casos, instituição ou manutenção de suporte venoarterial é o tratamento de escolha, podendo-se realizar a estratégia de conversão de V-A central para periférico. Nesse cenário de PGD com

disfunção cardíaca, idealmente, adiciona-se uma cânula de reinfusão venosa ao sistema V-A para suporte híbrido (V-AV) garantindo oxigenação. (27)

ECMO para prevenção de PGD e/ou para facilitar remodelamento cardíaco:

Pacientes com hipertensão arterial pulmonar e pacientes com hipertensão pulmonar secundária, principalmente, grupo 3, tem maior propensão a desenvolver PGD. A ECMO V-A intra permite reduzir o fluxo através dos pulmões por desviar o fluxo da cavidade direita do coração, permite um reperfusão mais lenta reduzindo a injúria reperfusão/hiperfluxo, reduz lesão induzida pela ventilação através da redução de parâmetros ventilatórios e, em paralelo, a redução da sobrecarga sobre a parede do ventrículo direito. Através da melhora da resistência arterial pulmonar oferecida pelo transplante, auxilia no remodelamento e recuperação da função ventricular direita no pós-operatório. (28)

A exemplo da prática, o grupo da Medical University of Vienna na Áustria não somente conduz todos os transplantes em ECMO V-A central, como também estende o suporte para o pós-operatório (transacionando V-A central para periférico) por um período de horas a dias para facilitar uma reperfusão do enxerto prolongada e controlada (27)

ECMO para desmame de ventilação mecânica:

Muitos pacientes precisarão de longo tempo de assistência ventilatória mecânica, devido a características de risco prévias como ponte para transplante e desenvolvimento de PGD grave. Para minimizar os efeitos deletérios da ventilação mecânica sobre o enxerto recém implantado, assim como melhorar o status funcional e conforto do paciente, a estratégia de awake ECMO tem sido defendida por muitos centros. Pacientes acordados, extubados e reabilitando ECMO tem uma chance maior de ter taxas de complicações relacionadas a ventilação mecânica reduzidas, principalmente no que se refere a proteção das anastomoses, injúria pulmonar e miopatia. (28)

Contudo, a ECMO não é isenta de riscos. Cabe aos centros com maior expertise os melhores resultados.

O suporte com oxigenação por membrana extracorpórea tornou-se um divisor de águas na área do transplante pulmonar. O avanço tecnológico aliado a experiência cada vez maior dos centros transplantadores permite redução de morbidade e mortalidade e ampliam a perspectiva de possibilidades dentro de casos anteriormente considerados impossíveis de alcançarem sucesso.

Referências

1. Elso - The ELSO Red Book - extracorpóreos Life support - Capítulo Lung Transplantation. 6th Edition. Graeme Maclaren, Daneil Brodie, Roberto Lorusso, Giles Peek , Ravi Thiagarajan, Leen Vercaemst
2. Faccioli E, Terzi S, Pangoni A, Lomangino I, Rossi S, Lloret A, Cannone G, Marino C, Catelli C, Dell'Amore A. Extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications, techniques and results. *World J Transplant.* 2021 Jul 18;11(7):290-302
3. Cirurgia Torácica Contemporânea - JJ Camargo . Darci Ribeiro Pinto Filho, Capítulo de Oxigenação extracorporea - Spencer Camargo.
4. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, Azad S, Singer L, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre A, McRae K, Waddell TK, Keshavjee S, Cypel M. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149:1152–1157.
5. Biscotti M, Yang J, Sonett J, Bacchetta M. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148:2410–2415.
6. Ius F, Kuehn C, Tudorache I, Sommer W, Avsar M, Boethig D, Fuehner T, Gottlieb J, Hoeper M, Haverich A, Warnecke G. Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Dec;144(6):1510-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.095. Epub 2012 Aug 31. PMID: 22944092.
7. Aigner C, Wisser W, Taghavi S, Lang G, Jaksch P, Czyzewski D, Klepetko W. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Mar;31(3):468-73; discussion 473-4. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.11.049. Epub 2007 Jan 12. PMID: 17223352.
8. Hoetzenegger K, Schwarz S, Muckenhuber M, Benazzo A, Frommlet F, Schweiger T, Bata O, Jaksch P, Ahmadi N, Muraközy G, Prosch H, Hager H, Roth G, Lang G, Taghavi S, Klepetko W. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155:2193–2206.e3.
9. Hoetzenegger, Konrad et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 155, Issue 5, 2193 - 2206.e3
10. Hoetzenegger K, Benazzo A, Stork T, Sinn K, Schwarz S, Schweiger T, Klepetko W Vienna Lung Transplant Group. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160:320–327.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.155
11. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, Krenn C, Roth G, Fayzik P, Bacher A, Aigner C, Matilla JR, Hoetzenegger K, Hacker P, Lang I, Klepetko W. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018
12. Hartwig MG, Appel JZ III, Cantu E III, et al. Improved Results Treating Lung Allograft Failure with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1872-9;

13. Hybrid and parallel extracorporeal membrane oxygenation circuits Shah, Aakash et al. JTCVS Techniques, Volume 8, 77 - 85
14. Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, Abrams D, Sonett J, Brodie D, Bacchetta M. Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Lung Transplantation: A 9-Year Experience. Ann Thorac Surg 2017; 104: 412-419 [PMID: 28242078 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.056]
15. Cypel M, Keshavjee S. 24 Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. Clin Chest Med. 2011 Jun;32(2):245-51
16. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults with Respiratory Failure and Related Indications: A Review. JAMA. 2019 Aug 13;322(6):557-568. doi: 10.1001/jama.2019.9302. PMID: 31408142.
17. Thoracic Surgery Clinics - LUNG TRANSPLANTATION -Inpatient Management of the Acutely Decompensating Lung transplant candidate- Stephan A Soder, Eduardo Fontena , Juan C Salgado, Abbas Shahmohammadi , Marcos N Samano , Tiago N Machuca / Thorac Surg Clin 32 2022 - 121- 134.
18. Polastri M, Loforte A, Dell'Amore A, Nava S. Physiotherapy for Patients on Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. Physiother Res Int 2016; 21: 203-209 [PMID: 262743]
19. Suzuki, Y et al. Primary Graft Dysfunction. Semin Respir Crit Care Med. 2013 June; 34(3):305-319
20. Snell, GI et al. Report of ISHLT Workin Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading - A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Jounal of Heart and Lung Transplantation, Vol 36, No 10, October 2017
21. Christie, JD et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung trasnplantation . Chest. 2005; 127(1):161-165.
22. Lee, JC et al. Primary graft dysfunction. Clinicis in chest medicine. 2011; 32(2):279-293
23. Christie, JD et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. Chest. 2003; 124(4):1232-1241
24. Barnes, L et al. Mechanical ventilation for the lung transplant recipient. Curr Pulmonol Rep. 2015 June;4(2):88-96.
25. Luu, HY et al. Mangement of primary graft dysfunctionafter lung translantation with extracorporeal life support: an evidence-based review. J Thorac Dis. 2023 Jul 18;15(7):4090-4100.
26. Bellier, J et al. Extracorporeal membrane oxygenation for grade3 primary gaft dysfunction after lung transplantation: long term outcomes. Clin Transplant 2019;33: e13480.
27. Hartwig, MG et al. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenatin after lung transplantation. Ann Thorac Surg 2012;93:366-71.
28. Kim, NE et al. Long- and short-term clinical Impact of awake extracorporeal membrane oxygenation as bridging therapy or lung transplantation. Respiratory Research 22, 306(2021).