

Rodrigo Cornejo¹, Carlos Romero¹, Diego Ugalde¹,
Patricio Bustos², Gonzalo Díaz¹, Ricardo Galvez¹,
Osvaldo Llanos¹, Eduardo Tobar¹

Hemofiltração de alto volume e ventilação em posição prona em hemorragia subaracnóidea complicada por grave síndrome do desconforto respiratório agudo e choque séptico refratário

High-volume hemofiltration and prone ventilation in subarachnoid hemorrhage complicated by severe acute respiratory distress syndrome and refractory septic shock

1. Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile - Santiago, Chile.
2. Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Hospital Clínico Universidad de Chile - Santiago, Chile.

RESUMO

Relatamos o tratamento bem-sucedido de dois pacientes com hemorragia subaracnóidea complicada com grave falência respiratória e choque séptico refratário, utilizando, simultaneamente, ventilação em posição prona e hemofiltração de alto volume. Esses tratamentos de resgate permitiram que os pacientes superassem a grave situação sem complicações associadas ou efeitos deletérios na pressão intracraniana e de perfusão cerebral. A ventilação em posição prona é, hoje, um tratamento aceito para síndrome de desconforto respiratório agudo grave, e a hemofiltração de alto volume é um suporte hemodinâmico não convencional, que tem diversos

mecanismos potenciais para melhorar o choque séptico. Neste artigo revisamos brevemente esses tratamentos e as evidências relacionadas. Quando outras terapias convencionais são insuficientes para proporcionar oxigenação e perfusão como parte do cuidado neuroprotetor básico dentro de limites seguros em pacientes com hemorragia subaracnóidea, esses tratamentos de resgate podem ser considerados caso a caso por uma equipe com experiência em cuidados críticos.

Descritores: Hemorragia subaracnóidea/ terapia; Respiração artificial; Decúbito ventral; Hemofiltração/métodos; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Choque séptico; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

A manutenção de oxigenação e pressão arterial adequadas é fundamental no cuidado neuroprotetor de pacientes com lesões cerebrais, como a hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA). Complicações pulmonares e outras complicações clínicas, após a HSA, podem aumentar o tempo de permanência no hospital e piorar a mortalidade, assim como o desfecho neurológico.⁽¹⁾ Sepses/choque séptico, transfusões e a gravidade da HSA são fatores de risco independentes para ocorrência da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁽²⁾ Algumas estratégias para pacientes com SDRA grave, como hipercapnia permissiva, níveis mais altos de pressão expiratória final positiva (PEEP) e restrição da terapia hídrica, são difíceis de aplicar em pacientes neurológicos graves. A ventilação em posição prona (VPP) é uma forma raramente utilizada em pacientes com HSA, em razão dos possíveis efeitos deletérios sobre

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 13 de dezembro de 2013
Aceito em 21 de abril de 2014

Autor correspondente:

Carlos M Romero
Unidade de Terapia Intensiva
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Santiago, Región
Metropolitana 8380430
Chile
E-mail: caromero@huch.cl

DOI: 10.5935/0103-507X.20140028

a pressão intracraniana (PIC) e pressão de perfusão cerebral (PPC). Em um pequeno número de relatos que discutiam o uso da VPP em pacientes neurológicos graves, a VPP foi bem tolerada e seus benefícios, em termos de melhora da oxigenação, sobrepujaram os aumentos da PIC, mesmo em condições de menor complacência cerebral.^(3,4)

O choque séptico e a síndrome da disfunção orgânica múltipla (SDOM) são as principais causas não neurológicas de morte na HSA aneurismática.⁽⁵⁾ A mortalidade precoce, no choque séptico, é atribuída à hipotensão refratária; nessas condições, a hemofiltração de alto volume (HFAV) tem sido utilizada como terapia de resgate para reversão da condição de choque e, eventualmente, para remover mediadores inflamatórios.⁽⁶⁾

Até onde sabemos, não existem dados sobre HFAV aplicada a pacientes neurológicos graves com choque grave, e menos ainda sobre o uso concomitante de VPP e HFAV. Neste artigo, descrevemos dois pacientes com HSA aneurismática que evoluíram com SDRA grave e choque séptico refratário, que tratamos com uso simultâneo dessas terapias.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1

Mulher de 36 anos, previamente saudável, foi admitida à unidade de terapia intensiva (UTI) com HSA Fisher IV, Hunt & Hess II e *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS) 1. A angiografia detectou um aneurisma na artéria pericalosa direita, sendo optado pelo tratamento cirúrgico. O aneurisma rompeu-se durante a cirurgia, tendo a paciente sofrido perda de cerca de 3L de sangue. Na UTI, ela apresentou hipertensão intracraniana (PIC até 25mmHg) e desenvolveu aumento do hematoma frontal com hidrocefalia secundária, que necessitou de drenagem ventricular externa e reintervenção. A paciente foi tratada em conformidade com as diretrizes estabelecidas para o paciente com lesão cerebral;⁽⁷⁾ a sedação foi mantida com propofol, fentanil e midazolam. A paciente desenvolveu insuficiência respiratória catastrófica em razão de transfusão maciça, pneumonia aspirativa, coagulopatia e choque séptico refratário, com necessidade de uso de norepinefrina 2mcg/kg/minuto e epinefrina 0,48mcg/kg/minuto para manter pressão arterial média (PAM) em torno de 70mmHg, enquanto a PIC foi de 11mmHg e a PPC de 62mmHg; o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foi de 12.

O principal objetivo do tratamento era adequar a oxigenação cerebral, com o objetivo de manter a PPC

>60mmHg, além de adequada oxigenação arterial e eliminação de dióxido de carbono (PCO_2 de 35 a 40mmHg), porém tais objetivos se tornaram extremamente difíceis de alcançar. A despeito da administração de oxigênio a 100%, ventilação com controle de volume utilizando elevada pressão inspiratória (até 40cmH₂O), PEEP de 20cmH₂O e bloqueio neuromuscular com rocurônio, a pressão parcial de oxigênio (PaO_2) variou de 40,5 a 66,7mmHg, com uma pressão arterial de oxigênio: fração de oxigênio inspirado ($PaO_2:FiO_2$) de 135,7 e índice de oxigenação (IO) de 13,3. Em seu terceiro dia de permanência na UTI, aplicamos simultaneamente VPP (60 horas seguidas) e HFAV. A dose da HFAV foi de 100mL/kg/hora em pulso de 6 horas e, então, 35mL/kg/hora por 18 horas. A paciente evoluiu com melhora da troca gasosa e reversão da condição de choque; a retirada de vasopressores começou 12 horas após a terapia combinada com $PaO_2:FiO_2$ de 174 e IO de 8,6. A PIC permaneceu inalterada.

Dois dias após retorno à posição supina, o IO era de 7, $PaO_2:FiO_2$ de 200mmHg e PAM de 100mmHg, sem suporte de vasopressores (Figura 1). Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios melhoraram; ela permaneceu intubada em razão de sua condição neurológica. Ela apresentou melhora parcial e resposta aos contatos, porém não obedecia ordens. Doppler transcraniano revelou moderado vasoespasmó à direita e à esquerda, responsivo ao tratamento clínico. Não foram observadas complicações significativas durante a permanência na UTI. A paciente foi transferida para uma unidade neurocirúrgica intermediária, tendo sua permanência total na UTI sido de 21 dias. Na evolução, a paciente obteve linguagem compreensível e mobilidade com auxílio de andador 44 dias após sua admissão. Ela obteve escala de Rankin modificada com índice 3; 55 no índice de Barthel; medida de independência funcional (MIF) de 73/126 (58%); e escala de coma de Glasgow (ECG) de 4. O comitê de ética da instituição concedeu sua aprovação para publicação do caso.

Caso 2

Homem de 43 anos de idade e histórico de hipertensão arterial, cefaleia crônica e uso frequente de ácido acetilsalicílico foi admitido ao setor de Emergência em razão de comprometimento da consciência, vômitos e relaxamento dos esfíncteres. Apresentou convulsão tônico-clônica generalizada com necessidade de intubação e ventilação mecânica. A tomografia computadorizada cerebral mostrou HSA Fisher IV, comprometendo as cisternas pré-tronco, perimesencefálica, silviana e quadrigêmea, e do quarto ventrículo.

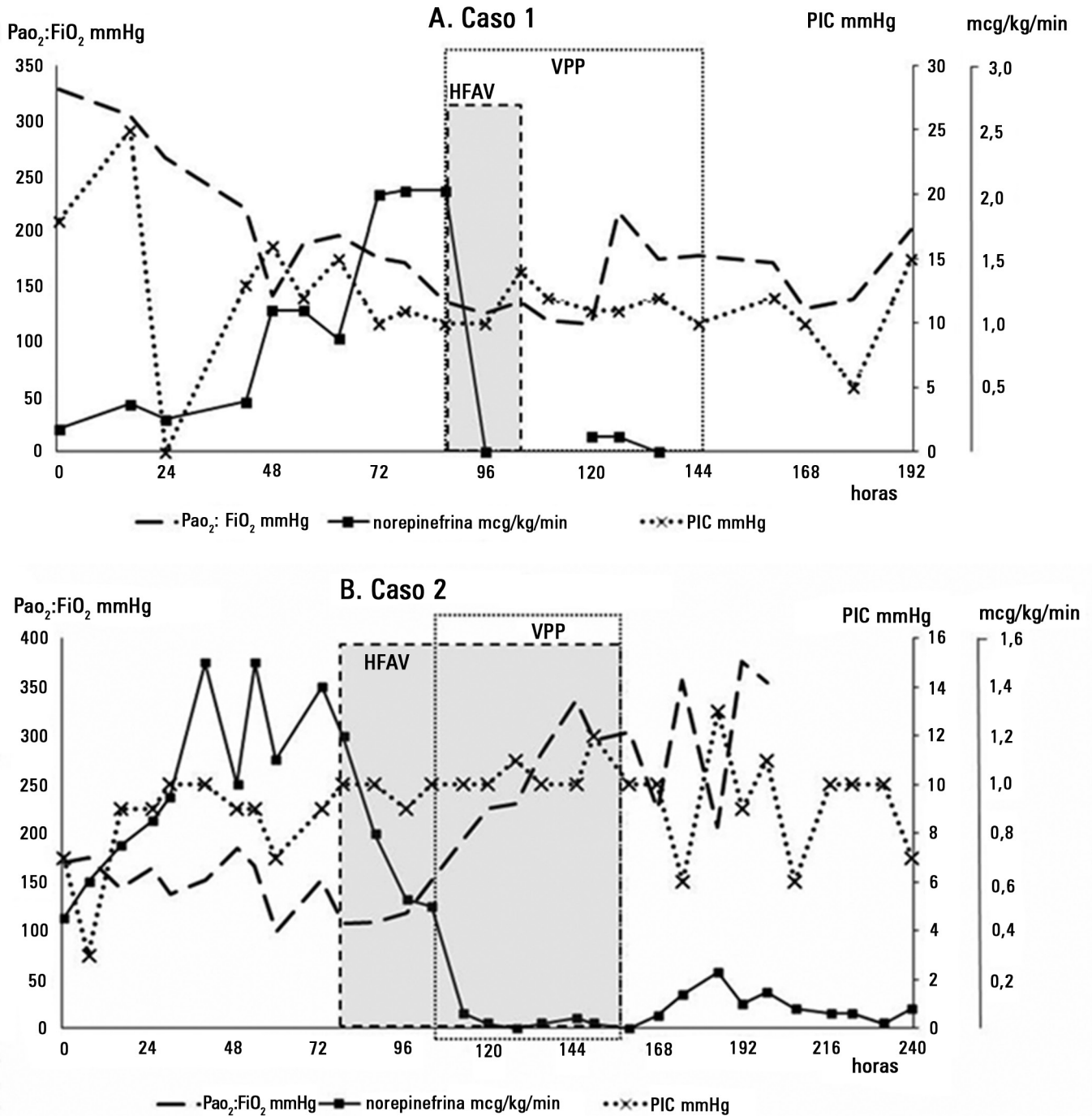


Figura 1 - Evolução temporal da oxigenação ($PaO_2:FiO_2$), necessidade de vasopressores (dose de norepinefrina) e pressão intracraniana durante terapias de resgate em ambos os pacientes (casos 1 e 2). A linha pontilhada mostra o período de ventilação em posição prona e a área cinzenta com bordas em linha interrompida marca o período em hemofiltração de alto volume. $PaO_2:FiO_2$ - pressão arterial de oxigênio: fração de oxigênio inspirado; HFAV - hemofiltração de alto volume; VPP - ventilação em posição prona; PIC - pressão intracraniana.

A reconstrução vascular mostrou ruptura de pseudoaneurisma na artéria vertebral à esquerda. Foi iniciado o uso de anticonvulsivantes, solução salina e vasopressores. O paciente evoluiu com hipertensão intracraniana secundária à hidrocefalia demonstrada em tomografia computadorizada

realizada 2 horas após a primeira, com necessidade de instalação de drenagem ventricular externa. O paciente foi admitido à UTI com HSA Fisher IV, Hunt & Hess V, WFNS 5. O pseudoaneurisma foi ocluído por procedimento de neurointervenção, sendo iniciadas medidas

neuroprotetoras, que incluíram posicionamento da cabeça, controle estrito da temperatura corpórea, da glicemia, hemodinâmica, oxigenação e homeostasia interna. O paciente evoluiu com PIC < 20 mmHg e PPC > 60 mmHg.

Duas semanas após admissão, o paciente apresentou febre e elevação dos parâmetros inflamatórios. Foi iniciada antibioticoterapia empírica mediante suspeita de infecção respiratória. Adicionalmente, o paciente necessitou de angioplastia química e mecânica, em razão de grave vasoespasm. Mais tarde desenvolveu progressivamente falência respiratória e instabilidade hemodinâmica, com SOFA 11. As necessidades de vasopressores aumentaram para norepinefrina > 1 mcg/kg/minuto e a PaO₂:FiO₂ caiu para cerca de 100 mmHg. Foi iniciada a sessão de HFAV (um pulso de 100 mL/kg/h durante 6 horas, seguido de uma dose de manutenção de 35 mL/kg/h durante 18 horas para completar um total de 24 horas consecutivas), com diminuição da necessidade de norepinefrina, mas a grave insuficiência respiratória permaneceu inalterada (PaO₂:FiO₂ de 107 mmHg e IO de 17,8). Foi aplicada, então, VPP. Com o uso combinado de VPP e HFAV, obtiveram-se a diminuição da necessidade de vasopressor (dose de norepinefrina de 0,06 mcg/kg/minuto) e a melhora respiratória (PaO₂:FiO₂ de 226 mmHg e IO de 8,7). Durante a execução de HFAV e VPP, a tensão de oxigenação do tecido cerebral (PtiO₂), PIC e PPC mantiveram-se dentro de margens adequadas. Após 72 horas em VPP sem complicações e obtendo nossos objetivos de redução dos vasopressores e melhora da troca gasosa, o paciente foi retornado à posição supina e a hemofiltração foi suspensa (Figura 1). Mais tarde, suspendeu-se o tratamento com vasopressores e a neuromonitoração. Foi realizado com sucesso desmame da ventilação mecânica, sendo a permanência na UTI de 36 dias, com mais 11 dias em unidade de cuidados intermediários. O paciente foi transferido para unidade de cuidados gerais em neurologia, para reabilitação continuada. O paciente recebeu alta 2 meses após sua admissão, com mínima hemiparesia esquerda, independência para atividades básicas, escala de Rankin modificada 2, índice de Barthel 90, MIF 102 e ECG 5. O comitê de ética médica concedeu sua aprovação para publicação do caso.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, estes foram os primeiros pacientes tratados simultaneamente com VPP e HFAV no contexto de HSA complicada por insuficiência respiratória catastrófica e choque séptico refratário. Esses tratamentos demonstraram efetividade clínica, melhorando a oxigenação e a hemodinâmica, sem efeitos deletérios na PIC e na PPC.

VPP e HFAV são terapias não convencionais de salvamento aplicadas em casos graves de SDRA e choque séptico refratário, respectivamente. Sua aplicação é geralmente restrita em pacientes com HSA em razão das contraindicações gerais de VPP e HFAV em casos de hipertensão intracraniana e coagulopatia. A VPP tem sido contraindicada em casos graves de choque, e a HFAV frequentemente não é viável em pacientes com insuficiência respiratória grave com necessidade de altos níveis de PEEP. Assim, é interessante o efeito sinérgico quando se combinam ambas as terapias, uma facilitando a outra.

Por ocasião dos casos que relatamos, não havia dados robustos que demonstrassem benefícios da VPP e HFAV na sobrevivência. Utilizamos esses métodos nestes pacientes levando em consideração sua grave condição.

Ventilação em posição prona

A disfunção respiratória aguda é a complicação clínica mais frequente em pacientes de HSA que sobrevivem ao sangramento inicial, sendo uma importante causa não neurológica de morte e hipóxia cerebral.^(1,5,8) Diferentes estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com SDRA grave, como hipercapnia permissiva, PEEP mais alto,⁽⁹⁾ restrição hídrica e VPP, são difíceis de aplicar em pacientes neurológicos graves. A VPP é uma terapia factível, segura e não dispendiosa, que, além de melhorar a troca gasosa em mais de dois terços dos pacientes com insuficiência respiratória, pode ser um tratamento que salva vidas em casos graves de SDRA. Particularmente em pacientes com PaO₂:FiO₂ < 100 mmHg, a VPP aumenta a sobrevida, e embora os estudos iniciais não demonstrem benefício,^(2,10-12) estes foram demonstrados em estudos recentes.^(13,14) A VPP foi proposta como estratégia ventilatória protetora do pulmão, pois os alvéolos do pulmão da SDRA podem ser recrutados de forma mais uniforme, com melhor distribuição da distensão e estresse.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Nos últimos anos, implantamos uma estratégia de controle da SDRA grave que tem a VPP como ponto fundamental da terapia. Como outros autores, obtivemos bons resultados utilizando-a em diferentes condições, como na SDRA associada à pandemia de H1N1.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Como pontos desfavoráveis, ao retornar o paciente à posição supina, pode haver perda parcial das melhoras na oxigenação, com necessidade mais frequente de níveis mais elevados de PEEP. Entretanto, esse comportamento parece estar relacionado ao tempo em VPP, pois foram obtidos resultados melhores após períodos prolongados de VPP.⁽¹⁸⁻²¹⁾

A VPP não modifica, de forma significativa, a hemodinâmica sistêmica, porém pode contribuir para reduzir

a pós-carga do ventrículo direito. A pressão intra-abdominal, o fluxo visceral e o balanço energético da mucosa gástrica, em geral, não são alterados.^(22,23)

São escassos os dados sobre efeitos da VPP na PIC em pacientes neurológicos de UTI, sendo seu uso controvertido em razão do risco de elevação da PIC. Contudo, esse último é comumente sobrepujado pela melhora da oxigenação.⁽⁴⁾ A VPP pode ser considerada para pacientes com lesões cerebrais e hipoxemia grave secundária à SDRA, pois a hipoxemia afeta diretamente os desfechos neurológicos e a sobrevivência.^(1,5) Dados experimentais mostram que a posição prona parcial em pacientes com lesão cerebral traumática pode aumentar a PIC. No entanto, na maioria dos pacientes de HSA, o procedimento foi bem tolerado, causando aumento mínimo ou ausente da PIC, enquanto apresentou efeitos significativos na oxigenação. Apenas uma pequena fração teve aumentos da PIC com VPP.^(3,4) Coerentemente, se a PIC for monitorada de forma apropriada, a VPP pode ser uma opção adequada para SDRA em pacientes de HSA.

Hemofiltração de alto volume

A sepse e o choque séptico são causas importantes de morte, e o tratamento atual considera como métodos principais a reanimação guiada por objetivo e as intervenções baseadas em evidência.⁽²⁴⁾ Contudo, o choque séptico refratário ao tratamento padrão com hipotensão não responsiva permanece uma questão em pacientes de UTI, como nestes casos. Terapias de salvamento não convencionais, como a HFAV, surgiram como uma opção para essas condições.⁽⁶⁾

A HFAV é definida por consenso como a aplicação contínua de uma dose de filtração >50mL/kg/hora, ou pulso (4 a 12 horas) de aplicação de 100 a 120mL/kg/hora.⁽²⁵⁾

Nos últimos anos, a HFAV evoluiu desde os estudos experimentais até uma terapia adjuvante para choque séptico. Sua eficácia, porém, ainda não foi completamente estabelecida. Os estudos iniciais mostraram redução das necessidades de vasopressores e mediadores de complemento.^(26,27) Enquanto isso, foram documentadas, na modalidade pulso, melhora hemodinâmica, redução de citocinas e melhora clínica - mesmo com uma única sessão, o que é mais prático e acarreta menos custos.⁽²⁸⁾ A HFAV foi associada a melhora da pressão arterial e ao fluxo microcirculatório sublingual, com aumento da resistência vascular sistêmica, sugerindo um benefício macro-hemodinâmico sistêmico sem efeitos deletérios na microcirculação.⁽²⁹⁾ Mais ainda: a capacidade de responder

à HFAV parece ser por si só um preditor de mortalidade nos casos de choque séptico hiperdinâmico grave.⁽⁷⁾ Em contraste, não foi demonstrado que a hemofiltração de baixo volume seja benéfica para pacientes sépticos.⁽³⁰⁾

Entretanto, em estudo recente (IVOIRE),⁽³¹⁾ não foi possível demonstrar um efeito benéfico geral. Contudo a dose (70mL/kg/hora) e o tempo sob HFAV (período de 96 horas) empregados neste estudo podem não ter sido os parâmetros mais apropriados para esse tratamento. Se a HFAV tem um papel no tratamento do choque séptico permanece uma questão controvertida.

A HFAV foi aplicada em ambos os casos sem insuficiência renal estabelecida, em razão dos objetivos sépticos e hemodinâmicos. Entretanto, é importante considerar que a HFAV como terapia contínua de substituição renal (TCSR) proporciona uma eficaz depuração de solutos, com estabilidade cardiovascular e intracraniana em pacientes com lesão cerebral aguda.^(32,33) Além disso, existem evidências dispersas de que a TCSR possa ter efeitos benéficos em pacientes com hipertensão intracraniana refratária.⁽³⁴⁾ A desvantagem de qualquer TCSR é o uso de anticoagulação, com riscos de hemorragia intracerebral. Entretanto, não utilizamos anticoagulantes nestes casos apresentados. Em nossa experiência, excepcionalmente utilizamos anticoagulantes durante a HFAV em razão da coagulopatia comum em pacientes gravemente sépticos, sem complicações trombóticas relevantes.

Os benefícios teóricos da HFAV no controle da inflamação, além da melhor oxigenação e ventilação mais protetora obtida com a VPP, tornam o uso simultâneo da HFAV e VPP uma combinação possivelmente sinérgica.

CONCLUSÕES

Nestes dois casos de pacientes com hemorragia subaracnóidea, o uso simultâneo de hemofiltração de alto volume e ventilação em posição prona teve efeitos positivos, melhorando a oxigenação e a hemodinâmica, sem consequências deletérias na pressão intracraniana. Em ambos os casos, esses tratamentos possibilitaram aos pacientes superar sua situação grave e, eventualmente, receber alta da unidade de terapia intensiva, sem complicações associadas.

A ventilação em posição prona e a hemofiltração de alto volume são terapias de resgate empregadas em situações catastróficas; assim, o monitoramento adequado e uma equipe profissional experiente em centros adequados são essenciais para sua implantação segura. Há diferentes

teorias fisiológicas, e evidências experimentais e clínicas sobre como a ventilação em posição prona e hemofiltração de alto volume podem proporcionar seus benefícios. Acreditamos que provavelmente a ventilação em posição

prona, em especial, deverá se tornar o tratamento padrão. Endossamos a implantação gradual de ambos os tratamentos, quando possível.

ABSTRACT

We report the successful treatment of two patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage complicated by severe respiratory failure and refractory septic shock using simultaneous prone position ventilation and high-volume hemofiltration. These rescue therapies allowed the patients to overcome the critical situation without associated complications and with no detrimental effects on the intracranial and cerebral perfusion pressures. Prone position ventilation is now an accepted therapy for severe acute respiratory distress syndrome, and high-volume hemofiltration is a non-conventional hemodynamic support

that has several potential mechanisms for improving septic shock. In this manuscript, we briefly review these therapies and the related evidence. When other conventional treatments are insufficient for providing safe limits of oxygenation and perfusion as part of basic neuroprotective care in subarachnoid hemorrhage patients, these rescue therapies should be considered on a case-by-case basis by an experienced critical care team.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage/therapy; Respiration, artificial; Prone position; Hemofiltration/methods; Acute respiratory distress syndrome; Septic shock; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23; quiz 624.
2. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553-64.
3. Thelander A, Cider A, Nellgård B. Prone position in mechanically ventilated patients with reduced intracranial compliance. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(8):937-41.
4. Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1831-8.
5. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27(3):505-14.
6. Romero CM, Downey P, Hernandez G. Hemofiltración de alto volumen en shock séptico. *Med Intensiva*. 2010;34(5):345-52.
7. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N, Connolly ES Jr, Citerio G, Gress D, Hänggi D, Hoh BL, Lanzino G, Le Roux P, Rabinstein A, Schmutzhard E, Stocchetti N, Suarez JI, Treggiari M, Tseng MY, Vergouwen MD, Wolf S, Zipfel G; Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-40.
8. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):196-202.
9. Bugeo G, Bruhn A, Regueira T, Romero C, Retamal J, Hernández G. Positive end-expiratory pressure increases strain in patients with ALI/ARDS. *Res Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):43-51.
10. Charron C, Bouferrache K, Caille V, Castro S, Aegerter P, Page B, et al. Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):785-90.
11. Guérin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(19):2379-87.
12. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, Caspani L, Raimondi F, Bordone G, Iapichino G, Mancebo J, Guérin C, Ayzac L, Blanch L, Fumagalli R, Tognoni G, Gattinoni L; Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(18):1977-84.
13. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):585-99.
14. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
15. Vieillard-Baron A, Rabiller A, Chergui K, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2005;31(2):220-6.
16. Rival G, Patry C, Floret N, Navellou JC, Belle E, Capellier G. Prone position and recruitment manoeuvre: the combined effect improves oxygenation. *Crit Care*. 2011;15(3):R125.
17. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):440-8.
18. Romero CM, Cornejo RA, Gálvez LR, Llanos OP, Tobar EA, Berasáin MA, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study. *J Crit Care*. 2009;24(1):81-8.
19. Cornejo R, Tobar E, Díaz G, Romero C, Llanos O, Gálvez LR, et al. Systematic approach for severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(5):510-21.

20. Cornejo R, Ugalde D, Muñoz M, Romero C, Tobar E, Llanos O, et al. Efectos de la ventilación en posición prona extendida en SDRA secundario a influenza A(H1N1). *Rev Chil Med Intensiv*. 2011;26(1):17-26.
21. McAuley DF, Giles S, Fichter H, Perkins GD, Gao F. What is the optimal duration of ventilation in the prone position in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. 2002;28(4):414-8.
22. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardín F. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest*. 2007;132(5):1440-6.
23. Matejovic M, Rokyta R Jr, Radermacher P, Krouzecky A, Sramek V, Novak I. Effect of prone position on hepato-splanchnic hemodynamics in acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1750-5.
24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
25. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Kotulak T. Report of the working party on high volume hemofiltration including definitions and classification. Proc 2nd Czech Conference on Critical Care Nephrology, Pardubice, Czech Republic, 2007.
26. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27(6):978-86.
27. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J*. 2004;50(1):102-9.
28. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z, Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care*. 2005;9(4):R294-302.
29. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A. Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. *Crit Care*. 2010;14(5):R170.
30. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaud E; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(3):803-10.
31. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1535-46.
32. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(3):457-66.
33. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial*. 2009;22(2):165-8.
34. Fletcher JJ, Bergman K, Feucht EC, Blostein P. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):101-5.