

Efetividade da terapia por oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes críticos com COVID-19

Effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy in critically patients with COVID-19

Eficacia de la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes críticos con COVID-19

Recebido: 31/01/2022 | Revisado: 05/02/2022 | Aceito: 06/02/2022 | Publicado: 12/02/2022

Stephanie Zambrano Lavezzo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-0039>

Universidade São Judas Tadeu, Brasil

E-mail: stephanielavezzo@hotmail.com

Samantha Ellen Beltrame

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6703-7826>

Universidade São Judas Tadeu, Brasil

E-mail: samanthaellensb@hotmail.com

Carolina Heitmann Mares Azevedo Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9457-2733>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: chribeiro@ufpa.br

Ana Cristina Lo Prete

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-5296>

Universidade São Judas Tadeu, Brasil

E-mail: analoprete@gmail.com

Resumo

Casos graves de COVID-19 podem necessitar de terapias de suporte de oxigênio, como a utilização de Membrana de Oxigenação Extracorpórea (ECMO) e ventilação mecânica (VM). A ECMO é uma terapia usada para suporte temporário em casos de falência da função pulmonar e/ou cardíaca. Esta revisão integrativa objetivou avaliar a literatura científica sobre a efetividade da ECMO em pacientes críticos com COVID-19. Foram incluídos na presente revisão artigos coletados do PubMed, publicados no período de dezembro de 2019 a junho de 2021, utilizando-se os descritores “COVID-19” e “ECMO”. Foram excluídos artigos que não apresentavam resultados sobre a avaliação da relação da ECMO com a COVID-19 e os que se enquadravam na categoria de modelo de carta ao editor ou revisões narrativas. Para a discussão de forma integrada, os artigos foram agrupados em uma tabela contendo título, objetivo, método, metodologia, resultados e conclusão. Foram incluídos para a análise integrativa, 36 artigos. Foi possível evidenciar uma maior eficácia da ECMO nos pacientes mais jovens (< 71 anos), com maior gravidade da doença e nos que apresentavam comorbidades. Porém, a terapia apresenta certos tipos de complicações, como alto risco de trombose e falhas no circuito, o que podem levar a um desmame malsucedido da ECMO. A terapia com ECMO pode auxiliar pacientes graves com COVID-19 em determinadas condições, embora possa aumentar o risco de trombose, sendo necessários mais estudos para um melhor esclarecimento.

Palavras-chave: COVID-19; Oxigenação por membrana extracorpórea; Eficácia.

Abstract

Severe cases of COVID-19 may require oxygen support therapies, such as the use of Extracorporeal Oxygenation Membrane (ECMO) and mechanical ventilation (MV). ECMO is a therapy used for temporary support in cases of pulmonary and/or cardiac function failure. This integrative review aimed to assess the scientific literature on the effectiveness of ECMO in critically patients with COVID-19. Articles collected from PubMed, published from December 2019 to June 2021, using the descriptors "COVID-19" and "ECMO" were included in this review. Articles that did not present results on the assessment of the relation between ECMO and COVID-19 and those that fell into the category of letter to the editor model or narrative reviews were excluded. For an integrated discussion, the articles were grouped in a table containing title, objective, method, methodology, results and conclusion. 36 articles were included for the integrative analysis. It was possible to evidence a greater efficacy of ECMO in younger patients (< 71 years), with greater disease severity and in those with comorbidities. However, the therapy has certain types of complications, such as a high risk of thrombosis and circuit failure, which can lead to an unsuccessful weaning from ECMO. ECMO therapy can help critically patients with COVID-19 in certain conditions, although it may increase the risk of thrombosis, and further studies are needed for better clarification.

Keywords: COVID-19; Extracorporeal membrane oxygenation; Efficiency.

Resumen

Los casos graves de COVID-19 pueden requerir terapias de apoyo de oxígeno, como el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y ventilación mecánica (VM). ECMO es una terapia utilizada como soporte temporal en casos de falla de la función pulmonar y/o cardíaca. Esta revisión integradora tuvo como objetivo evaluar la literatura científica sobre la efectividad de ECMO en pacientes críticos con COVID-19. En esta revisión se incluyeron artículos recopilados de PubMed, publicados entre diciembre de 2019 y junio de 2021, utilizando los descriptores "COVID-19" y "ECMO". Se excluyeron los artículos que no presentaron resultados sobre la evaluación de la relación de ECMO con el COVID-19 y aquellos que encajan en la categoría de modelo de carta al editor o reseñas narrativas. Para una discusión integrada, los artículos fueron agrupados en una tabla que contenía título, objetivo, método, metodología, resultados y conclusión. Para el análisis integrador se incluyeron 36 artículos. Se pudo evidenciar una mayor efectividad de ECMO en pacientes más jóvenes (< 71 años), con mayor gravedad de la enfermedad y en aquellos con comorbilidades. Sin embargo, la terapia tiene ciertos tipos de complicaciones, como un alto riesgo de trombosis y fallas en el circuito, que pueden conducir a un destete ECMO fallido. La terapia ECMO puede ayudar a los pacientes críticos con COVID-19 en ciertas condiciones, aunque puede aumentar el riesgo de trombosis, y se necesitan más estudios para obtener más aclaraciones.

Palabras clave: COVID-19; Oxigenación por membrana extracorpórea; Eficacia.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada do surto de casos de uma pneumonia de etiologia não identificada em Wuhan, na China. No final de janeiro de 2020 foi confirmado que se tratava da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-COV-2), pertencente à família dos coronavírus, nomeada como a COVID-19, que rapidamente se expandiu pelo mundo (Wang et al., 2020). Até setembro de 2021, dados atualizados disponibilizados pela Universidade de Medicina John Hopkins situada nos Estados Unidos indicaram que 225.725.790 casos foram registrados mundialmente, incluindo 4.647.639 de mortes causadas pelo vírus (Universidade John Hopkins, 2021).

A COVID-19 afeta diretamente o trato respiratório do indivíduo, causando uma série de infecções no mesmo (Umakanthan et al., 2020). Segundo o Jornal de Cardiologia Brasileiro (2021), de 15 a 20% dos pacientes diagnosticados com a SARS-COV-2 podem evoluir com a forma mais grave da doença, progredindo muitas vezes para a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), definida como hipoxemia secundária à um início rápido de edema pulmonar não cardiogênico, abrangendo lesões pulmonares, incluindo pneumonia, sepse, choque não cardiogênico e traumas (Ribeiro, 2020; Williams, 2021).

Nestes casos de agravamento, ocorre a internação do paciente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo este tratado com o uso de medicamentos, Membrana de Oxigenação Extracorpórea (ECMO) e ventilação mecânica (MV), quando necessários (Kowalewski et al., 2020).

A ECMO é uma modalidade de suporte de vida extracorpóreo que possibilita suporte temporário à falência da função pulmonar e/ou cardíaca, refratária ao tratamento convencional. Indicada em casos de insuficiência respiratória hipoxêmica ou hipercapnica e choque cardiogênico ou não cardiogênico. Seu uso de forma venovenosa (VV-ECMO) é escolhido em casos de insuficiência respiratória com função cardíaca preservada, enquanto a ECMO venoarterial é indicada para fornecer suporte cardíaco em casos com função pulmonar preservada ou não (Chaves et al., 2019).

O circuito ECMO consiste em uma bomba de sangue, oxigenador, no qual ocorrem as trocas gasosas entre oxigênio e gás carbônico, drenagem, cânulas de retorno, fluxo, sensores de pressão, trocador de calor (para o resfriamento ou aquecimento) e pontos de acesso arterial e venoso para a coleta de sangue no circuito (Chaves et al., 2019).

O uso desta terapia tornou-se mais conhecido depois da onda de casos de COVID-19 começar, porém esta técnica é utilizada há anos e foi criada em 1953, pelo médico cirurgião estadunidense John Gibbon e aperfeiçoada ao longo dos anos com apoio do crescimento da tecnologia (Hill, 1982).

Muitos artigos vêm sendo publicados analisando a relação da COVID-19 com o uso da ECMO. Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo revisar de forma integrativa os dados da literatura científica que avaliam a efetividade da terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes críticos com COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A análise foi realizada por meio do cruzamento das palavras-chave disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Foram usados os descritores “COVID-19” e “Extracorporeal Oxygenation Membrane”, nas línguas portuguesa e inglesa.

O trabalho tem como alvo a seguinte questão: a terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é efetiva em pacientes críticos com COVID-19?

As buscas foram realizadas na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (PUBMED)*, uma vez que esta base permite buscas simultâneas nas principais fontes nacionais e internacionais.

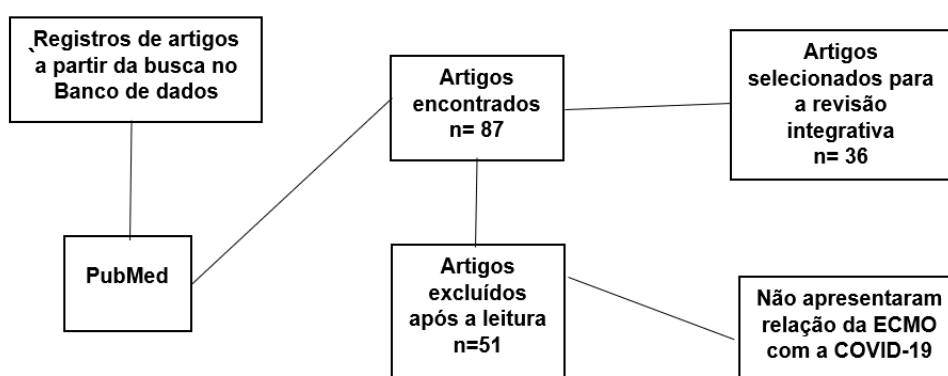
Para realizar essa revisão integrativa, considerou-se a análise de Koche (2011) sobre fundamentos de metodologia científica e Silva et al (2022) sobre revisão integrativa na COVID-19.

A pesquisa englobou artigos publicados no período de dezembro de 2019 a junho de 2021, que apresentaram o texto na íntegra de forma gratuita. Foram adicionados filtros para a seleção do tipo de publicação: estudo clínico, ensaio clínico, estudo observacional, estudo multicêntrico, meta-análise, revisão sistemática e diretriz de prática. A seleção resultou em 87 artigos.

Como critérios de exclusão, foram retirados os estudos que não apresentavam resultados sobre avaliação da relação da ECMO com a COVID-19 e os que se enquadravam na categoria de modelo de carta ao editor, por não se tratar de modelo de forte evidência científica, ou revisões narrativas, por se tratar de artigos que compilam dados de outros artigos, evitando duplicação de informações.

Após aplicação desses critérios o trabalho resultou na análise em pares de 36 artigos, os quais foram utilizados para esta revisão de forma integrada (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos trabalhos.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

Seguindo os critérios de seleção estabelecidos, foram incluídos no presente estudo 36 artigos relacionados à ECMO em pacientes críticos com COVID-19.

Os resultados estão apresentados no Quadro 1, no qual se encontram título, objetivo, método, metodologia, resultado e conclusão dos artigos selecionados.

Quadro 1 – Perfil e características dos artigos selecionados.

	ARTIGO	OBJETIVO	DESENHO DO ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADO	CONCLUSÃO
01	Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. (RIEDER <i>et al.</i> , 2020).	Avaliar se a adsorção de citocinas é benéfica em pacientes críticos com a COVID-19 que necessitam de suporte de oxigenação de membrana extracorpórea veno-venosa (vv-ECMO).	Multicêntrico randomizado clínico controlado	Randomizaram pacientes com COVID-19 que necessitavam de VV-ECMO. Durante o uso, estes pacientes receberam adsorção de citocinas e foram acompanhados por 72h.	Ocorreu redução da IL-6 em 75% dos pacientes após 72 horas em comparação com a medição da linha de base e o tempo para a explantação de ECMO bem sucedida dentro de 30 dias .	Houve expressiva redução da inflamação após 72h de uso de ECMO com adsorção de citocinas.
02	Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with COVID-19: a rapid systematic review of case studies (HU <i>et al.</i> , 2020).	Esclarecer o uso da ECMO em pacientes com a COVID-19.	Revisão sistemática	Três revisores avaliaram relatos de casos de pacientes com COVID-19 grave, tratados com ECMO.	De 72 pacientes, 52,8% morreram, 18,0% ainda estavam em tratamento ECMO, 16,7% estavam em recuperação, 9,7% foram recuperados e 2,8% permaneceram hospitalizados.	A ECMO estabiliza e aumenta a sobrevivência de pacientes graves com COVID-19, mas a utilidade para redução da mortalidade SARA foi limitada.
03	Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. (BEMTGEN <i>et al.</i> , 2020).	Investigar a taxa de complicações da oxigenação por VV-ECMO na infecção pela COVID19 em comparação com um grupo de controle retrospectivo de 2018 à 2019.	Unicêntrico prospectivo	Dados de todos os pacientes em V-V ECMO tratados em uma UTI, onde todos os circuitos da ECMO foram verificados uma vez por dia por um perfusionista, três vezes por dia por cada enfermeiro e um médico para formações visíveis de trombos, depósitos lipídicos e alterações no rolamento da cabeça da bomba.	Foram analisados 66 pacientes V-V ECMO, onze pacientes que foram testados positivos para SARS-CoV-2 e 55 pacientes atendidos no hospital. A sobrevida de 28 dias foi de 72,7% no grupo COVID-19 e 58,2% para o grupo não COVID-19. Foi obtido como resultado uma taxa significativamente maior de complicações trombóticas no circuito ECMO de pacientes COVID-19,	A formação de trombos no circuito extracorpóreo em pacientes COVID-19 é comum e potencialmente fatal. Em comparação com o V-V ECMO usual, o risco é maior e, por isso, é necessário um acompanhamento especial para evitar complicações.

				Foram coletados dados demográficos (idade, sexo) e características da linha de base relacionadas ao V-V ECMO (duração, indicação, tamanho da cânula), estratégia anticoagulação, medições de dímeros-D, sobrevida à descarga e presença de complicações relacionadas ao dispositivo V-V ECMO.	especialmente trombose na cabeça da bomba, em comparação com pacientes não COVID-19 (63,6% vs. 18,2%).	
04	COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series (MARTINELLI <i>et al.</i> , 2020).	Descrever as características clínicas dos pacientes com pneumotórax e pneumodiastino, e considerar se o desenvolvimento de pneumotórax pode ser usado como um marcador de prognóstico ruim.	Multicêntrico retrospectivo	Os critérios de inclusão limitaram-se ao diagnóstico da COVID-19 e à presença de pneumotórax ou pneumomediastino, permitindo 28 dias de acompanhamento pós-pneumotórax em cada caso. Os detalhes obtidos no registro medical incluíram demografia, histórico médico passado, investigações laboratoriais, manejo clínico, progresso do paciente e sobrevivência.	No estudo foram incluídos 71 pacientes, dos quais 60 tinham pneumotórax e 11 tiveram pneumomediastino sozinho. Alguns pacientes desenvolveram sua complicação enquanto entubados e ventilados, com ou sem ECMO. Dos 71 pacientes, 12 usaram a ECMO, sendo que 8 sobreviveram.	Não houve diferença significativa na aposta de sobrevivência pós-pneumotórax, apenas com ventilação invasiva em comparação com aqueles que têm suporte ao ECMO, sendo as duas terapias eficazes. Pacientes com ≥ 70 anos tiveram uma sobrevida significativamente menor de 28 dias do que os mais jovens.
05	The role of extracorporeal life support for patients with COVID-19: Preliminary results from a statewide experience. (SULTAM <i>et al.</i> , 2021).	Há uma escassez de dados clínicos sobre pacientes gravemente doentes com COVID-19 que requerem ECMO.	Revisão sistemática	Foram obtidos dados clínicos dos 10 primeiros pacientes em todo estado, gravemente doentes com COVID-19 que necessitaram de ECMO. Seus achados laboratoriais e clínicos, incluindo seu curso clínico, tempo para ECMO e recuperação foram obtidos.	Idade variou de 31 à 62 anos, sete com comorbidades. Todos foram canulados na configuração venosa. Oito (80%) foram liberados entre o 7 e 11 dias, 1 (10%) está atualmente em um curso para “desmamar” e 1 (10%) morreu após 9 dias em ECMO de disfunção múltiplos órgãos.	Por ter ocorrido apenas 1 óbito, a terapia foi considerada eficaz nesta fase inicial, porém haja riscos de complicações como tromboembolismo, hemorragias e infecções.
06	Multi-system inflammatory syndrome in children &	Avaliar os casos notificados em crianças	Revisão sistemática	Foi realizada busca sistemática no banco de dados eletrônico	Pacientes com MIS-C apresentaram gravidade da doença, com 68% dos casos	O MIS-C parece ser uma condição de alta gravidade, com

	adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. (RADIA <i>et al.</i> , 2020).	e adolescentes da síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C) com associação temporal com a COVID-19.		MEDLINE de 1/12/2019 a 31/05/2020 sobre a COVID-19 e crianças, adolescentes, recém-nascidos ou bebês. Foi empregado um formulário estruturado de extração de dados para padronizar a identificação e recuperação de dados de manuscritos.	necessitando de UTI; 63% necessitaram de apoio inotrópico; 28% casos que necessitam de algum tipo de suporte respiratório, e 31 necessitaram de ECMO. Ocorreram 12 (1,5%) mortes, as quais 7 estavam em ECMO, 2 morreram após um AVC e 3 não tiveram causa da morte declarada.	68% dos casos tendo exigido apoio de cuidados críticos, incluindo a ECMO. Apesar das mortes de 1.5%, a causa para cada caso não foi conhecida, com 7 crianças em suporte ECMO. Desse modo, a terapia foi considerada eficaz.
07	COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. (KACHE <i>et al.</i> , 2020).	Apresentar estratégias de gestão para pacientes pediátricos gravemente doentes com COVID-19 em configurações de recursos altos e limitados.	Revisão Sistemática	Rever evidências disponíveis sobre evidências para o cuidado de crianças gravemente doentes com infecção por SARS-CoV-2. Quando faltaram as evidências, essas lacunas foram substituídas por diretrizes baseadas em consenso.	Esse processo gerou 44 recomendações relacionadas aos pacientes pediátricos com COVID-19 que apresentam problemas respiratórios ou insuficiência, sepse ou choque séptico, parada cardiopulmonar, MIS-C e aqueles que necessitam de terapias adjuvantes, ou ECMO.	É sugerido que a implantação antecipada do ECMO evita a progressão de falha de múltiplos órgãos, em especial em idade mais avançada, presença de comorbidades e estado imunocomprometido, porém precisa ser avaliado por conta das contraindicações.
08	Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report. (BEIGEL <i>et al.</i> , 2020).	Esclarecer se o antiviral Remdesivir é eficaz para o tratamento da COVID-19.	Estudo duplo-cego randomizado unicêntrico	Ensaio controlado por placebo de remdesivir intravenoso em adultos hospitalizados com COVID-19 e com infecção do trato respiratório inferior. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber remdesivir (200 mg no dia 1 e 100 mg diariamente por até 9 dias) ou placebo por até 10 dias. O desfecho primário foi o tempo de recuperação, definido pela alta hospitalar ou internação para fins de controle de infecção. Foram criados critérios de categorias do 1 ao 8.	Foram submetidos à randomização 1.062 pacientes, sendo 541 atribuídos ao remdesivir e 521 ao placebo. Para aqueles que recebem ventilação mecânica (VM) ou ECMO, a taxa para recuperação foi de 0,98. Entre os 285 pacientes que estavam recebendo VM ou ECMO no momento da matrícula, os pacientes do grupo remdesivir receberam essas intervenções por menos dias do que os do grupo placebo. A incidência de VM ou ECMO entre os 766 pacientes que não estavam com essas intervenções na matrícula foi menor no grupo remdesivir do que no placebo.	Os dados mostram que o remdesivir foi superior ao placebo na redução do tempo de recuperação. Além disso, a VM e a ECMO se mostraram mais eficientes no grupo remdesivir, demonstrando vantagens na associação.

09	Venous Thromboembolism Events Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Based on CT Scans. (PARZY <i>et al.</i> , 2020).	Determinar a prevalência de eventos de tromboembolismo venoso em pacientes infectados com SARA que requerem ECMO e comparar eventos de tromboembolismo venoso e variáveis de coagulação em pacientes que necessitavam de ECMO de acordo com o patógeno.	Observacional retrospectivo unicêntrico	Neste estudo, foram incluídos pacientes internados com SARA relacionada ao COVID-19 que necessitam de VV-ECMO. Também para comparação com pacientes SARS-CoV-2, foram extraídos dados de um grupo com 10 pacientes com gripe e um grupo com 24 pacientes com pneumonia adquirida pela comunidade bacteriana (CAP) à partir de um banco de dados de um estudo prévio sobre eventos venosos de tromboembolismo após VV-ECMO.	Foram incluídos 13 pacientes com SARA que necessitaram de ECMO. Todos esses pacientes apresentaram embolia venosa de trombo.	Todos os 10 pacientes analisados tiveram tromboembolismo venoso durante o uso da ECMO, mesmo fazendo o uso de anticoagulantes, portanto a ECMO pode levar a formação de trombos.
10	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. (KAUSHIK <i>et al.</i> , 2020).	Avaliar características clínicas e desfechos da SARA associada à MISC-C.	Multicêntrico observacional retrospectivo	Estudo de 33 pacientes pediátricos (de 1 mês a 21 anos) com infecção confirmada com SARS-CoV-2 que atendem aos critérios para MIS-C admitidos de 23 de abril a 23 de maio de 2020, a 3 Hospitais Infantis de Atenção Terciária de Nova York.	Para o tratamento, a imunoglobulina intravenosa foi utilizada em 18 pacientes, corticosteroides em 17, tocilizumabe em 12, remdesivir em 7, vasopressores em 17, VM em 5, ECMO em 1 e bomba de balão intra-aórtico em 1. Todos os pacientes receberam alta domiciliar. O paciente que estava em ECMO morreu no 6 dia, porque desenvolveu um AVC com hemorragia subaracnóidea.	Apenas um paciente utilizou da ECMO e veio à óbito, não mostrando eficácia neste estudo.
11	Anticoagulation Management in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation (GUO <i>et al.</i> , 2020).	Explorar características especiais de coagulação e gerenciamento de anticoagulação em ECMO em pacientes com COVID-19.	Observacional Retrospectivo unicêntrico	Foi realizado o estudo de 8 pacientes com COVID-19 que foram submetidos à VV-ECMO. Foram coletados os parâmetros demográficos, comorbidades, resultados laboratoriais, dados relacionados ao ECMO e	Oito dos 667 pacientes confirmados com COVID-19 receberam VV-ECMO, dos quais 01 foi desmamado por condição se deteriorando e veio à óbito. Três outros morreram de agravamento persistente da consolidação pulmonar. Outros três foram desmamados com sucesso e tiveram alta, e 01 foi desmamado, porém	Hipercoagulabilidade durante o suporte ao ECMO em pacientes com COVID-19 são comuns e possivelmente aumentam a propensão para eventos trombóticos e falha do oxigenador. Atualmente não há evidências suficientes para

				parâmetros de coagulação dos prontuários.	ainda recebe tratamento de reabilitação. Dos 8 pacientes, 6 desenvolveram lesão renal aguda e necessitaram de terapia de substituição renal contínua.	apoiar uma estratégia de anticoagulação mais agressiva. Dos 8 pacientes, 4 sobreviveram, sendo considerada uma técnica eficaz.
12	Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study (MEYTS <i>et al.</i> , 2020).	Descrever a apresentação, as manifestações e o resultado da infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos com raros erros de imunidade (IEI), para informar os médicos e aumentar a compreensão da defesa do hospedeiro contra SARS-CoV-2.	Observacional retrospectivo multicêntrico	Um convite para participar de um estudo retrospectivo de 94 pacientes foi distribuído globalmente às sociedades científicas e médicas. O questionário perguntou sobre dados demográficos, apresentação do COVID-19, tratamento e desfechos em pacientes com IEIs e infecção documentada SARS-CoV-2.	Dez pacientes foram assintomáticos, 25 foram tratados como ambulatoriais, 28 internações sem tratamento intensivo ou ventilação, 13 necessitaram de ventilação não invasiva ou administração de oxigênio, 18 de internação em UTI, 12 necessitaram de ventilação invasiva e 3 necessitaram de ECMO, sendo que 2 morreram. No total nove pacientes (7 adultos e 2 crianças) morreram.	Este estudo demonstra que mais de 30% dos pacientes com IEI tinham COVID-19 e fatores de risco predispondo a doença grave/mortalidade na população geral também pareciam afetar pacientes com IEI, incluindo pacientes mais jovens. O tratamento com ECMO nesse caso não foi eficaz, pois dois de três pacientes vieram à óbito.
13	Multi-institutional Analysis of 100 Consecutive Patients with COVID-19 and Severe Pulmonary Compromise Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: Outcomes and Trends Over Time (JACOBS <i>et al.</i> , 2021).	Rever uma experiência clínica em pacientes com COVID-19 apoiados com ECMO.	Multicêntrico prospectivo de coorte	Uma experiência clínica em 100 pacientes consagrados, em 20 hospitais, com COVID-19 apoiados com ECMO. Os dados capturados incluíram características do paciente, fatores de risco pré-COVID-19, comorbidades e confirmação do diagnóstico COVID-19, características de suporte ao ECMO, medicamentos específicos utilizados na tentativa de tratar o COVID-19 e desfechos de curto prazo por meio da alta hospitalar.	Todos os 100 pacientes foram separados da ECMO: 50 pacientes sobreviveram e 50 pacientes morreram. A taxa de sobrevivência com VV-ECMO foi de 51%, enquanto com VA-ECMO foi de 25%. Dos 50 sobreviventes, 49 receberam alta do hospital e 1 permaneceu internado. Os sobreviventes eram geralmente mais jovens.	A ECMO facilita o resgate e a sobrevivência de pacientes em estado crítico com COVID-19. A sobrevivência de pacientes apoiados apenas com VV-ECMO é de 51%. Existe uma variação substancial no tratamento medicamentoso da COVID-19, mas a ECMO oferece uma estratégia de resgate razoável.

14	Characteristics of mortal COVID-19 cases compared to the survivors (ZHOU <i>et al.</i> , 2020).	Explorar fatores de risco associados aos óbitos do COVID-19.	Revisão sistemática	Foram pesquisados artigos no PubMed, EMBASE e CNKI e à partir disso foram realizadas análises. Dezenove estudos foram utilizados.	A VM e a ECMO desempenham papel crucial no tratamento de casos críticos, embora possam levar a infecções subsequentes, pois as bactérias podem invadir os pulmões através do tubo de traqueostomia, podendo causar danos pulmonares, pneumotórax e a incapacidade de interromper o suporte do ventilador.	A VM e ECMO desempenham excelente papel no tratamento de casos críticos, embora seja importante determinar a condição geral dos pacientes infectados e reduzir a taxa de mortalidade.
15	Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. (DAVIES <i>et al.</i> , 2020).	Descrever as características clínicas, curso, manejo e desfechos de pacientes admitidos em internação na UTI pediátrica (PICUs) em pacientes pediátricos com MIC-C associada ao SARS-CoV-2.	Observacional multicêntrico retrospectivo	Foi realizado um estudo em crianças, admitidas no PICUs no Reino Unido. Foram analisados dados coletados rotineiramente, incluindo detalhes demográficos, apresentando características clínicas, comorbidades subjacentes, marcadores laboratoriais, achados ecocardiográficos, intervenções, tratamentos e desfechos.	Três crianças precisaram de ECMO, sendo que duas morreram.	Aneurismas da artéria coronária parecem ser uma complicação importante nos pacientes com a COVID-19. A ECMO nesse caso não foi eficaz por sua baixa taxa de sobrevivência.
16	Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce (VOGEL <i>et al.</i> , 2020).	Descrever as recomendações da Força Tarefa para o cuidado de gestantes e pós-partos com COVID-19	Revisão sistemática	Avaliação e síntese de evidências para informar o desenvolvimento dessas recomendações. O estudo inclui 13 especialistas da saúde. Foram incluídos na pesquisa o remdesivir, hidroxiquina, tromboembolismo venoso e a ECMO.	Não há atualmente evidência primária sobre o uso da ECMO e seus benefícios e danos, embora se saiba ser eficaz em alguns grupos de pacientes adultos com doenças críticas. A Força Tarefa recomenda que o posicionamento propenso seja considerado em mulheres que recebem qualquer forma de oxigenoterapia suplementar ou mulheres em VM, embora deva-se tomar cuidado.	O encaminhamento à um centro de ECMO pode ser considerado para gestantes em VM, embora essa decisão precise considerar idade gestacional, viabilidade fetal, bem-estar fetal e os riscos e benefícios para a mulher e o bebê.
17	Global Impact of Coronavirus Disease 2019	Fornecer avaliação contemporânea e global da estimativa de morte e	Revisão sistemática meta análise	Medline, Embase e a biblioteca Cochrane foram usados como fonte de pesquisa. Foram usados estudos	A VM foi necessária em 67,7% de casos, suporte vasopressor em 65,9%, terapia renal de reposição em 16,9% e ECMO em	Pacientes gravemente doentes com COVID-19 que estão internados na UTI requerem

	Infection Requiring Admission to the ICU (TAN <i>et al.</i> , 2020).	fatores de risco para doenças graves em pacientes internados em UTI com COVID-19.		que relataram taxa de mortalidade hospitalar de pacientes adultos com COVID-19, internados em UTI atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo.	6,4% dos casos, onde sua taxa de mortalidade foi de 33%.	apoio substancial dos órgãos e cuidados prolongados de UTI e nível hospitalar. Neste caso o uso da ECMO foi eficaz, tendo apenas 33% de mortalidade.
18	Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study (WEISS <i>et al</i> 2020).	Investigar o efeito do posicionamento propenso para pacientes com SARA secundário ao COVID-19 que necessitavam de VM.	Retrospectivo de coorte observacional unicêntrico	Foi realizado um estudo de pacientes entubados em estado crítico com COVID-19. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar.	Um total de 74% sujeitos sobreviveram à alta, com 05 necessitando de ECMO e os 26% restantes morreram. Os que tiveram alta hospitalar e apresentaram maior probabilidade de ter uma melhora na relação PA 2/Fi 2 $\geq 20\%$, em comparação com aqueles que necessitavam de ECMO ou que morreram.	A ECMO foi considerada se a oxigenação não poderia ser mantida sob ventilação protetora pulmonar com posicionamento propenso, paralisia e vasodilatadores pulmonares inalados. O. Os cinco pacientes que utilizaram a ECMO sobreviveram, sugerindo eficácia.
19	The Use of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19 Infection: One Region's Comprehensive Experience (BERGMAN <i>et al.</i> , 2021).	Avaliar o uso de V-V ECMO e os desfechos clínicos durante o primeiro surto de casos de SARA grave associados ao COVID-19.	Retrospectivo observacional multicêntrico	Foi feito um estudo incluindo 35 pacientes adultos colocados em V-V ECMO devido a SARA. Houve infusão de heparina durante a canulação e continuou durante a duração da ECMO, à menos que o paciente desenvolvesse uma contraindicação ao anticoagulante sistêmico.	Vinte seis dos 35 pacientes suportados com V-V ECMO sobreviveram à descanulação pós-ECMO de 60 dias; e 9 morreram.	O suporte ECMO precoce, em comparação com o manejo convencional, melhora significativamente a sobrevida. As complicações do circuito ECMO foram trombose, insuficiência renal e infecção secundária. Nesta caso a ECMO foi eficaz.
20	Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019.	Investigar a evolução clínica da COVID-19 em gestantes hospitalizadas.	Prospectivo de coorte multicêntrico	Foi feita uma avaliação de 77 mulheres grávidas internadas com a infecção SARA-CoV-2 em 12 maternidades diferentes na Itália. Foram coletados dados sobre tratamentos COVID-19, evolução clínica durante a gravidez,	Das 77 pacientes, 14 apresentavam doença grave (parto urgente). Dois terços dos pacientes foram internados durante o 3 trimestre, e 84% foram sintomáticos na internação. Onze pacientes foram submetidos ao parto urgente e seis deram entrada na UTI. Uma mulher com a doença mais grave teve seu parto prematuro e utilizou da ECMO, com	Foi detectada melhora significativa pós-parto em condições clínicas maternas em seis pacientes com doença grave. Destas 6 pacientes, uma estava utilizando a terapia ECMO, a qual foi eficaz.

				necessidade de ECMO e internação em UTI.	posterior melhora nas condições clínicas; não houve mortes.	
21	Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany (ROEDL <i>et al.</i> , 2020).	Investigar as características e desfechos de pacientes gravemente doentes com COVID-19 necessitando de internação em UTI e VM.	Multicentrico de coorte observacional retrospectivo	Foram incluídos 223 pacientes adultos (maiores de 18 anos) em estado crítico com COVID-19 que completaram a UTI entre fevereiro e junho de 2020.	No total, 75% dos pacientes precisavam de VM. A ECMO foi necessária em 20 pacientes que evoluíram para SARA grave. A mortalidade da UTI foi de 35%, sendo 44% entre pacientes em VM, 7% em pacientes que não usaram VM. Dos 20 pacientes, 13 dos que usaram ECMO morreram.	Tanto a idade mais avançada quanto as comorbidades estiveram associadas à mortalidade. A ECMO foi associada a mais casos de mortalidade do que melhora.
22	Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS (BLEAKLEY <i>et al.</i> , 2020).	Detalhar o fenótipo específico e associações clínicas de comprometimento do ventrículo direito na SARA associada ao COVID-19.	Observacional retrospectivo unicêntrico	Medidas de ecocardiografia transtorácica (TTE) da função ventrículo direito foram coletadas em 90 pacientes (em média de 52 e 10 anos de idade) em VM e criticamente indispostos para associações com dados clínicos, ventilatórios e laboratoriais. 42% dos pacientes usaram VV- ECMO.	Anormalidades de ventrículo direito foram mais comuns em formas mais graves de COVID-19. Os fatores de coagulopatia estão relacionados ao uso da ECMO.	A COVID-19 está associada à um fenótipo específico de prejuízo do ventrículo direito. A coagulopatia foi influenciada por uma ampla gama de fatores, incluindo VV- ECMO. O uso da ECMO neste estudo não obteve dados concretos.
23	Critically ill patients with COVID-19 with ECMO and artificial liver plasma Exchange (LIU <i>et al.</i> , 2020).	Descrever a epidemiologia, características clínicas e preditores de desfechos de pacientes COVID-19 graves que necessitam de VM e ECMO.	Retrospectivo unicêntrico observacional	Vinte e três pacientes em estado grave da COVID-19, com em média 66 anos foram submetidos à internação na UTI, MV, troca artificial de plasma do fígado e ECMO (em média de 22 dias).	Nove pacientes necessitavam de oxigênio de alto fluxo, 61% dos pacientes receberam VM, 26% necessitaram de ECMO e 43% receberam troca artificial de plasma de fígado. A mortalidade foi 0. A relação PaO ₂ /FiO ₂ (medida de oxigenação usada para classificar a SARA em leve, moderada e grave) foi muito melhorada após o ECMO.	A ECMO reduziu os requisitos para suporte ao ventilador e ajudou a ampliar o tempo de sobrevivência dos pacientes e aumentar a chance de tratamentos. As comorbidades mais comuns foram diabetes e hipertensão.

24	Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. (SHAEFI <i>et al.</i> , 2021).	Avaliar as características clínicas e os desfechos de 190 pacientes tratados com ECMO dentro de 14 dias após a internação na UTI,	Multicêntrico de coorte prospectivo	Foi realizado um teste-alvo de recebimento de ECMO versus nenhum recebimento de ECMO no prazo de 7 dias após a internação da UTI.	Dos 190 que usaram ECMO, 33,2% morreram, 49,5% tiveram alta e 17,4% ainda estavam internados no dia 60; 553 dos 1167 que não usaram ECMO morreram. As complicações mais comuns após a canulação do ECMO foram pneumonia bacteriana (34,7%), sangramento (27,9%), eventos trombóticos (22,6%) e lesão renal aguda que necessitam de terapia de reposição renal (21,8%).	A ECMO pode reduzir a mortalidade de pacientes com a COVID-19.
25	Adult cardiovascular surgery and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: the Italian experience. (DONATELLI <i>et al.</i> , 2020).	Relatar a experiência italiana durante a pandemia da COVID-19 no cenário da cirurgia cardiovascular.	Revisão sistemática	Foi feita uma avaliação da gestão de hospitais italianos durante a pandemia, principalmente referente às cirurgias cardiovasculares.	Pacientes mais jovens e com menos comorbidades são prioridade na ECMO, portanto seu uso precoce ajuda a salvar vidas. Pacientes com idade avançada, comorbidades ou falha múltiplos órgãos são difíceis de gerenciar. No geral, pacientes mais jovens com comorbidades menores ou sem comorbidades são a maior prioridade clínica.	Constatou-se que a COVID-19 aumenta os problemas cardiovasculares, precisando assim de mais cirurgias. A ECMO por sua vez, acaba por diminuir os riscos causados pelo vírus.
26	Survival after extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19 ARDS: results from an international multicenter registry. (SUPADY <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar os resultados de pacientes com COVID-19 submetidos à ECMO.	Multicêntrico retrospectivo de coorte	Foram analisados 127 pacientes após a implantação da ECMO.	Maior sobrevida foi observada em pacientes menores de 71 anos. Os pacientes que estavam em VM antes da ECMO por menos de 7 dias apresentaram taxa de sobrevivência ligeiramente maior do que aqueles com curso de VM mais longo. A taxa de sobrevida em pacientes com ECMO precoce foi maior.	O uso de V-V ECMO em SARA associada ao COVID-19, também após períodos prolongados de VM em pacientes selecionados acabou por ajudar em resultados positivos destes pacientes. Os limites de idade superior devem ser vistos com cautela e não tomados como a única razão para reter o tratamento ECMO.

27	Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. (WEBER <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar o efeito do medicamento Dornase alfa em pacientes com COVID-19.	Unicêntrico observacional retrospectivos	Dados demográficos e clínicos foram coletados à partir dos prontuários eletrônicos de cinco pacientes em VM com COVID-19, incluindo três necessitando de ECMO e administrados com dornase alfa.	A fração dos requisitos de oxigênio inspirados foi reduzida para todos os cinco pacientes após o início da administração dornase alfa. Todos os 3 pacientes foram extubados com sucesso da ECMO, tiveram alta hospitalar e permanecem vivos.	Os resultados sugerem que dornase alfa é bem tolerada por pacientes com COVID19 grave. Todos os pacientes que utilizaram a ECMO tiveram sucesso.
28	Severe respiratory failure in the course of coronavirus disease 2019 treated with extracorporeal membrane oxygenation. (SUWALSK <i>et al.</i> , 2020),	Avaliar a ECMO no curso da COVID-19 2019.	Revisão sistemática	Neste estudo, foi relatado o caso de um homem de 36 anos que foi tratado com ECMO. Uma busca sistemática para artigos sobre o uso de ECMO em pacientes com COVID-19 foi realizada no PubMed em 19 de abril de 2020. Apenas estudos que relataram o número de mortes foram incluídos.	Devido a maior deterioração respiratória e agravamento da condição, foi tomada a decisão de colocar o paciente em ECMO no dia 8. A VV-ECMO foi instituída cutaneamente após o ultrassom à beira do leito e a examinação dos vasos femorais. Infelizmente a doença piorou e o paciente morreu de pneumonia grave, choque séptico, respiração e falência no 12º dia de hospitalização.	A taxa de sobrevivência foi muito alta para infecções adquiridas na comunidade em relação aos outros artigos estudados, porém neste caso a ECMO foi ineficaz, havendo morte do paciente, provavelmente por conta de suas comorbidades.
29	Oropharyngeal hemorrhage in patients with COVID-19: A multiinstitutional case series. (MULCAHY <i>et al.</i> , 2020)	Observar a hemorragia orofaríngea em pacientes com COVID-19 entubados.	Multicêntrico de coorte observacional retrospectivo	Foi relatado cinco casos de hemorragia orofaríngea em pacientes COVID-19, entubados em VM.	Para pacientes que necessitam de ECMO, complicações hemorrágicas ocorrem em até 45% dos pacientes e a incidência de hemorragia orofaria é de até 30%, devido ao uso de anticoagulantes.	Os pacientes entubados por longos períodos de tempo podem estar em maior risco de lesão por ETT. Devido ao uso de anticoagulantes, pacientes em ECMO tendem a ter uma maior hemorragia.
30	Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study.	Acompanhar pacientes com COVID-19 que precisam do uso da terapia ECMO.	Retrospectivo de coorte multicêntrico	Foram analisados 88 pacientes para identificar os fatores de risco associados ao desmame da ECMO mal sucedida. Houve a comparação entre pacientes que receberam VV-ECMO com aqueles que receberam VM.	Dos 88 pacientes que receberam terapia ECMO, 27 foram desmamados com sucesso da ECMO e 61 sem sucesso. Além disso, 15, 15 e 65 pacientes foram desmamados do VM, liberados do hospital ou morreram durante a internação, respectivamente.	Linfocitopenia, dímero-D mais alto e hipercapnia levam a resultado ruim do uso de ECMO. Traqueostomia poderia facilitar o desmame da ECMO. O uso da MV facilitou o

	(FANG <i>et al.</i> , 2021).					desmame. Neste caso a ECMO foi pouco eficaz.
31	Factors associated with clinical outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 in Guangzhou, China. (LEI <i>et al.</i> , 2020)	Descrever as características clínicas e explorar fatores virológicos e imunológicos associados aos desfechos de pacientes hospitalizados com COVID-19.	Retrospectivo observacional unicentrico	Duzentos e noventa e sete pacientes com COVID-19 internados foram analisados durante um período médio de 17 dias.	Os pacientes desenvolveram insuficiência respiratória e foram submetidos à VM. A ECMO foi realizada em 4 (1,3%) dos pacientes. Um (0,3%) paciente do sexo feminino com idade de 30 anos recebeu uma operação bem sucedida por causa de cisto ovariano rompido e um (0,3%) paciente de 82 anos morreu de falha múltipla de órgãos mesmo recebendo tratamento ECMO.	O esquema de terapia ECMO poderia tratar com sucesso o COVID-19, mesmo sem regimes antivirais eficazes atualmente.
32	Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome. (KLAIN <i>et al.</i> , 2020)	Desenvolver um protocolo através de pesquisas de dados para estudos que descrevem o tratamento de síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e óbitos em pacientes do MERS.	Revisão sistemática e meta análises	Foi realizado uma revisão sistemática para resumir a base de evidências atuais para o tratamento do MERS, incluindo tratamentos específicos contra o MERS, terapias farmacológicas adjuntivas e cuidados de apoio.	Um estudo, mostrou taxas de mortalidade reduzidas em pacientes graves de MERS com ECMO; nenhum outro estudo mostrou um benefício significativo para salvar vidas para qualquer tratamento. Ensaios clínicos são necessários para orientar as decisões de tratamento.	Evidências de baixa qualidade (com base em um único estudo) indicam um benefício do ECMO em casos graves de MERS. Ensaios clínicos colaborativos que avaliam potenciais terapias são urgentemente necessários para orientar as decisões de tratamento.
33	Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. (MURTHY <i>et al.</i> , 2021)	Descrever pacientes com COVID-19 internados na UTI, e investigar preditores de desfecho para caracterizar a SARA.	Coorte observacional retrospectivo multicêntrico	Foram realizadas análises descritivas de características, intervenções e desfechos em 811 pacientes de em média 64 anos. As análises primárias examinaram a mortalidade hospitalar, com análises secundárias da duração da UTI.	Entre todos os pacientes, 328 receberam atendimento em UTI, internados em mediana de 0 dias. Pacientes gravemente doentes receberam tratamento com VM, terapia de reposição renal e ECMO; 26,2% morreram. Entre os que receberam VM, 31,2% morreram. A mortalidade em ECMO foi de 69,2%.	Embora a ECMO possa ser considerada para MERS grave, neste caso a ECMO apresentou uma taxa de mortalidade maior.

34	Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. (GIRAUD <i>et al.</i> , 2021).	Relatar a experiência, princípios básicos, e resultados no estabelecimento e gerenciamento da ECMO em pacientes com COVID-19.	Coorte unicêntrico retrospectivo	Foram analisados 137 pacientes com SARA relacionada ao COVID-19; internados na UTI dos Hospitais Universitários de Genebra.	Dos 137 pacientes com SARA internados na UTI, 10 pacientes foram colocados em VV-ECMO. A taxa de sobrevivência com ECMO foi de 40%. Os sobreviventes tiveram duração de VM menor antes da ECMO. Todos os pacientes que tinham mais de 150h de VM antes da aplicação do ECMO morreram.	O VV-ECMO pode ser utilizado com segurança em pacientes com COVID-19 selecionados com hipoxemia refrataria. A principal informação para os médicos é que a terapia tardia de VV-ECMO parece fútil.
35	Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. (REZAGHOLIZADEH <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar a eficácia e a segurança da administração do remdesivir em pacientes com COVID-19.	Revisão sistemática e meta análise	Extração de dados publicados e selecionados usando coleta de dados da Colaboração Cochrane. O cronograma de tratamento do remdesivir nos estudos meta-analisados foi na dose de 200 mgs no primeiro dia, seguida de uma dose de manutenção iv de 100 mg/dia para os quatro a nove dias subsequentes.	Após uso do remdesivir houve suporte (VM ou ECMO) durante os dias 1 a 14. A meta-análise dos grupos de remdesivir demonstrou uma melhora significativa ao longo do tempo em todas as categorias avaliadas, exceto para a VM ou ECMO na linha de base em comparação com o dia 14 e o suporte de oxigênio de baixo fluxo na linha de base versus a análise do dia 28.	A administração do remdesivir esteve associada à uma melhora significativa na recuperação de 28 dias. A ECMO não mostrou uma melhora eficaz.
36	Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. (JENNER <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar a incidência de complicações trombóticas em pacientes tratados na UTI com COVID-19.	Revisão sistemática	Foram selecionados estudos que relataram complicações trombóticas em pacientes com COVID-19 internados na UTI. Também foram incluídos estudos que relataram pacientes que receberam ECMO, dada a consideração específica necessária para a trombose nesses pacientes.	Cinco estudos descreveram eventos trombóticos em pacientes com ECMO. No único estudo que realizou a triagem, todos os 13 pacientes desenvolveram tromboembolismo durante o ECMO. Entre os 51 pacientes com ECMO onde foi realizada a tomografia computadorizada, 64% tiveram relação com a trombose.	O uso da ECMO está relacionado com o tromboembolismo em pacientes.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

O presente estudo apresenta um compilado de informações sobre o uso da terapia ECMO em pacientes críticos com COVID-19, discutindo sua possível efetividade na evolução da doença. Os resultados desta revisão indicam primeiramente que, nos estudos analisados, houve maior perspectiva do benefício da terapêutica ao paciente, embora alguns sugiram que possa haver piora com o uso da terapia.

Dos 36 artigos elegíveis, 14 abordaram de forma direta o uso da ECMO em pacientes com COVID-19, enquanto 22 abordaram indiretamente o uso desta terapia.

Quando analisados os **desenhos de estudo** (método), foram incluídos dezoito artigos observacionais retrospectivos ^(4,9-12,15,18,19,21-23,26,27,29-31,33,34), quatro artigos de estudo prospectivo ^(3,13,20,24), doze artigos de revisão sistemática ^(2,5-7,14,16,17,25,28,32,35,36) e dois artigos ^(1,8) de estudo randomizado.

Já em relação ao **local de realização dos estudos**, vinte e seis artigos ^(1,2,4-7,10,12-17,19-21,24-26,28-30,32,33,35,36) eram multicêntricos e dez artigos ^(3,8,9,11,18,22,23,27,31,34) eram unicêntricos.

Analisando a **eficácia da terapia** em pacientes críticos com a COVID-19, vinte e cinco artigos ^(1-9,11,14,16-20,23-28,31,32,36) indicam benefícios do uso ECMO e um artigo ⁽¹³⁾ considerou a ECMO como uma estratégia de resgate razoável, totalizando 26 artigos que relataram benefício.

Esses dados de benefícios são baseados na eficácia da ECMO em manter o suprimento de oxigênio para os órgãos, evitando a falha de múltiplos órgãos, ^(2,17,19,25) parada cardíaca, insuficiência respiratória e o agravamento da SARA ⁽¹⁴⁾. A terapia também parece ser efetiva para prevenir os aspectos prejudiciais da VM, ajudando os pacientes a superarem a cascata inflamatória e economizando tempo para um tratamento clínico adicional ⁽²³⁾. Foi descrito também que a ECMO promove melhor recuperação pulmonar em pacientes em que as demais técnicas de ventilação de proteção não foram efetivas, como no caso da VM ⁽²⁸⁾. Além disso, em um artigo específico, foi mostrado que em dois de cinco pacientes que utilizaram a ECMO, houve a redução da Lactato desidrogenase, enzima que está associada a quadros de isquemia tecidual ⁽²⁷⁾.

No entanto, desses 26 artigos que indicam benefício, 3 ^(3,9,36) sugerem eficácia da terapia, porém, alto risco de **tromboembolismo** com o seu uso.

Foi verificada taxa significativamente maior de complicações trombóticas no circuito ECMO de pacientes COVID-19 ^(3,5,9,22,24,36), com coágulos provenientes na maioria dos casos, da cabeça da bomba centrífuga, mas ocorrendo também nos conectores do circuito, nas cânulas e no oxigenador ^(3,9,36). A formação desses coágulos, se não detectada, pode resultar em falha completa do sistema devido ao congestionamento do circuito ou superaquecimento do eixo da bomba ⁽³⁾. Ressaltam também que devido essa tendência ao tromboembolismo, aplica-se por exemplo a heparina para a compensação, embora em alguns casos o uso destes anticoagulantes durante o tratamento ⁽²⁴⁾ acabe por gerar hemorragia durante o uso da ECMO, a qual pode ser observada em três artigos ^(9,11,29).

Outros dois artigos ^(16,20) relataram a ECMO como uma terapia que pode ser considerada para gestantes, pois evita a falha múltiplos órgãos, levando em consideração certos pontos como a idade gestacional, viabilidade fetal, bem-estar fetal e a saúde entre mãe e feto.

Ainda em relação à avaliação da efetividade do uso da ECMO em pacientes críticos com COVID-19, oito ^(10,12,15,21,30,33-35) indicaram tal **inefetividade ou baixa eficiência**.

Esta inefetividade, mesmo ainda não sendo esclarecida ^(15,21,34), pode estar relacionada a vários fatores, incluindo a falha no oxigenador ⁽¹¹⁾. Alguns artigos relatam ainda a inefetividade da ECMO devido ao desenvolvimento de AVC hemorrágico ^(10,34), pneumotórax, hipertensão pulmonar ⁽¹²⁾, insuficiência renal, infecção secundária ⁽¹⁹⁾, presença de linfocitopenia (baixa taxa

de linfócitos), altas concentrações de Dímero- D e hipercapnia (alta taxa de CO₂ no sangue), o que podem levar a um desmame malsucedido⁽³⁰⁾. No entanto, no caso da associação com quadros trombóticos, como no AVC hemorrágico, e em outros eventos trombóticos evidenciados pelo aumento do Dímero-D, como já discutido anteriormente, há a possibilidade do uso de anticoagulantes para controlar esse efeito, embora o controle da medicação deva ser rigoroso para evitar quadros hemorrágicos.

Por fim, dois artigos^(22,29) consideraram inconclusiva a relação da eficácia da ECMO, sugerindo a necessidade de mais estudos.

Essa discrepância na avaliação da efetividade da ECMO pode ser devida a vários fatores.

Um dos principais é ao **momento da doença em que foi utilizada**, uma vez que cinco artigos^(7,19,25,26,34) apontaram a terapia como benéfica aos pacientes com COVID-19 e relataram que o uso precoce da terapia, ou seja, a utilização da ECMO de forma antecipada, está associada à melhora na sobrevida os pacientes. Estes estudos justificam que o uso precoce evita a progressão para falha de múltiplos órgãos do paciente em ECMO, enquanto o uso tardio da terapia chega a ser uma forma inútil para aumentar a sobrevida⁽⁷⁾.

Outra possibilidade para tal variação de resultados estaria relacionada com a **idade e/ou comorbidades do paciente**, havendo relatos de agravamento do risco do uso da ECMO em pacientes que possuem comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, obesidade e idade avançada, mostrado em sete artigos^(7,13,21,23,25,26,28). No artigo 4 é apontado que pacientes com idade inferior a 71 anos tendem a ter maior sobrevida em relação àqueles com idade superior a 71 anos. O artigo 7 também relatou uma relação da mortalidade com pacientes que apresentavam erro de imunidade, mostrando a ECMO como não eficiente.

A **associação à medicamentos** também pode gerar resultados alterados, como mostrado nos artigos em que avaliaram o uso do Remdesivir^(8,35), mostrando que a ECMO foi eficaz associada a este medicamento antiviral, embora ainda não haja evidências concretas⁽⁸⁾. Neste mesmo artigo é mostrado uma melhora significativa do tempo de internação do grupo Redemsivir em comparação ao grupo placebo. No entanto, no artigo 35, o uso associado do Redemsivir e ECMO não apresentou melhora.

Já em relação à explicação para a associação da terapia ECMO com maior mortalidade em pacientes com COVID-19, também existem algumas variáveis a serem discutidas.

A inefetividade pode estar relacionada com a situação do paciente nas 24 horas que antecedem a canulação da ECMO, como quadros de linfocitopenia⁽²⁸⁾, concentração elevada de dímero-D⁽³⁾ e hipercapnia, o que promove maior chance de um desmame malsucedido⁽¹¹⁾. Estes valores, quando dentro dos padrões, são correlacionados às chances de um desmame bem sucedido da terapia.

Algo que também auxilia em um bom desmame, citado no artigo 30, é a realização da traqueostomia antes da descanulação da ECMO no paciente, e o uso de VM no momento pré-ECMO, o que também pode ser observado em 3 artigos^(4,30,34), como no caso do artigo 34, no qual pacientes que usaram VM por um menor tempo antes da ECMO tiveram mais sucesso no desmame em comparação àqueles que usaram a VM por um tempo maior.

5. Considerações Finais

Diante da revisão integrada, a maioria dos artigos relata a ECMO como uma técnica que pode trazer melhora aos pacientes críticos com COVID-19, principalmente com seu uso de forma precoce, em pacientes com idade inferior a 71 anos e com menos comorbidades. No entanto, ainda é mostrado que a terapia pode provocar aumento do risco de trombose, além de estudos que relatam inconclusão sobre a efetividade, sendo necessários mais estudos para investigar o uso dessa terapia nos pacientes com COVID-19.

Desse modo, embora a ECMO tenha se mostrado uma técnica que apresente benefícios nos pacientes com COVID-19, em especial se usada no início do tratamento, são necessários ainda mais estudos para avaliar a utilização desta técnica nestes pacientes, incluindo análise do momento de introdução e tipo de paciente a qual é indicada.

Referências

- Bemtgen, X., Zotzmann, V., Benk, C., Rilinger, J., Steiner, K., Asmussen, A., ... Staudacher, D. L. (2021). Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(2) 301–307. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02217-1>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report. *England Journal Med*, 383(19):1813-1826. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bleakley, C., Singh, S., Garfield, B., Morosin, M., Surkova, E., Mandalia, M. S., ... Price, S. (2021). Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *Journal Cardiologist*, 327:251-258. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcard.2020.11.043>
- Bergman, Z. R., Wothe, J. K., Alwan, F. S., Dunn, A., Luszczyk, E. R., Lofrano, A. E., ... Brunsvold, M. E. (2021). The Use of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19 Infection: One Region's Comprehensive Experience. *Ansaio Journal*, 67(5):503-510. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0000000000001403>
- Chaves, R., Filho, R. R., Timenetsky, K. T., Moreira, F. T., Vilanova, L. C.S., Bravim, B. A., ... Corrêa, T. D. (2019) Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Hospital Israelita Albert Einstein*, 31(3):410-424. Brasil. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20190063>
Coronavirus Resource Center. *University and Medicine John Hopkins*, EUA, 2021. Recuperado de: <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Davies, P., Evans, C., Kanthimathinathan, H. K., Lillie, J., Brierley, J., Waters, G., ... Ramnarayan, P. (2020) Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. Reino Unido, 4(9):669-677. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7).
- Donatelli, F., Miceli, A., Glauber, M., Cirri, S., Maiello, C., Coscioni, E., ... Napoli, C. (2021). Adult cardiovascular surgery and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: the Italian experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 31(6):755-762. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivaa186>.
- Fang, J., Li, R., Chen, Y., Qin, J., Hu, M., Huang, C. L., ... Wei, X. (2021). Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Curr Med Sci*, 41(1):1-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-021-2311-8>.
- Giraud, R., Legouis, D., Assouline, B., Charriere, A., Decosterd, D., Brunner M.-E., ... Bendjelid, K. (2021). Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. *Physiol Rep*, 9(3):e14715. doi: <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14715>
- Guo, Z., Sun, L., Li, B., Tian, R., Zhang, X., Zhang Z., ... Li, X. (2020). Anticoagulation Management in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal Cardiothorac Vasc Anesthesia*, 35(2):389-397. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.067>
- Hill, J. (1982) Classics in thoracic surgery John H. Gibbon, Jr. Part I. The Development of the First Successful Heart=Lung Machine. *The Society of Thoracic Surgeons*. Recuperado em: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(10\)62507-6/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(10)62507-6/pdf)
- Hu, B.-S., Hu, M.-Z., Jiang, L.-X., Yu, J., Chang, Y., Cao, Y., ... Dai, Z.-P. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with COVID-19: a rapid systematic review of case studies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(22):11945-11952. China. doi: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202011_23855
- Jacobs, J., Stammers, A. H., Loius, J. S., Hayanga, J. W. A., Firstenberg, M. S., Mongero, L. B., ... Badhwar, V. J. (2021). Multi-institutional Analysis of 100 Consecutive Patients with COVID-19 and Severe Pulmonary Compromise Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: Outcomes and Trends Over Time. *Ansaio Journal*, 67(5): 496–502. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0000000000001434>
- Jenner, W. J., Kanji R., Mirsadraee, S., Gue, Y. X., Price, S., Prasad, S., ... Gorog, D. A. (2021). Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *Journal Thromb Thrombolysis*. 51(3):595-607. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02394-7>
- Kache, S., Chisti, M. J., Gumbo, F., Mupere, E., Zhi, X., Nallasamy, K., ... Carcillo, J. (2020). COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatric Research*, 88(5):705-716. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-1053-9>
- Kaushik, S., Aydin, S., Derespina, K. R., Bansal, P. B., Kowals, S., Trachtman, R., ... Medar, S. S. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): A multi-institutional study from New York City. *Journal Pediatric*, 224: 24–29. Nova York. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
- Köche, J. C. (2011). *Fundamentos de metodologia científica*. Editora Vozes. Retrieved from: https://www.academia.edu/download/38106165/192008010-Fundamentos-de-Metodologia-Cien-Jose-Carlos-Koche-pdf_1.pdf.
- Kowalewski, M., Fina, D., Stomka, A., Raffa, G. M., Martucci, G., Coco, V. L., ... Lorusso, R. (2020). COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Critical Care*. Holanda. 10p. Recuperado em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7209766/pdf/13054_2020_Article_2925.pdf
- Lei, C., Lin, W., Hu F., Chen, F., Cai, W., Li, Y., ... Li, L. (2020). Factors associated with clinical outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 in Guangzhou, China. *Journal Clin Virol*, 133:104661. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104661>

- Liu, J., Dong, Y.-Q., Yin, J., He, G., Wu, X., Li, J., ... He, X. (2020). Critically ill patients with COVID-19 with ECMO and artificial liver plasma Exchange. *Medicine Baltimore*, 99(26):e21012. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000021012>
- Martinelli, A. W., Ingle, T., Newman, J., Nadeem, I., Jackson, K., Lane, N. D., ... Marciniak, S. J. (2020). COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *European Respiratory Journal*, 56(5):2002697. Reino Unido. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02697-2020>
- Meys, I., Buccioli, G., Quinti, I., Neven, B., Fischer, A., Seoane, E., ... Tangye, S. (2020). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *Journal Allergy Clin Immunology*, 147(2):520-531. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.010>
- Murthy, S., Archambault, P. M., Atique, A., Carrier, F. M., Cheng, M. P., Codan, C., ... Wood, G. (2021). Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ Open*, 9(1):E181-E188. doi: <http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20200250>
- Mulcahy, C., Smith, M. G., Mamidi, I. S., Thakkar, P. G., Edwards, H., Tummala, N., ... Tracy, L. F. (2020). Oropharyngeal hemorrhage in patients with COVID-19: A multiinstitutional case series. *Am Journal Otolaryngol*, 41(6):102691. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102691>
- Parzy, G., Daviet, F., Puech, B., Sylvestre, A., Guervilly, C., Porto, A., ... Forel, J.-M. (2020) Venous Thromboembolism Events Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Based on CT Scans. *Critical Care Med*, 48(10):e971-e975. França. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004504>
- Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J., ... Gupta, A. (2020). Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Elsevier Public Health Collection*, 38:51-57. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
- Ribeiro, T. (2020) Suporte Respiratório da COVID-19: qual o papel da ECMO. *Jornal Brasileiro de Cirurgia Cardiovascular*. Brasil. Recuperado em: <https://blog.bjcvcs.org/single-post/2020/04/03/suporte-respiratorio-na-COVID-19-qual-o-papel-da-ecmo/>
- Rieder, M., Wengenmayer, T., Staudacher, D., Duerschmied, D., & Supady, A. (2020). Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*, 24(1):435. Alemanha. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03130-y>
- Rezagholizadeh, A., Khiali, S., Sarbaksh, P., & Maleki, T. E. (2021). Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal Pharmacol*, 897:173926. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173926>
- Roedl, K., Jarczak, D., Thasler, L., Bachmann, M., Schulte, F., Bein, B., ... Kluge, S. (2020). Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Critical Care*, 34(2):167-175. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2020.10.009>
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B., (2020). Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis*, 323(18):1824-1836. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Shaefi, S., Ma, X., Liang, M., Ding, M., Liu, W., Ma, H., Zhou, X., ... Ren, H. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*, 26:e925364. doi: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.925364>
- Silva, ML, Alves, IOB, Ribeiro, CHMA & Lo Prete, AC. Relação da coagulação intravascular disseminada pela determinação do dímero-D com a COVID-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(1), e21011225731, 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25731>
- Supady, A., Taccone, F. S., Lepper, P. M., Ziegeler, S., & Staudacher, D. L. (2021). Survival after extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19 ARDS: results from an international multicenter registry. *Critical Care*, 25(1):90. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03486-9>
- Sultan, I., Habertheuer, A., Usman, A. A., Kilic, A., Gnall, A., Friscia, M. E., ... Gutsche, J. (2020). The role of extracorporeal life support for patients with COVID-19: Preliminary results from a statewide experience. *Wiley Public Health Emergency Collection*, 35(7):1410-1413. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.14583>
- Savasi, V., Parisi, F., Patane, L., Ferrazzi, E., Frigerio, L., Pellegrino, A., ... Cetin, I. (2020). Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal Logo*, 136(2):252-258. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003979>
- Suwalski, P., Rydzewski, A., Wojtowicz, R., Drobinski, D., Walecki, J., ... Wierzba, W. (2021). Severe respiratory failure in the course of coronavirus disease 2019 treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Kardiol Pol.*, 78(9):913-915. doi: <http://dx.doi.org/10.33963/KP.15444>
- Tan, E., Song, J., Deane, A. M., & Plummer, M. P. (2021). Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU. *Chest*, 159(2):524-536. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.014>
- Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A., Bukelo, M., Rao, J., Machado, L., ... KV, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J. Trindade e Tobago*. Recuperado em: <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/96/1142/753.full.pdf>.
- Vogel, J. P., Tendal, B., Giles, M., Whitehead, C., Burton, W., Chakraborty, S., ... Homer, C. E. (2020). Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence. *Journal Obstet Gynaecol*, 60(6):840-851. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajog.13270>
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., ... Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. China. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Weiss, T. T., Cerda, F., Scott, J. B., Kaur, R., Sungurlu, S., Mirza, S. H., ... Li, J. (2021). Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br Journal Anaesth*, 126(1):48-55. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.042>

Weber, A. G., Chau, A. S., Egeblad, M., Barnes, B. J., & Janowitz, T. (2020). Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med*. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.13.20087734>

Williams, G. W., Berg, N. K., Reskallah, A., Yuan, X., & Eltzschin, H. K. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome Contemporary Management and Novel Approaches during COVID-19. *Anesthesiology*, 134, 270–282. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000003571>

Zhou, X., Cheng, Z., Shu, D., Lin, W., Ming, Z., Chen, W., ... Hu, Y. (2020). Characteristics of mortal COVID-19 cases compared to the survivors. *Aging*, 12(24):24579-24595. doi: <http://dx.doi.org/10.18632/aging.202216>