

Nithya Menon<sup>1</sup>, Carlos M. Perez-Velez<sup>2</sup>, Jennifer A. Wheeler<sup>3</sup>, Michael F. Morris<sup>4</sup>, Orazio L. Amabile<sup>3</sup>, Mark R. Tasset<sup>3</sup>, Robert A. Raschke<sup>1</sup>

## Oxigenação por membrana extracorpórea na síndrome do desconforto respiratório agudo devido à pneumonia por influenza A (H1N1) pdm09. Experiência em um único centro durante a temporada de 2013-2014

*Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome due to influenza A (H1N1)pdm09 pneumonia. A single-center experience during the 2013-2014 season*

1. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Banner - University Medical Center Phoenix - Arizona, United States.
2. Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Banner - University Medical Center Phoenix - Arizona, United States.
3. Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, Banner - University Medical Center Phoenix - Arizona, United States.
4. Division of Thoracic Radiology, Department of Radiology, Banner - University Medical Center Phoenix - Arizona, United States.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever os desfechos de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada à influenza subtipo H1N1 grave tratados com oxigenação por membrana extracorpórea.

**Métodos:** Trata-se de revisão retrospectiva de uma coorte de pacientes oriunda de um único centro, constituída por adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada com influenza subtipo H1N1 e tratados com oxigenação venovenosa por membrana extracorpórea durante a temporada de inverno no hemisfério norte de 2013/2014.

**Resultados:** Dez pacientes receberam oxigenação venovenosa por membrana extracorpórea para tratamento de influenza subtipo H1N1 entre janeiro de 2013 e março de 2014. Sete deles foram transferidos para nosso centro visando à utilização de oxigenação por membrana extracorpórea dentro de um período de 72 horas após o início da ventilação mecânica. A idade mediana foi de 40 anos, sendo 30% dos pacientes do sexo feminino. O valor mediano da proporção entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio foi de 62,5, sendo o escore RESP mediano de

6. Três pacientes receberam inalação de óxido nítrico e quatro utilizaram posição prona como tratamento de resgate antes de ser iniciada a oxigenação por membrana extracorpórea. A duração mediana da ventilação mecânica foi de 22 dias (variação de 14 - 32). O tempo mediano de permanência na unidade de terapia intensiva foi de 27 dias (variação de 14 - 39). O tempo mediano de permanência no hospital foi de 29,1 dias (variação de 16,0 - 46,9). Ocorreram complicações não importantes de sangramento em seis dos dez pacientes. Oito dos dez pacientes sobreviveram até a alta hospitalar.

**Conclusão:** Os sobreviventes eram relativamente jovens e tiveram alta com boas condições funcionais, o que salienta os anos de vida ajustados pela qualidade que foram salvos. Nossa experiência demonstra que mesmo um programa ainda relativamente novo de oxigenação por membrana extracorpórea pode desempenhar um papel importante, e proporcionar resultados excelentes para os pacientes mais graves.

**Descritores:** Oxigenação por membrana extracorpórea; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Vírus da Influenza A subtipo H1N1

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 20 de novembro de 2016  
Aceito em 15 de janeiro de 2017

**Autor correspondente:**

Nithya Menon  
Virginia Mason Memorial Hospital 2811  
Tieton Drive,  
Yakima, WA 98902 United States  
E-mail: menon.nit@gmail.com

**Editor responsável:** Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20170048

## INTRODUÇÃO

Já há quase 40 anos a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) tem se mostrado uma opção terapêutica para casos graves de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).<sup>(1)</sup> A eficácia da ECMO para o tratamento de SDRA grave em adultos é apoiada por um único estudo controlado e randomizado, que demonstrou melhora significativa da sobrevivência com boa função neurológica em 180 pacientes randomizados para serem referidos para utilização de ECMO em comparação aos mantidos com suporte por meio de ventilação convencional. Trata-se do estudo CESAR, que foi publicado no outono no hemisfério norte de 2009, exatamente na época em que se manifestava a pandemia global do recém-identificado vírus da influenza subtipo H1N1, também conhecida como gripe suína.

Esta pandemia teve origem no México em março de 2009,<sup>(2)</sup> identificando-se ter resultado de um rearranjo entre quatro cepas do vírus da influenza, sendo duas de origem suína, uma humana e uma aviária.<sup>(3,4)</sup> A expressão epidemiológica desta pandemia foi distinta em comparação à típica atividade sazonal da influenza.<sup>(5)</sup> A proporção de hospitalizações relacionadas à influenza para adultos com idades entre 18 e 49 anos aumentou seis vezes.<sup>(6-8)</sup> Observaram-se números incomumente elevados de adultos jovens previamente saudáveis com quadro grave de SDRA e necessidade de ventilação mecânica e, em alguns centros, ECMO. Os *Centers for Disease Control* (CDC) estimou que, nos Estados Unidos, isto resultou em 12.500 óbitos,<sup>(6)</sup> 85% dos quais em pacientes com menos de 65 anos de idade. Quando se leva em conta o número de pacientes relativamente jovens que faleceram, estima-se perda nesta pandemia de 334 mil a 1 milhão e 973 mil anos de vida.<sup>(7)</sup> A predileção da doença grave por adultos jovens foi atribuída à condição de falta de exposição imunológica nos pacientes mais jovens às cepas de vírus H1N1 da influenza. Catorze estudos da Europa, Japão, Estados Unidos e Austrália/Nova Zelândia relataram resultados de tratamento com ECMO de uma população acumulada de 487 pacientes com influenza H1N1 durante a pandemia de 2009, com taxas de sobrevivência relatadas entre 32 e 92%.<sup>(9-12)</sup>

O estudo CESAR e a pandemia de influenza de 2009 foram motivadores importantes para o início de nosso programa de ECMO em maio de 2010.<sup>(13)</sup> No entanto, durante o período de 2010-2012, a cepa H3N2 surgiu como a forma clínica predominante de influenza A e, aparentemente, a necessidade de suporte com ECMO para pacientes com influenza em nosso centro caiu acentuadamente.<sup>(14)</sup> Então,

a cepa H1N1 ressurgiu no outono de 2013.<sup>(15)</sup> A atividade sazonal de influenza A nos Estados Unidos começou a crescer em meados de novembro de 2013, e a referência de pacientes com SDRA grave relacionada à influenza A aumentou rapidamente em nossa instituição durante janeiro de 2014. Outros centros de ECMO no Estado do Arizona experimentaram simultaneamente um pico na demanda de ECMO. Embora tenhamos coordenado nossos esforços, nossa capacidade combinada de proporcionar ECMO esteve quase completamente comprometida durante o mês de fevereiro de 2014.

O objetivo deste artigo foi descrever os desfechos de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada à influenza subtipo H1N1 grave tratados com oxigenação por membrana extracorpórea.

## MÉTODOS

Obteve-se aprovação ética pelo *Banner Health Institutional Review Board*, que dispensou a necessidade de se obter a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e de submissão ao Comitê de Ética (projeto 01-15-0112).

Incluíram-se todos os pacientes adultos tratados com ECMO venovenosa (ECMOvv) por influenza A comprovada por estudo microbiológico, durante o período de inverno no hemisfério norte de 2013-2014 em nossa unidade de terapia intensiva clínico-cirúrgica no *Banner University Medical Center*. O vírus da influenza A foi detectado por reação de cadeia de polimerase, antígeno fluorescente direto, teste rápido de imunoenensaio enzimático, e/ou culturas virais, em amostras clínicas obtidas por esfregaço nasofaríngeo, aspiração de secreções endotraqueais ou lavagem broncoalveolar. Os pacientes foram triados para ECMOvv por critérios do intensivista e dos cirurgiões cardiotorácicos. Nossa política de triagem favorecia o uso de ECMOvv em pacientes com proporção de pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) inferior a 100, sem comorbidades que oferecessem risco à vida e que não tivessem recebido ventilação mecânica prolongada lesiva (acima de 7 dias), com probabilidade de resultar em grave lesão pulmonar associada ao ventilador. O acesso venoso era tipicamente obtido com uso de cateteres Avalon 27 - 31 F, instalados por veia jugular interna direita. Para a inserção do cateter, utilizou-se a técnica de Seldinger. O posicionamento correto foi confirmado por fluoroscopia e radiografia do tórax. Empregaram-se bombas de ECMO Maquet Rotaflow® e Maquet Cardiohelp®, e oxigenadores Quadrox. O fluxo da ECMO foi regulado para obter saturações arteriais de oxigênio acima de

85%, ao mesmo tempo em que se limitavam as pressões negativas de influxo a menos de 100mmHg. Utilizou-se oxigênio como gás de varredura, titulado para obter uma pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) adequada. Tipicamente, administravam-se mil unidades por hora de infusões não ajustadas de heparina. As regulagens do ventilador tinham como objetivo uma estratégia de repouso pulmonar, geralmente com uma  $\text{FiO}_2 \leq 50\%$  e picos de pressão nas vias aéreas de 20 a 25cmH<sub>2</sub>O.

Colhemos dados referentes a demografia, fatores de risco para pneumonia grave por influenza H1N1 e principais comorbidades, parâmetros respiratórios antes de iniciar a ECMO, características técnicas da ECMO, complicações e desfechos. A severidade da doença foi determinada com utilização do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e do escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluations* (APACHE IV). Diagnosticaram-se pneumonias secundárias por avaliação clínica e achados radiográficos associados com cultura quantitativa de lavado broncoalveolar.

## RESULTADOS

Entre janeiro de 2013 e março de 2014, dez pacientes receberam ECMO<sub>vv</sub> para tratar as consequências de influenza H1N1. Sete desses pacientes foram transferidos para nosso centro com intenção de tratamento por ECMO, todos eles dentro de 72 horas do início da ventilação mecânica. Os aspectos clínicos, detalhes dos cuidados, complicações e desfechos são descritos na tabela 1. A mediana de idade foi de 40 anos, e 30% dos casos eram de pacientes do sexo feminino. Sete pacientes eram obesos, com índice de massa corporal acima de 30kg/m<sup>2</sup>. Quatro pacientes tinham comorbidades importantes, inclusive doença pulmonar obstrutiva crônica e cardiopatia coronária, porém a maioria deles era previamente saudável, com poucas comorbidades. Uma paciente estava grávida e foi submetida a cesárea de emergência antes de submeter-se à ECMO. Nove de nossos pacientes tinham recebido vacinação sazonal contra influenza.

Diagnosticou-se a presença de vírus da influenza em todos os pacientes por, no mínimo, um dos seguintes testes diagnósticos: exame positivo para reação de cadeia de polimerase da transcriptase reversa (Quest Diagnostics, nove pacientes), cultura viral positiva (Quest Diagnostics, dois pacientes) e teste positivo para coloração fluorescente direta de anticorpos (Quest Diagnostics, três pacientes). Encontrou-se coinfeção por outros vírus em dois pacientes, um com metapneumovírus e outro com vírus sincicial respiratório. Nove pacientes passaram por broncoscopia

com lavagem brônquica realizada dentro de 24 horas após a hospitalização em nosso centro. As culturas respiratórias foram enviadas para culturas virais, bacterianas e fúngicas.

A maioria dos pacientes tinha sintomas típicos de influenza há pelo menos 1a semana antes de procurar atenção médica, porém rapidamente deterioraram dentro de 48 a 72 horas. Nove pacientes se apresentaram com choque séptico na admissão, com necessidade de utilização de vasopressores. A proporção  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mediana foi de 62,5. Seis pacientes tinham doença grave e bilateral do espaço aéreo, com envolvimento de três ou quatro quadrantes. Os padrões radiológicos mais comuns foram consolidação densa em todos os dez pacientes, opacidades em vidro moído em dois pacientes e derrames pleurais em um paciente. Um paciente tinha radiografia do tórax normal na admissão e, 48 horas após a admissão, progrediu para apresentação de infiltrados que envolviam os quatro quadrantes.

Antes de iniciar a ECMO, metade dos pacientes recebeu ventilação volume-controlada e a outra metade, ventilação com liberação de pressão de vias aéreas (Tabela 2). Iniciou-se o uso de oseltamivir dentro de mediana de 24 horas após o início dos sintomas. Três pacientes receberam inalação de óxido nítrico, e quatro tiveram terapia de resgate em posição prona antes de dar início à ECMO. Nove pacientes foram submetidos à ECMO dentro de 48 horas após a admissão, e um após 6 dias de ventilação mecânica. O escore SOFA mediano por ocasião do início da ECMO foi de 12. Ocorreram complicações hemorrágicas em um total de seis pacientes. Quatro pacientes tiveram sangramento no local de inserção do cateter de ECMO que demandou a cessação temporária do uso de heparina. Dois pacientes necessitaram transfusões de, no mínimo, duas unidades de concentrado de hemácias. Observou-se sangramento gastrointestinal em dois pacientes, que se resolveu com transfusão de sangue e suspensão temporária da heparina. Ocorreu infiltração de ar no circuito de ECMO em um caso, que, porém, não resultou em embolização sistêmica de ar. Seis pacientes tiveram sete episódios de pneumonia bacteriana secundária associada ao ventilador. Cinco destes casos foram causados por *Pseudomonas aeruginosa*, um por *Staphylococcus aureus* suscetível à metilicina e um por *Enterococcus cloacae*. Ocorreram casos individuais de miocardiopatia e hemorragia alveolar difusa, presumivelmente relacionada à influenza. Um paciente que tinha de base uma doença linfoproliferativa maligna desenvolveu linfo-histiocitose hemofagocítica imediatamente antes do óbito. Nenhum paciente sofreu barotrauma.

A duração mediana da ventilação mecânica foi de 22 dias (variação de 14 a 32), e a ECMO<sub>vv</sub> foi administrada por uma mediana de 12,5 dias (variação: 8 a 19 dias). A

**Tabela 1** - Características basais

Paciente	Idade	Sexo	IMC	Comorbidades	Teste viral	Tratamento de resgate	Proporção p/f	SOFA no início da ECMO	Dias de ventilador antes da ECMO
1	27	M	26,5	Nenhuma	Antígeno rápido	Posição prona	62	13	< 24 horas
2	31	M	41,6	Nenhuma	Antígeno rápido	Posição prona e inalação de óxido nítrico	44	13	< 24 horas
3	42	M	40	Hipertensão e tabagismo	Cultura viral	Nenhum	45	10	48 horas
4	44	F	52	Asma e insuficiência cardíaca	Antígeno rápido	Agentes bloqueadores neuromusculares, VOA, inalação de óxido nítrico e posição prona	43	11	72 horas
5	30	F	NA	Grávida	DFA	Agentes bloqueadores neuromusculares	69	13	24 horas
6	58	M	32	LMC, DPOC e tabagismo	PCR viral e cultura	Ventilação em dois níveis	66	9	5 dias
7	66	M	37	Hipertensão e WPW	DFA	Inalação de óxido nítrico	56	12	48 horas
8	34	M	33,3	Nenhuma	PCR	Ventilação em dois níveis	57	14	24 horas
9	41	F	25,9	Asma e colite ulcerativa	PCR	Nenhum	63	10	24 horas
10	40	M	50	Nenhuma	PCR	Nenhum	49	16	24 horas

IMC - índice de massa corporal; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; M - masculino; F - feminino; VOA - ventilador oscilatório de alta frequência; DFA - técnica direta de antígeno fluorescente; LMC - leucemia mieloide crônica; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; WPW - Wolff-Parkinson-White; PCR - reação de cadeia de polimerase.

**Tabela 2** - Regulagens adicionais do ventilador

Paciente	Regulagens do ventilador mecânico antes da ECMO	Regulagens do ventilador mecânico após a ECMO	Varredura máxima da ECMO no primeiro dia (L/Min)	Fluxo máximo da ECMO no primeiro dia (L/Min)	Adição de esteróides Sim/Não	Terapias adicionais de resgate durante a ECMO
1	VLPVA, 100 FiO <sub>2</sub> , Ta/Tb, 4/0,5s	VOC, VC-500, PEEP-5,50%	2	5	Não	Nenhuma
2	VOC, VC-350, PEEP-16, FiO <sub>2</sub> -80	VOC-350, PEEP-14,50%	6	4,1	Não	Nenhuma
3	VOC, VC-450, PEEP-20, FiO <sub>2</sub> -80	PS -15, FiO <sub>2</sub> -40	7	4,0	Sim	Nenhuma
4	VOA, 100%, Mean pr-35	VOC, VC-200, PEEP-20, FiO <sub>2</sub> -50%	6	4,5	Sim	Posição prona, inalação de óxido nítrico
5	VLPVA, Ta/Tb-3,7/0,3, FiO <sub>2</sub> -100	VC-250, PEEP-20, FiO <sub>2</sub> -50	5	2,7	Não	Nenhuma
6	VOC, VC-350, PEEP-20, FiO <sub>2</sub> -100	VLPVA, Pr-22/15, Ta/Tb-4/0,8, FiO <sub>2</sub> -100	2	4	Sim	Nenhuma
7	VOC-400, PEEP-20, FiO <sub>2</sub> -100	VOC, VC-350, PEEP-14, FiO <sub>2</sub> -45	4,5	3,3	Não	Nenhuma
8	VLPVA, Ta/Tb-/0,5, FiO <sub>2</sub> -60	VLPVA -26/16, Ta/Tb 4/0,5,50%	4,5	3,7	Não	Nenhuma
9	VOC 350, PEEP-15, FiO <sub>2</sub> -100	VOC, VC-300, PEEP-10, FiO <sub>2</sub> -30	2	3,7	Não	Nenhuma
10	VOC, VC 350, PEEP-20, FiO <sub>2</sub> -100	VOC, VC-350, PEEP-15, FiO <sub>2</sub> -40	7	3,5	Não	Nenhuma

ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; VLPVA - ventilação por liberação de pressão de vias aéreas; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; Ta/Tb - tempo alto/tempo baixo; VOC - ventilação obrigatória controlada; VC - volume corrente; PEEP - pressão expiratória final positiva; OS - suporte de pressão; VOA - ventilador oscilatório de alta frequência.

mediana de duração da permanência na unidade de terapia intensiva foi de 27 dias (variação de 14 a 39 dias), e a duração mediana da permanência no hospital foi de 29 dias (variação de 16 a 46). Em dois casos, a ECMO foi retirada terminalmente perante a impossibilidade de recuperação e após adequada discussão com pessoas aptas a decidirem. Dentre os nossos oito sobreviventes, todos eram ambulatoriais e sete respiravam ar ambiente quando receberam alta hospitalar.

## DISCUSSÃO

Descrevemos os desfechos de uma coorte de dez pacientes com SDRA grave por H1N1 tratados em nossa instituição com ECMOv durante a temporada de inverno no hemisfério norte de 2013-2014. Notamos que a necessidade estadual de suporte com ECMO aumentou rapidamente nessa temporada, em comparação aos anos anteriores, em associação com a emergência da cepa

H1N1 de influenza. O aumento observado na utilização de ECMO não se refletiu na mortalidade geral por influenza no inverno de 2012-2013, que não sofreu aumento significativo em comparação com as temporadas 2010-2012.<sup>(16)</sup> Parece que um subgrupo relativamente pequeno de adultos jovens que desenvolveu complicações graves da influenza H1N1 teve um impacto profundo na utilização de ECMO, sem contribuir significativamente para um número muito aumentado de mortalidade geral. Este fenômeno foi também observado na pandemia de 2009.<sup>(17,18)</sup>

Nossos pacientes eram semelhantes, em muitos aspectos, aos descritos como tendo recebido ECMO para influenza H1N1 em 2009. A idade mediana de 40 anos é similar à previamente relatada.<sup>(18-20)</sup> Outras características, como obesidade e comorbidades, foram similares às relatadas em estudos prévios.<sup>(9,18,21)</sup> Os escores SOFA em nossos pacientes foram mais elevados do que em alguns estudos recentemente publicados,<sup>(11,18)</sup> porém a proporção PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e o escore de lesão pulmonar foram similares ao relatado em outros estudos.<sup>(10,17,18)</sup> A ECMO foi iniciada dentro de 48 horas de ventilação mecânica em nove pacientes, similar ao que se observou em outros estudos.<sup>(11,17,18,21)</sup>

Foi comum em nossa coorte a ocorrência de complicações com risco à vida (Tabela 3). A complicação mais frequentemente observada em pacientes tratados com ECMO foi sangramento.<sup>(22-27)</sup> Os locais de inserção da cânula foram os pontos de sangramento mais frequentes que observamos, apresentando-se como local de sangramento em 17% dos pacientes, conforme o registro do *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO).<sup>(26)</sup> Nove pacientes sofreram choque séptico, e seis demandaram a utilização de terapia de substituição renal continuada. Nossos pacientes sofreram uma proporção muito alta de pneumonia associada ao ventilador (PAV), a despeito dos ativos esforços de melhoria da qualidade em nosso hospital para prevenir a ocorrência de PAV. A incidência de PAV secundária bacteriana variou de 40 a 71% nos prévios estudos de pacientes com influenza submetidos a ECMO,<sup>(9,12,23)</sup> e não somos os primeiros a relatar preponderância de patógenos *Gram*-negativos.<sup>(9,28)</sup> É provável que pneumonias bacterianas pós-influenza sejam fundamentalmente diferentes da PAV em pacientes sem influenza e mais difíceis de prevenir. Complicações menos comuns, como hemorragia alveolar difusa, miocardite e linfo-histiocitose hemofagocítica tiveram impacto significativo na morbidade e mortalidade de nossos pacientes. A síndrome hemofagocítica associada a vírus foi relatada como causa importante de óbito em 9 de 17 pacientes que receberam ECMO para tratamento de SDRA relacionada a influenza H1N1.<sup>(29)</sup> A disfunção

renal também é uma complicação comum, já que seis pacientes tiveram necessidade de utilização contínua de terapia de substituição renal; sua frequência foi relatada no registro ELSO como 13% dos pacientes.<sup>(26)</sup> Em uma análise de 72 pacientes submetidos a ECMO por insuficiência respiratória, apenas os níveis séricos de creatinina antes da ECMO se correlacionaram com a sobrevivência.<sup>(30)</sup> Não é claro se isto está relacionado à gravidade geral da disfunção do órgão e não especificamente à ECMO.

**Tabela 3 - Complicações**

Complicações	N
Choque séptico com necessidade de utilizar vasopressores	9
Insuficiência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal contínua	6
Miocardite viral	1
Hemorragia alveolar difusa	1
Pneumonia associada ao ventilador	6
Linfo-histiocitose hemofagocítica	1

Apesar de todas as complicações descritas, nossos desfechos foram encorajadores e comparáveis aos relatados durante a pandemia de influenza H1N1 em 2009 (Tabela 4). Nossa taxa de sobrevivência de 80% é similar à relatada pelas publicações *Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators* (79%), Zangrillo et al. (72%), Pham et al. (64%) e Holzgraefe et al. (92%).<sup>(9,11,18,21)</sup> Uma pequena série em um hospital francês (n = 12) relatou elevada taxa de sobrevivência apesar de muitas complicações como pneumonia associada ao ventilador, que foi observada em 6/12 pacientes e hemorragia importante relatada em 8/12 pacientes.<sup>(25)</sup> Todos os nossos pacientes sobreviventes tiveram alta com boas condições funcionais. Outros pequenos estudos observacionais relataram taxas mais baixas de sobrevivência: 35% em uma série japonesa (n = 14), 39% de sobrevivência em uma série da Alemanha (n = 18), 44,4% em alguns centros da França (n = 9), e 44,4% em hospitais da Espanha (n = 9).<sup>(19,22,24,27)</sup> Enquanto esses achados poderiam ser atribuíveis a complicações hemorrágicas e tempo maior antes de iniciar a ECMO, os desafios relacionados à falta de experiência com a técnica podem ter influenciado a sobrevivência.<sup>(19,22,24)</sup> Embora a ECMO seja uma modalidade de suporte dispendiosa, sua custo-efetividade é enfatizada pelo tratamento de pacientes relativamente jovens, com probabilidade de apresentar boa condição funcional após receber alta. Tais pacientes têm probabilidade de usufruir um futuro com muitos anos de vida com boa qualidade.

**Tabela 4 - Desfechos**

Desfechos	N
Duração mediana da ECMO em dias	12,5 (8 - 19)
Duração mediana da ventilação mecânica em dias	22 (14 - 32)
Duração mediana da permanência na unidade de terapia intensiva em dias	27,5 (14 - 39)
Sobreviventes	8 (80%)

ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea.

A triagem regional para ECMO foi um fator importante relacionado à nossa série de pacientes. Nossa experiência estadual compartilhada é que em 2013-2014 a influenza A causou mais casos de SDRA grave com necessidade de ECMO em comparação aos anos mais recentes, com a possível exceção de 2009. Até onde podemos dizer, este foi um reflexo legítimo da virulência da cepa, e não de um viés decorrente da triagem. Em janeiro de 2014, nossa utilização de ECMO foi a mais alta que experimentamos na curta história de nosso programa. Em vários momentos durante o inverno, nossas quatro unidades de ECMO disponíveis estavam em uso, e foi necessário o empréstimo de um circuito reserva. Formou-se uma organização estadual de provedores de ECMO para discutir o controle e organizar um sistema estadual de triagem, por meio do qual os pacientes podiam, caso necessário, ser transferidos de um centro de ECMO para outro, conforme a disponibilidade de circuitos/bombas de ECMO. Este sistema foi eficaz para, em algum centro do Estado capaz de fornecer o tratamento, atender a todos os pacientes com indicação de ECMO. Cremos que esta cooperação foi instrumental para a elevada taxa de sobrevivência que relatamos neste artigo.

## CONCLUSÃO

A despeito da crescente imunização de nossa população, a cepa H1N1 pode vir a ressurgir e causar graves doenças respiratórias. Outros vírus respiratórios, como o H5N1 da influenza aviária e o vírus respiratório do Oriente Médio (MERS) também podem emergir a qualquer momento e sobrecarregar a capacidade regional de fornecer oxigenação por membrana extracorpórea. A capacidade regional de fornecer oxigenação por membrana extracorpórea deve ser planejada de forma específica para cada região, assim como a triagem deve ser regionalmente coordenada. Nossa experiência mostra que mesmo um programa relativamente novo de oxigenação por membrana extracorpórea pode desempenhar um papel importante nessa capacidade e proporcionar excelentes desfechos para os pacientes mais graves.

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Rebecca Sunenshine (CDR, US Public Health Service, funcionária de campo em epidemiologia do CDC e Diretora Médica da Divisão de Controle de Doenças, do Departamento de Saúde do Condado de Maricopa, Phoenix, Arizona, EUA) e à Dra. Vjollca Berisha, MD, MPH (Epidemiologista Sênior do departamento de Saúde do Condado de Maricopa, Phoenix, Arizona, EUA) por sua ajuda técnica e por nos fornecer os dados referentes à mortalidade por influenza em adultos, por faixa etária, no Condado de Maricopa nas temporadas 2009-2010 a 2013-2014.

Agradecemos também aos seguintes médicos por sua participação no cuidado dos pacientes incluídos nesta série de casos: Dr. Thomas Bajo, Dr. Gregory Chu, Dra. Leonor Echevarria, Dr. Kenith Fang, Dra. Roxanne Garcia-Orr e Dr. Edwin Yu.

## Contribuição dos autores

N. Menon se envolveu na concepção, coleta de dados, delineamento e redação do manuscrito, revisão e aprovação final. C. Perez-Velez contribuiu igualmente para o manuscrito e deve receber o mesmo crédito como primeiro autor, já que se envolveu no preparo do manuscrito e delineamento, rascunho e revisão e aprovação final do manuscrito. J. Wheeler se envolveu na coleta de dados, rascunho e revisão do manuscrito, e também deu sua aprovação final para esta versão encaminhada para publicação. M. Morris se envolveu na análise dos dados radiográficos e ajudou na elaboração do manuscrito e aprovou a versão final do artigo. R. Raschke se envolveu na concepção, aquisição de dados, análise, delineamento e elaboração, tendo revisado criticamente e dado aprovação final ao manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito.

## Mensagens principais

- A cepa H1N1 pode ressurgir no futuro e causar grave doença respiratória.
- Em nossa experiência, o H1N1 afetou principalmente jovens adultos que desenvolveram complicações graves.
- Nosso índice de mortalidade foi encorajador, apesar das complicações.
- Mesmo um programa novo de ECMO pode desempenhar papel importante e proporcionar excelentes resultados.
- A capacidade de fornecer ECMO deve ser planejada regionalmente, e a triagem deve ser coordenada em nível regional.

**ABSTRACT**

**Objective:** This report aimed to describe the outcomes of the patients with severe H1N1 associated acute respiratory distress syndrome who were treated with extracorporeal membrane oxygenation therapy.

**Methods:** This retrospective review analyzed a single-center cohort of adult patients with H1N1-related acute respiratory distress syndrome who were managed with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation during the winter of 2013/2014.

**Results:** A total of 10 patients received veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for H1N1 influenza between January 2013 and March 2014. Seven patients were transferred to our center for extracorporeal membrane oxygenation consideration (all within 72 hours of initiating mechanical ventilation). The median patient age was forty years, and 30% were female. The median arterial oxygen partial pressure to fraction of inspired oxygen ratio was 62.5, and the

median RESP score was 6. Three patients received inhaled nitric oxide, and four patients were prone as rescue therapy before extracorporeal membrane oxygenation was initiated. The median duration of mechanical ventilation was twenty-two days (range, 14 - 32). The median length of stay in the intensive care unit was twenty-seven days (range, 14 - 39). The median hospital length of stay was 29.1 days (range, 16.0 - 46.9). Minor bleeding complications occurred in 6 of 10 patients. Eight of the ten patients survived to hospital discharge.

**Conclusion:** The survivors were relatively young and discharged with good functional status (i.e., enhancing quality-adjusted life-years-saved). Our experience shows that even a relatively new extracorporeal membrane oxygenation program can play an important role in that capacity and provide excellent outcomes for the sickest patients.

**Keywords:** Extracorporeal membrane oxygenation; Respiratory distress syndrome, acute; Influenza A virus, H1N1 subtype

**REFERÊNCIAS**

- Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 1972;286(12):629-34.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(17):467-70.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team; Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;361(1):102.
- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325(5937):197-201.
- Jhung MA, Swerdlow D, Olsen SJ, Jernigan D, Biggerstaff M, Kamimoto L, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S13-26.
- Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S75-82.
- Viboud C, Miller M, Olson D, Osterholm M, Simonsen L. Preliminary estimates of mortality and years of life lost associated with the 2009 A/H1N1 pandemic in the US and comparison with past influenza seasons. *PLoS Curr.* 2010;2:RRN1153.
- Cox CM, D'Mello T, Perez A, Reingold A, Gershman K, Yousey-Hindes K, Arnold KE, Farley MM, Ryan P, Lynfield R, Morin C, Baumbach J, Hancock EB, Zansky S, Bennett NM, Thomas A, Schaffner W, Finelli L; Emerging Infections Programs Network. Increase in rates of hospitalization due to laboratory-confirmed influenza among children and adults during the 2009-10 influenza pandemic. *J Infect Dis.* 2012;206(9):1350-8.
- Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302(17):1888-95.
- Töpfer L, Menk M, Weber-Carstens S, Spies C, Wernecke KD, Uhrig A, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: analysis of clinical course. *J Crit Care.* 2014;29(3):340-6.
- Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Frati G, Patroniti N, Pesenti A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care.* 2013;17(1):R30.
- Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1447-57.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *CESAR trialcollaboration. Lancet.* 2009;374(9698):1351-63. Erratum in *Lancet.* 2009;374(9698):1330.
- Lindstrom S, Garten R, Balish A, Shu B, Emery S, Berman L, et al. Human infections with novel reassortant influenza A(H3N2)v viruses, United States, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):834-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity - United States, September 29-December 7, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(50):1032-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Influenza activity - United States, October 2, 2011-February 11, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(7):123-8.
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011;306(15):1659-68.
- Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L; REVA Research Network. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):276-85.

19. Papadopoulos N, Ahmad Ael-S, Marinos S, Moritz A, Zierer A. Extracorporeal membrane oxygenation for influenza-associated acute respiratory distress syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(6):516-21.
20. Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, Bonacchi M, Zagli G, Ciapetti M, et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med.* 2011;11:2.
21. Holzgraefe B, Broomé M, Kalzén H, Konrad D, Palmér K, Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(12):1043-51.
22. Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, Ichiba S, Aokage T, Ochiai R, Taenaka N, Kawamae K, Nishimura M, Ujike Y, Tajimi K; Committee of Crisis Control, the Japanese Society of Respiratory Care Medicine and Committee of Pandemic H1N1 Surveillance, the Japanese Society of Intensive Care Medicine. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth.* 2012;26(5):650-7.
23. Roncon-Albuquerque R Jr, Basílio C, Figueiredo P, Silva S, Mergulhão P, Alves C, et al. Portable miniaturized extracorporeal membrane oxygenation systems for H1N1-related severe acute respiratory distress syndrome: a case series. *J Crit Care.* 2012;27(5):454-63.
24. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, Guerrero JE, Torres A, Rodríguez A, Martín-Loeches I; SEMICYUC-CIBERES-REIPI working group. [Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain]. *Med Intensiva.* 2012;36(3):193-9. Spanish.
25. Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, D'Alessandro C, Luyt CE, Combes A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):691-5.
26. Extracorporeal Life Support Organization. Registry report: international summary. Ann Arbor: ELSO; July 2012.
27. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Besserou J, Brissy O, Castanier M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1899-905.
28. De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Stella ML, Urbino R, Di Perri G, et al. High rate of respiratory MDR gram-negative bacteria in H1N1-ARDS treated with ECMO. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1880-1.
29. Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care.* 2011;15(2):R80.
30. Wagner K, Risnes I, Abdelnoor M, Karlsen HM, Svennevig JL. Is it possible to predict outcome in pulmonary ECMO? Analysis of pre-operative risk factors. *Perfusion.* 2008;23(2):95-9.