

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA  
LABORATÓRIO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA**

**OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA VERSUS  
TERAPIA CONVENCIONAL EM PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS  
RANDOMIZADOS**

**DANIEL BALDOINO DE SOUZA**

**Uberlândia-MG**

**2023**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA  
LABORATÓRIO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA**

**OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA VERSUS TERAPIA  
CONVENCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA  
AGUDA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS  
CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**DANIEL BALDOINO DE SOUZA**

**Orientador: Prof. Dr. Adriano Alves Pereira**

**Uberlândia-MG**

**2023**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

S729 2023	<p>Souza, Daniel Baldoino de, 1975- Oxigenação por membrana extracorpórea versus terapia convencional em pacientes com insuficiência respiratória aguda: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]: Oxigenação por membrana extracorpórea versus terapia convencional em pacientes com insuficiência respiratória aguda / Daniel Baldoino de Souza. - 2023.</p> <p>Orientador: Adriano Alves Pereira. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Engenharia Elétrica. Modo de acesso: Internet. Disponível em: <a href="http://doi.org/10.14393/ufu.te.2023.297">http://doi.org/10.14393/ufu.te.2023.297</a> Inclui bibliografia.</p> <p>1. Engenharia elétrica. I. Pereira, Adriano Alves, 1964-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Engenharia Elétrica. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 621.3</p>
--------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA**  
**LABORATÓRIO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Processamento da Informação.

Linha de Pesquisa: Processamento Digital de Sinais e Redes de Computadores

**Banca examinadora:**

Adriano Alves Pereira (Orientador) – UFU

Luciano Coutinho Gomes – UFU

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo – UFU

Rômulo Cristovão de Souza – UERJ

Kelly Christina de Faria Nunes - UNIPAM

Uberlândia, 16 de junho de 2023



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica  
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 3N - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3239-4707 - www.posgrad.feelt.ufu.br - copel@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Elétrica				
Defesa de:	Tese de Doutorado, 319, PPGEELT				
Data:	Dezesseis de junho de dois mil e vinte e três	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	17:00
Matrícula do Discente:	11913EEL001				
Nome do Discente:	Daniel Baldoino de Souza				
Título do Trabalho:	OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA VERSUS TERAPIA CONVENCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS				
Área de concentração:	Processamento da Informação				
Linha de pesquisa:	Processamento Digital de Sinais e Redes de Computadores				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Coordenador do projeto: Adriano Alves Pereira Título do projeto: Caracterização da rigidez em pessoas com a doença de Parkinson por meio de uma órtese de punho. Agência financiadora: CNPQ Número do processo na agência financiadora: 309525/2021-7 Vigência do projeto: 28/02/2026.				

Reuniu-se por meio de videoconferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica, assim composta: Professores Doutores: Luciano Coutinho Gomes - FEELT/UFU; Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo - FAEFI/UFU; Rômulo Cristovão de Souza - UERJ; Kelly Christina de Faria Nunes - UNIPAM; Adriano Alves Pereira - FEELT/UFU, orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Adriano Alves Pereira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Kelly Christina de Faria Nunes, Usuário Externo**, em 16/06/2023, às 16:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciano Coutinho Gomes, Professor(a) do Magistério Superior**, em 16/06/2023, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 16/06/2023, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Alves Pereira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 16/06/2023, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rômulo Cristovão de Souza, Usuário Externo**, em 16/06/2023, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4503358** e o código CRC **523F3A7D**.

*Com imensa gratidão, dedico este trabalho a Deus, por ser a minha força e fonte de inspiração; à minha família, em especial aos meus pais, Sinésio Baldoino de Souza e Celina Divina de Moraes Souza, à minha esposa, Vanessa Faria Neves, e aos meus filhos, Sarah Baldoino Neves e Matheus Baldoino Neves, pelo amor incondicional, incentivo, carinho e dedicação que sempre me deram; e, ao meu orientador, o Prof. Dr. Adriano Alves Pereira, pela sua paciência, sabedoria e engajamento neste trabalho.*

## **Agradecimentos**

Primeiramente, agradeço a Deus pela vida e pela oportunidade de vivenciar mais esta etapa. Que a luz e a sabedoria divinas me tenham guiado neste trabalho.

Aos meus pais, agradeço pelo amor e incentivo incondicionais em todos os momentos. Vocês são minha inspiração para seguir em frente.

À minha esposa e aos meus filhos, agradeço por serem minha fonte de amor, companhia e força todos os dias. Obrigado pela compreensão e carinho durante este período no qual não pude dedicar-lhes a devida atenção.

Ao meu avô Doracino (*in memoriam*), agradeço por ter plantado em mim o desejo de chegar até aqui. O senhor sempre estará presente em meus pensamentos.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Adriano Alves Pereira, agradeço por acreditar em mim, pelos seus inestimáveis conselhos, apoio contínuo e paciência. Você foi uma peça fundamental para o sucesso deste trabalho.

À minha amiga, Cassiana Gabriela Lima Barreto, agradeço por sempre se colocar à disposição para me ajudar neste desafio e neste projeto.

À Profa. Dra. Selma Terezinha Milagre, agradeço pelas orientações e conselhos que contribuíram para enriquecer este trabalho.

Ao Dr. Henrique Pierotti Arantes (IMEPAC), agradeço pelo apoio técnico aplicado à área de saúde.

Aos colegas e amigos do laboratório de engenharia biomédica, agradeço pela ajuda direta e indireta, com sugestões e discussões sobre diversos pontos deste trabalho. Vocês são uma equipe incrível.

A todos do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEELT) da Faculdade de Engenharia Elétrica (FEELT) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), agradeço por me acolherem e proporcionarem tamanho aprendizado, com conversas e orientações.

À CAPES, agradeço por confiar e auxiliar com a bolsa de estudos nos primeiros anos deste trajeto.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma na realização deste trabalho. Sem vocês, este sonho não seria possível.

A todos vocês, meus sinceros agradecimentos!



## Resumo

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição grave, na qual ocorre acúmulo de fluidos nos alvéolos pulmonares privando os órgãos de receberem oxigênio, trazendo risco de morte ao paciente. Um dos métodos de oxigenoterapia para essa síndrome, consiste no uso da ventilação mecânica, que pode ser invasiva ou não invasiva. Contudo, em alguns casos, a SDRA pode ser refratária à oxigenoterapia convencional por ventilação mecânica, exigindo outras terapias de suporte ao paciente, como a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Este estudo teve por objetivo identificar se o uso de terapia por membrana extracorpórea em comparação com a convencional, por ventilação mecânica invasiva e não invasiva, pode reduzir a taxa de mortalidade e promover melhora na qualidade de vida dos pacientes. Também foi avaliado o tempo de internação e os eventos adversos ocorridos durante a realização dos estudos. Foi proposto uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) apoiado na metodologia da Cochrane, com definição dos processos fundamentados nas recomendações da ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pergunta chave da pesquisa seguiu a ferramenta PICO-S, onde a população do estudo são pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, internados em unidades de tratamento intensivo (UTIs) com quadro de SDRA moderada ou severa. A pesquisa foi realizada nas bases de dados: *Cochrane Library*, *Bireme*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE), *Web of Science*, *Scielo* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). Estudos encontrados na literatura cinzenta também foram incluídos a fim de minimizar a ocorrência do viés de publicação. Os trabalhos selecionados foram ECRs, sem restrição da linguagem e seguindo critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Dois pesquisadores realizaram o levantamento literário, avaliaram os critérios de elegibilidade dos estudos, abancaram os dados dos estudos, e nos casos divergentes foram realizadas discussões de consenso, não sendo necessário, em nenhum momento, a participação de um terceiro revisor nas discussões. Foi realizada uma avaliação do risco de viés utilizando-se da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials* (RoB-2) versão 2019 e, da qualidade da certeza das evidências, por meio da ferramenta *Grading of recommendation, assessment, development and evaluation* (GRADE), bem como, a verificação da heterogeneidade, através da estatística do  $I^2$  e  $\chi^2$ . Os dados clínicos foram extraídos conforme apresentados nos estudos, analisados quanto à comparabilidade entre os participantes e as intervenções e, quando possível, foram tabulados e examinados no gráfico de floresta. O desfecho primário, referente à mortalidade, foi considerado como dicotômico, sendo escolhido o modelo de efeito fixo, utilizando-se do método estatístico de Peto (*odds ratio*) para análise. Já o desfecho secundário referente ao tempo de internação foi tratado como variável contínua, considerado o método estatístico do inverso da variância e, como medida de efeito, a diferença da média padronizada (SMDs). De 2.561 artigos encontrados nas buscas realizadas foram selecionados 6 estudos. Nestes seis estudos, foram identificados 1.050 participantes com as características identificadas nos critérios de inclusão. Apenas um dos estudos foi realizado em centro de saúde único, sendo os demais realizados em vários centros de saúde. Seguindo os critérios de randomização, foram alocados 519 pacientes para o grupo de intervenção com ECMO e 531 pacientes para o grupo de tratamento convencional. Os participantes do grupo de intervenção foram submetidos aos seguintes tipos de terapia de ventilação extracorpórea: VA-ECMO, VV-ECMO, VV-ECCO<sub>2</sub>-R e AV-ECCO<sub>2</sub>-R. Na análise de risco de viés, 3 dos estudos apresentaram resultados com “algumas considerações” e, os outros 3 estudos, foram classificados como “alto risco de viés”, principalmente, em decorrência da avaliação dos domínios de “desvios das intervenções pretendidas/planejadas” e, por causa da “seleção dos resultados reportados”. Para avaliação do desfecho primário de mortalidade aos 30 dias, a razão de chances (*Odds Ratio* – OR) encontrada foi de OR 0,90 (IC 95%: 0,66 - 1,21); para a mortalidade de 60 dias encontrou-se uma OR 0,78 (IC 95%: 0,50 - 1,21); para a mortalidade de 90 dias apresentou uma OR 0,90 (IC 95%: 0,66 - 1,21); e, para a mortalidade de 180 dias foi encontrado uma OR 0,62 (IC 95%: 0,36 - 1,06). Portanto, não foram observados, dentro dos intervalos de confiança, uma diferença significativa entre os grupos. A avaliação de heterogeneidade para este desfecho foi baixa com  $I^2$  abaixo de 25% e  $p > 0,10$ . Quanto a avaliação da qualidade da evidência, a mortalidade para 30 e 90 dias foi classificada como “muita baixa”; para a mortalidade de 60 dias, a classificação foi “baixa”; e, classificada como “moderada”, para mortalidade de 180 dias. O desfecho secundário referente ao tempo de internação total apresentou uma diferença da média padronizada de 0,39 (IC95%: 0,13 – 0,65); já o tempo de internação em UTI apresentou uma diferença de média padronizada de 0,33

(IC95%: 0,05 – 0,60) observando-se uma tendência favorável para um menor tempo de internação aos pacientes submetidos ao tratamento convencional, apesar de apresentarem uma heterogeneidade substancial entre os estudos com  $I^2$  acima de 69% e com  $p < 0,10$ . A avaliação da qualidade da evidência, tanto para o tempo de internação geral quanto para o tempo de internação em UTI, foram classificadas como “moderada”. Nenhuma diferença estatística entre a mortalidade do grupo de intervenção (ECMO) e do grupo controle (VM) foi evidenciado nos diversos períodos analisados. Porém, foi estatisticamente comprovado, um menor tempo de internação para os participantes do grupo de terapia convencional, tanto para o tempo de internação total, quanto para o tempo de internação em UTI, contudo, com uma alta heterogeneidade entre os estudos para este desfecho. Em relação à qualidade de vida, os estudos pouco contribuíram para uma avaliação mais assertiva. Já em relação aos eventos adversos, observou-se uma similaridade entre alguns eventos comuns, mas as hemorragias (sem ser no sistema nervoso), a trombocitopenia, a hemólise e os problemas no processo de canulação foram bem evidenciados nos grupos de terapia extracorpórea.

**Palavras-chave:** Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); Ventilação mecânica; Revisão sistemática; Metanálise.

## Abstract

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a severe condition characterized by the accumulation of fluid in the pulmonary alveoli, depriving organs of receiving oxygen and posing a risk of death to the patient. One of the methods of oxygen therapy for this syndrome involves the use of mechanical ventilation, which can be invasive or non-invasive. However, in some cases, ARDS may be refractory to conventional oxygen therapy by mechanical ventilation, necessitating other supportive patient therapies such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The objective of this study was to identify whether the use of extracorporeal membrane oxygenation therapy, compared to conventional invasive and non-invasive mechanical ventilation, can reduce mortality rates, and improve patients' quality of life. The length of hospital stays and adverse events that occurred during the studies were also evaluated. A systematic review of controlled randomized clinical trials (RCTs) was proposed, following the Cochrane methodology and guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations. The research question was formulated using the PICO-S framework, where the study population comprised, patients aged 12 years or older, admitted to intensive care units (ICUs) with moderate or severe ARDS. The search was conducted in the following databases: Cochrane Library, Bireme, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Web of Science, Scielo, and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS). Grey literature studies were also included to minimize publication bias. The selected studies were RCTs without language restrictions, following pre-established inclusion and exclusion criteria. Two researchers conducted the literature search, assessed study eligibility criteria, extracted data, and in cases of disagreement, consensus discussions were held without the involvement of a third reviewer. An assessment of risk of bias was conducted using the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB-2) version 2019. The quality of evidence was evaluated using the Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tool. Heterogeneity was assessed using the  $I^2$  statistic and Chi-squared test. Clinical data were extracted as reported in the studies, analyzed for comparability between participants and interventions, and, when possible, tabulated and examined in a forest plot. The primary outcome, mortality, was considered as a dichotomous variable, and a fixed-effect model was chosen using the PETO method (odds ratio) for analysis. The secondary outcome, length of hospital stay, was treated as a continuous variable, employing the inverse variance statistical method, and the standardized mean difference (SMD) was used as the measure of effect. Out of the 2,561 articles identified in the conducted searches, 6 studies were selected. Within these six studies, 1,050 participants with the identified inclusion criteria characteristics were identified. Only one of the studies was conducted at a single healthcare center, while the others were conducted at multiple healthcare centers. Following the randomization criteria, 519 patients were allocated to the ECMO intervention group, and 531 patients were allocated to the conventional treatment group. Participants in the intervention group underwent the following types of extracorporeal ventilation therapy: VA-ECMO, VV-ECMO, VV-ECCO2-R, and AV-ECCO2-R. In the bias risk analysis, 3 of the studies yielded "some concerns" results, while the other 3 studies were classified as "high risk of bias," mainly due to the assessment of the "deviations from intended/planned interventions" domains and the "selection of reported outcomes". For the evaluation of the primary outcome of 30-day mortality, the odds ratio (OR) found was 0.90 (95% CI: 0.66 - 1.21); for 60-day mortality, the OR was 0.78 (95% CI: 0.50 - 1.21); for 90-day mortality, the OR was 0.90 (95% CI: 0.66 - 1.21); and for 180-day mortality, the OR was 0.62 (95% CI: 0.36 - 1.06). Therefore, no significant difference was observed between the groups within the confidence intervals. The assessment of heterogeneity for this outcome was low, with an  $I^2$  below 25% and  $p > 0.10$ . Regarding the evaluation of the quality of evidence, mortality at 30 and 90 days was classified as "very low"; for 60-day mortality, the classification was "low"; and for 180-day mortality, it was classified as "moderate". The secondary outcome of total hospital stay showed a standardized mean difference of 0.39 (95% CI: 0.13 - 0.65); whereas the ICU stay had a standardized mean difference of 0.33 (95% CI: 0.05 - 0.60), indicating a favorable trend towards a shorter hospital stay for patients undergoing conventional treatment, despite substantial heterogeneity among the studies with an  $I^2$  above 69% and  $p < 0.10$ . The evaluation of the quality of evidence for both overall hospital stays and ICU stay was classified as "moderate". No statistically significant difference in mortality was observed between the intervention group (ECMO) and the control group (VM) during the various analyzed periods. However, it was statistically proven that participants in the conventional therapy group had a shorter length of hospital stay, both in total hospital stay and in ICU stay, although with high heterogeneity among the studies for this outcome. Regarding quality of life, the studies provided

limited contribution for a more conclusive assessment. As for adverse events, similarities were observed in some common events, but bleeding (non-neurological), thrombocytopenia, hemolysis, and issues with the cannulation process were clearly evident in the extracorporeal therapy groups.

**Keywords:** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); Acute respiratory distress syndrome (ARDS); Mechanical ventilation; Systematic review; Meta-analysis.

## Lista de figuras

Figura 1 - Componentes que influenciam no funcionamento do sistema respiratório .....	9
Figura 2 - Relação entre a variação de pO <sub>2</sub> e a quantidade de estímulo respiratório promovido pelos quimiorreceptores. ....	11
Figura 3 - Relação entre a variação da pCO <sub>2</sub> e a quantidade de estímulo respiratório promovido pelos quimiorreceptores. ....	11
Figura 4 - Representação esquemática de um circuito de ECMO.....	22
Figura 5 - Estrutura interna do oxigenador. ....	23
Figura 6 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa. ....	24
Figura 7 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial. ....	25
Figura 8 - Diagrama do estudo conforme modelo PRISMA. Fonte: Do próprio autor, baseado no PRISMA-P (PAGE et al., 2021; SHAMSEER et al., 2015) .....	37
Figura 9 - Imagem com o resultado do cálculo de consistência entre os revisores para avaliação de título e resumo. ....	48
Figura 10 - Resumo do risco de viés: revisão do julgamento dos autores sobre cada item do risco de viés de cada estudo. ....	53
Figura 11 - Risco de viés gráfico: revisar os julgamentos dos autores em percentuais de todos os estudos elegíveis para este trabalho.....	54
Figura 12 - Mortalidade com todos os artigos elegíveis para este estudo (considerado 180 dias).....	56
Figura 13 - Mortalidade com 30 dias, incluindo McNamee et al. (2021).....	57
Figura 14 - Mortalidade com 30 dias, excluindo McNamee et al. (2021). ....	58
Figura 15 - Mortalidade com 60 dias.....	58
Figura 16 - Mortalidade com 60 dias, excluindo Morris et al. (1994). ....	59
Figura 17 - Mortalidade com 90 dias.....	59
Figura 18 - Mortalidade com 90 dias, incluído estudo de Zapol et al. (1979). ....	60
Figura 19 - Mortalidade com 180 dias.....	60
Figura 20 - Tempo de internação hospitalar. ....	62
Figura 21 - Tempo de internação em UTI. ....	63
Figura 22 – Comparação entre as respostas do formulário SF-36 de Peek et al. (2009). ....	68
Figura 23 – Principais eventos adversos encontrados específicos aos grupos de intervenção. 72	

## Lista de quadros

Quadro 1 - Revisões sistemáticas encontradas nas pesquisas realizadas e que abordam a ECMO e a ventilação mecânica no tratamento de pacientes com SDRA. ....	5
Quadro 2 - Relação entre os músculos que auxiliam no processo respiratório e os estímulos recebidos. ....	12
Quadro 3 - Elementos que caracterizam a definição de Berlim da SDRA. ....	16
Quadro 4- Fatores de elevação ou rebaixamento da qualidade de evidência do sistema GRADE. ....	36
Quadro 5 - Valores de Kappa e qualidade do mapa de consistência. ....	43
Quadro 6 - Distribuição dos valores para o cálculo do fator Kappa. ....	43
Quadro 7 - Critérios de julgamento de risco de viés para resultado específico. ....	44
Quadro 8- Avaliação da qualidade da evidência conforme sistema GRADE. ....	45
Quadro 9 – Parâmetros utilizados para exclusão de artigos durante avaliação de texto completo. ....	49
Quadro 10 - Relação dos artigos elegíveis para este estudo com primeiro autor, ano de publicação, título do trabalho, país que coordenou o estudo e quantidade de centros. ....	50
Quadro 11 - Número de participantes em cada estudo, por grupo/tipo de intervenção utilizada e com as principais etiologias da SDRA com suas respectivas características basais. ....	52
Quadro 12 - Mortalidade relatada em 30, 60, 90 e 180 dias. ....	56
Quadro 13 - Informações referentes aos tempos de internação geral e em UTIs conforme encontradas nos artigos. ....	62
Quadro 14 - Qualidade da evidência em relação à mortalidade de 30, 60, 90 e 180 dias. ....	65
Quadro 15 - Qualidade da evidência em relação aos tempos de internação geral e em unidade de tratamento intensivo. ....	67
Quadro 16 - Comparação das respostas referentes ao formulário EQ-5D do trabalho de Peek et al. (2009). ....	68
Quadro 17 - Comparação das respostas referentes ao formulário SF-36. ....	68
Quadro 18 – Principais eventos adversos relatados nos trabalhos. ....	69
Quadro 19 – Eventos adversos relatados comuns aos grupos de intervenção. ....	71

## Lista de equações

Equação 1 - Teste Q de Cochran.....	32
Equação 2 - Cálculo Inconsistência.....	32
Equação 3 - Cálculo Kappa.....	43
Equação 4 - Cálculo Po.....	43
Equação 5 - Cálculo Pe.....	43
Equação 6 - Erro padrão da média.....	61
Equação 7 - Interquartil em Desvio padrão.....	61

## Lista de abreviaturas, definições e unidades

BIPAP	<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>	
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina	
BPM	<i>Breath per minute</i>	
CCAE	Conferência de Consenso Europeia-Americana	
CEC	Circulação extracorpórea	
CFM	Conselho Federal de Medicina	
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono	
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS	
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas	[cm H <sub>2</sub> O]
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde	
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica	
EAS	Estabelecimento assistencial de saúde	
ECA	Estatuto da criança e do adolescente	
ECCO <sub>2</sub> -R	Remoção extracorpórea de dióxido de carbono	
ECLS	<i>Extracorporeal life support</i>	
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea	
ECR	Estudos clínicos randomizados	
ELSO	Organização de Suporte à Vida Extracorpórea	
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>	
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio	
FR	Frequência respiratória	[rpm]
GRADE	<i>Grading of recommendation, assessment, development and evaluation</i>	
GRD	Grupo respiratório dorsal	
GRV	Grupo respiratório ventral	
IC	Intervalo de confiança	
IMV	Ventilação mecânica invasiva	
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde	
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>	
MeSH	<i>Medical Subjects Headings</i>	
NCT	<i>National Clinical Trial Number</i>	
NIH	<i>National Institutes of Health</i>	
NIV	Ventilação mecânica não invasiva	
NTS	Núcleo do trato solitário	
O <sub>2</sub>	Oxigênio	
OR	Razão de chances (do inglês: <i>Odds Rate</i> )	
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de oxigênio	[mm Hg]
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de gás carbônico	[mm Hg]



PBW	<i>Predicted body weight</i>	[Kg]
PEEP	Pressão expiratória final positiva	[cm H <sub>2</sub> O]
PF	Relação PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	[mm Hg]
RCP	Ressuscitação cardiopulmonar	
RPM	Respiração por minuto	
SaO <sub>2</sub>	Saturação de oxigênio arterial	[%]
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>	
SD	Desvio padrão ( <i>standard deviation</i> )	
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo	
SEM	Erro padrão da média ( <i>standard error of the mean</i> )	
SF	<i>Short form</i>	
SNC	Sistema nervoso central	
SNP	Sistema nervoso periférico	
SUS	Sistema Único de Saúde	
UTI	Unidade de tratamento intensivo	
VA	Venoarterial	
VV	Venovenoso	

## Sumário

Agradecimentos.....	viii
Resumo .....	ix
Abstract .....	xi
Lista de figuras .....	xiii
Lista de quadros .....	xiv
Lista de equações .....	xv
Lista de abreviaturas, definições e unidades .....	xvi
<b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Motivação .....	6
1.2 OBJETIVO .....	6
1.2.1 Geral .....	6
1.2.2 Específico .....	6
1.3 Hipótese .....	7
<b>CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>8</b>
2.1 Sistema respiratório .....	8
2.1.1 Fisiologia respiratória .....	8
2.1.1.1 Componentes da fisiologia respiratória .....	8
2.1.1.1.1 Sistema nervoso central .....	9
2.1.1.1.2 Sistema nervoso periférico .....	10
2.1.1.1.3 Músculos da respiração .....	11
2.1.1.1.4 Processos respiratórios .....	12
2.1.1.2 Estímulos Químicos da respiração .....	13
2.1.2 Insuficiência respiratória.....	14
2.1.2.1 Distúrbios fisiopatológicos.....	14
2.1.3 Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) .....	15
2.1.4 Oxigenoterapia .....	17
2.1.4.1 Ventilação de suporte.....	17
2.1.4.1.1 Ventilação mecânica não invasiva .....	18
2.1.4.1.2 Ventilação mecânica invasiva .....	19
2.1.4.2 Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) .....	20
2.1.4.2.1 Circuito de ECMO .....	21
2.1.4.2.2 ECMO-VV .....	23
2.1.4.2.3 ECMO-VA.....	24
2.1.4.2.4 ECCO <sub>2</sub> -R .....	25
2.1.4.2.5 Indicação da ECMO na SDRA .....	26
2.1.4.2.6 Algoritmo de aplicação ECMO .....	26
2.1.4.2.7 Ponderações sobre o uso da ECMO .....	27
2.2 Revisão sistemática .....	28
2.2.1 Acrônimo PICO-S.....	29

2.2.2 Metanálise .....	30
2.2.3 Heterogeneidade e inconsistência .....	31
2.2.4 Risco de Viés.....	32
2.2.5 Avaliação da qualidade da evidência .....	34
<b>CAPÍTULO 3 - MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
3.1 Desenho do estudo .....	37
3.2 Definição da pergunta .....	38
3.3 Estudo clínico randomizado .....	39
3.4 Bases de dados.....	39
3.5 Estratégias de busca.....	40
3.6 Critérios de elegibilidade .....	41
3.6.1 Critérios de inclusão.....	41
3.6.2 Critérios de exclusão.....	42
3.7 Triagem dos estudos: aplicando critérios de inclusão e exclusão .....	42
3.8 Modo de coleta de dados e de avaliação crítica .....	43
3.9 Avaliação do risco de viés.....	44
3.10 Avaliação de heterogeneidade e qualidade da evidência.....	44
3.11 Sistemas utilizados.....	45
3.11.1 Mendeley Desktop.....	45
3.11.2 CADIMA.....	46
3.11.3 RoB-2 Risco de Viés .....	46
3.11.4 RevMan .....	47
3.11.5 GRADE Pro .....	47
<b>CAPÍTULO 4 - RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
4.1 Seleção dos estudos .....	48
4.2. Informações sobre os estudos selecionados .....	50
4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos .....	51
4.4 Avaliação dos desfechos.....	55
4.4.1 Mortalidade.....	55
4.4.1.1 Mortalidade com 30 dias .....	57
4.4.1.2 Mortalidade com 60 dias .....	58
4.4.1.3 Mortalidade com 90 dias .....	59
4.4.1.4 Mortalidade com 180 dias .....	60
4.4.2 Tempo de internação .....	60
4.5 Avaliação da qualidade da evidência .....	63
4.5.1 Mortalidade.....	63
4.5.2 Tempo de internação .....	63
4.6 Qualidade de Vida.....	63
4.7 Eventos adversos.....	68
4.8 Comparação em grupos específicos como H1N1, MERS, SARS-CoV e SARS-CoV-2... 72	

<b>CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS .....</b>	<b>82</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>98</b>
APÊNDICE A – Descritores e os sinônimos utilizados na busca nos bancos de dados .....	98
APÊNDICE B – Utilização dos operadores lógicos booleanos nos bancos de dados. ....	103
APÊNDICE C - Ficha clínica de avaliação de elegibilidade .....	113
APÊNDICE D - Ficha clínica de extração de dados .....	114
APÊNDICE E - Artigos previamente selecionados para leitura completa com as razões de exclusão. ....	116
APÊNDICE F - Características resumida dos estudos elegíveis para este trabalho.....	125
APÊNDICE G – Cronograma referente ao andamento do Doutorado.....	137
<b>ANEXOS .....</b>	<b>138</b>
ANEXO A – Itens que devem compor uma revisão sistemática com metanálise por PRISMA-P. Fonte: (SHAMSEER et al., 2015). ....	138
ANEXO B – Ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0. Fonte: (HIGGINS et al., 2019) .....	140

# CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 em 2020 levou ao colapso sistemas de saúde em muitos países. Em virtude da escassez de leitos de UTI, devido à falta de ventiladores mecânicos e até mesmo de oxigênio, muito se discutiu a respeito de técnicas de suporte ventilatório que pudessem ser aplicadas aos pacientes acometidos pelo novo Coronavírus (SOUZA et al., 2021; OPAS, 2021). Esse vírus pode levar o paciente a um quadro severo de insuficiência respiratória (ATTAWAY et al., 2021), sendo assim, é importante avaliar as possíveis alternativas de tratamento frente à demanda crescente de pacientes graves e a falta de equipamentos e estrutura para atendê-los.

Contudo, antes mesmo desta pandemia da COVID-19 já se sabia que uma das principais causas de internação de adultos em unidades de tratamento intensivo (UTI) é decorrente da insuficiência respiratória aguda, cujo tratamento envolve terapias de suporte ventilatório (LAI et al., 2019; LEE et al., 2003; RYU et al., 2007; SURI; LI; GAJIC, 2008). Alguns tipos de insuficiência respiratória podem melhorar por meio do uso de medicamentos e/ou mesmo com fisioterapia, mas o suporte respiratório é a base do tratamento. Atualmente, a terapia convencional de suporte ventilatório a esses pacientes, ocorre por meio de ventilação mecânica em suas formas invasiva ou não invasiva (BEHRENDT, 2000; LEWIS et al., 2021; SURI; LI; GAJIC, 2008).

A insuficiência respiratória se caracteriza por apresentar um comprometimento agudo ou crônico da função básica do sistema respiratório, o que pode ser constatado por meio da dificuldade de manutenção dos parâmetros normais do oxigênio e do gás carbônico durante o processo natural de respirar o ar ambiente. A insuficiência respiratória pode ser identificada quando ocorre uma redução no valor da pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) tornando-se menor que os valores normais previstos para a idade do paciente e altitude local, podendo também, ser caracterizada pela incompatibilidade da relação ventilação / perfusão ( $\text{V}/\text{Q}$ ) ou mesmo pela baixa concentração de oxigênio ( $\text{O}_2$ ) no ar inspirado. Outra possibilidade identificada advém de falhas na eliminação de gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) caracterizadas por uma pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ) > 45 mmHg, a qual, também, pode assinalar a instalação de um processo de insuficiência respiratória (GATTINON; CARLESSO, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017; SURI; LI; GAJIC, 2008).

Dentre as diversas designações clínicas atribuídas à insuficiência respiratória, quando da ocorrência da forma hipoxêmica aguda, a qual provoca uma lesão difusa e generalizada da membrana alveolar-capilar, dá-se a denominação de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A SDRA é ocasionada por dano inflamatório difuso aos alvéolos e capilares pulmonares em consequência de uma lesão local ou sistêmica, com manifestação clínica e radiográfica (GATTINON; CARLESSO, 2018). Geralmente está associada a falência múltipla dos órgãos, tem alta morbidade e mortalidade, além de elevado custo financeiro para o sistema de saúde (BERNARD et al., 1994; RAE, 2019; SURI; LI; GAJIC, 2008). Estudos indicam que a SDRA ocorre em 10% dos pacientes de unidades de terapia intensiva (BELLANI et al., 2016; FAN; BRODIE; SLUTSKY, 2018; RAE, 2019).

A SDRA foi descrita pela primeira vez por Ashbaugh et al. (1967), quando foram observados 12 pacientes que apresentavam insuficiência respiratória aguda, hipoxemia refratária à oxigenoterapia, redução da complacência pulmonar e opacidades alveolares na radiografia de tórax. Nesse estudo, os autores constataram que embora esses pacientes apresentassem achados em comum, tinham acometimentos diferentes como causa da síndrome. Desde sua descrição, sempre houve divergências em relação à incidência da SDRA, em virtude das dificuldades na padronização do diagnóstico e da escassez de estudos prospectivos com grandes populações (FONSECA; MARTINS; FONSECA, 2014; PINHEIRO et al., 2007).

O termo síndrome pode ser definido como um conjunto de sinais e sintomas reconhecidos com eventuais achados físicos observáveis que são encontrados em diversos processos patológicos, não possuindo uma causa específica direta, necessariamente, compreendida. Isto o difere de uma doença que é uma alteração biológica do estado de saúde manifestado por um conjunto de sintomas perceptíveis ou não, mas com a identificação de seu agente ou processo causador (CALVO et al., 2003; HEGENBERG, 1998; PETERSON; KEELEY, 2015).

Nesse sentido, a SDRA tem sido tratada como uma síndrome e não como uma doença, sendo resultado de condições diretas e indiretas. Entre as causas comuns para lesão pulmonar direta estão a aspiração de ácido, câncer de pulmão e a pneumonia. Dentre as causas menos comuns podem ser citados: afogamento, contusão pulmonar, inalação de gás irritante, transplante de pulmão, hemorragia alveolar difusa, entre outras. Em relação às causas de lesão pulmonar de forma indireta tem-se: a sepse, o trauma com choque hipovolêmico prolongado (perda de grande quantidade de líquidos e sangue), o transplante de medula óssea, a overdose por drogas e as queimaduras (NIH, 2022; PATEL, 2020; SHELLY; NIGHTINGALE, 1999).

Os estudos de Barbas et al. (2012) e Gajic et al. (2011) sugerem fatores de risco intra-hospitalares para o desenvolvimento de SDRA, como múltiplas transfusões com hemocomponentes, ventilação mecânica com volume corrente alto, ressuscitação com fluidos em volume excessivo, pneumonia nosocomial, bem como cirurgias de alto risco, especialmente vascular aórtica, cardíaca e de abdome agudo (BARBAS et al., 2012; GAJIC et al., 2011).

Diante das condições diversas apresentadas em que a SDRA pode ocorrer o suporte ventilatório proporciona por meio da ventilação mecânica protetora avanços significativos na recuperação de pacientes com esta síndrome (ARDSNET, 2000; ROTTA; KUNRATH; WIRYAWAN, 2003). Na revisão realizada por Souza; Frondana; Silva, (2021) são encontrados estudos referentes aos ajustes de parâmetros para ventilação mecânica de suporte, e entre estes estudos, existe a recomendação para os casos de SDRA. Peng et al. (2020) avaliou justamente características como volume corrente, frequência e saturação, por exemplo, a serem utilizados na programação dos equipamentos de ventilação mecânica invasiva e não invasiva.

Porém, a ventilação mecânica em pacientes com comprometimento pulmonar agudo pode levar a lesões pulmonares promovidas tanto pela força inspiratória quanto pela resposta inflamatória desencadeada pelo sistema imunológico (ANVISA, 2009). Devido a essas características têm sido investidos grandes esforços em estudos, na tentativa de redução dos danos pulmonares devido a ventilação mecânica, utilizando-se de volumes correntes mais baixos

sem a alteração da frequência respiratória, procedimento esse conhecido como hipercapnia permissiva. Com isso, ocorre diminuição da pressão nas vias aéreas e, conseqüentemente, uma redução na hiper distensão alveolar (ARDSNET, 2000; COIMBRA; SILVERIO, 2001). No entanto, foi observado que esses benefícios são limitados em razão dos danos potenciais promovidos por essa técnica (COIMBRA; SILVERIO, 2001).

Nesse contexto, existe a necessidade de sistematizar os conhecimentos acerca da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), e de como poderia ser realizado o tratamento do paciente acometido por essa complicação. Para isso, foi realizado um levantamento detalhado em bancos de dados nacionais e internacionais referente ao tratamento convencional utilizado, em específico a ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva), para uso em pacientes com SDRA.

Dentre os tipos de terapias com a utilização de oxigênio, destacou-se a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), que embora seja realizada desde a década de 1970 (FALLAT; HILL; EBERHART, 1974; HILL et al., 1972), teve um aumento crescente de sua utilização no ano de 2020 (ALEXANDER; THIAGARAJAN, 2020; DEL SORBO et al., 2020; FICHTE et al., 2020). A técnica funciona como uma terapia no apoio à troca gasosa em pacientes com SDRA e, que apresentam hipoxemia refratária ao tratamento com ventilação mecânica. Seu uso no Brasil ainda é restrito devido ao elevado custo operacional e a necessidade dos centros de saúde possuírem equipes especializadas (CAMARGO et al., 2018). Diversos estudos apontam que a utilização da ECMO pode interferir na mortalidade e na qualidade de vida a longo prazo desses pacientes (BARBARO et al., 2020; VAQUER et al., 2017), no entanto, ainda não existe um consenso sobre a temática. Em função dessa lacuna na literatura, a pesquisa de pós-graduação foi direcionada para esse objetivo.

Ainda no contexto de avaliação de mortalidade, Hansen et al. (2014) apresentaram que os prazos de fechamento de controle podem ser de 30 dias, 60 dias, 90 dias e 180 dias. Com isso, qualquer tipo de morte dentro de 1 mês após a randomização ou dentro de 1 mês após sua realização foi definida como mortalidade de 30 dias. Essa definição também é aplicada para mortalidade de 60, 90 e 180 dias (HANSEN et al., 2014).

No aspecto da qualidade de vida relacionada a saúde, procurou-se observar nos estudos a ocorrência de relatos referente à mobilidade, cuidados próprios, atividades usuais (como trabalho, estudo, tarefas domésticas etc.), dor ou desconforto, ansiedade e depressão, por exemplo (ØRBO et al., 2019). Estas avaliações seriam aplicadas tanto no grupo de tratamento convencional quanto no grupo de intervenção ECMO (HANSEN et al., 2014; ØRBO et al., 2019).

Existem diversos estudos que concentram um pequeno número de ensaios clínicos randomizados e controlados impossibilitando a validade de uma metanálise. A realização de um trabalho mais amplo é, normalmente, impossibilitado em razão do custo elevado e dos enormes esforços que seriam demandados para a realização de um estudo deste porte (MENDES et al., 2019). Neste sentido, diante das dificuldades apresentadas, a ferramenta recomendada para esse tipo de avaliação de tratamento, é por meio da elaboração de uma revisão sistemática da

literatura com possibilidade de realização de metanálise, sendo esta a metodologia escolhida para esse estudo.

A Metanálise sintetiza evidências de pesquisas relevantes, por isso, ela é considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões sobre questões de aptidão terapêutica (ATALLAH; CASTRO, 1998). Assim, por meio dos resultados dessa revisão sistemática com metanálise, poderão ser obtidos subsídios que contribuam para que os profissionais de saúde embasem sua conduta terapêutica no tratamento dos pacientes com SDRA, otimizando tempo, recursos e, assegurando uma assistência de qualidade.

Existem algumas revisões sistemáticas que abordaram o tema da ECMO, como intervenção terapêutica no tratamento de pacientes com SDRA. No entanto, existem diferenças e limitações metodológicas em alguns desses estudos, como a utilização de estudos observacionais, por exemplo. Esses estudos estão apresentados no Quadro 1 com algumas avaliações.

A revisão sistemática de Tramm et al. (2015) realizou a busca a apenas 3 bases de dados. Esta revisão não procurou identificar possíveis ocorrências de eventos e mortes em decorrência direta do tratamento com ECMO. Os autores chegaram ao desfecho de que o efeito do tratamento com a ECMO, sobre a mortalidade em relação ao tratamento convencional, é inconclusivo.

Uma segunda revisão sistemática encontrada apenas buscou estimar a taxa de complicação e a mortalidade hospitalar associada à ECMO veno-venosa (VV) em pacientes com SDRA refratária. Esta revisão também não se preocupou em avaliar a qualidade de vida dos pacientes, tão pouco avaliar os tempos de internação, por exemplo (VAQUER et al., 2017).

Já Munshi et al. (2014), em seu trabalho, incluiu 4 estudos randomizados e 6 estudos observacionais, tendo o objetivo de avaliar como desfecho primário a mortalidade. Apesar de apresentar um resultado inconclusivo, seu estudo relatou uma tendência do grupo de tratamento (ECMO) se sobressair nos casos de H1N1. Contudo, essa observação ocorreu apenas nos estudos observacionais.

Em uma segunda revisão, realizada em 2019, Munshi et al. (2019) utilizaram dois estudos randomizados e dois estudos observacionais. Esta revisão, teve a finalidade de avaliar a eficácia de mortalidade da ECMO e os eventos adversos em comparação com o tratamento convencional. Os autores não realizaram uma avaliação sobre a qualidade de vida dos pacientes, nem sobre o tempo de internação, ou mesmo uma avaliação sobre os eventos adversos vinculados ao uso específico da ECMO.

Em relação à revisão de Combes et al. (2020), os autores utilizaram estudos randomizados, mas na pesquisa por eles realizada apresentou apenas a ECMO veno-venosa (VV) e, com data de busca dos artigos, a partir do ano de 2000, ou seja, com limitação temporal.

Diante do exposto acima, esse estudo buscou realizar uma revisão sistemática da literatura com metanálise, apenas com estudos clínicos randomizados, a fim de sistematizar os conhecimentos acerca da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e do tratamento convencional utilizado, especialmente a ventilação mecânica invasiva e não invasiva. Além disso,



foram analisadas as evidências relacionadas à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de suporte em pacientes com SDRA, considerando seus efeitos na mortalidade e na qualidade de vida a longo prazo.

Quadro 1 - Revisões sistemáticas encontradas nas pesquisas realizadas e que abordam a ECMO e a ventilação mecânica no tratamento de pacientes com SDRA.

Referência	Limitação	Artigos selecionados
MUNSHI et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluiu estudos não randomizados</li> <li>Pesquisa três bases de dados</li> <li>Análise por protocolo para um estudo e comparado com intenção de tratar</li> <li>Dados permaneceram inconclusivos, com aparente vantagem nos grupos tratados para H1N1 (mas em estudos não controlados)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 estudos controlados randomizados</li> <li>6 estudos observacionais</li> </ul>
TRAMM et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idade do paciente <math>\geq 18</math> anos</li> <li>Pesquisa apenas em três bases de dados</li> <li>Não pesquisou sobre tempo de internação em Unidade de Tratamento Intensivo - UTI</li> <li>Dados permanecem inconclusivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 estudos randomizados controlados</li> </ul>
VAQUER et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idade do paciente <math>\geq 18</math> anos</li> <li>Inclui apenas estudos com análise ECMO veno-venosa (VV)</li> <li>Apenas artigos em inglês;</li> <li>Incluiu estudos não randomizados;</li> <li>Excluiu estudos com menos de 50 pacientes</li> <li>Autores sugerem que necessita de avaliação com novos RCT para melhorar a confiabilidade nas estimativas atuais</li> <li>Apresentou alta heterogeneidade entre os estudos com <math>p &lt; 0,10</math> e <math>I^2 = 74,2\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 estudo clínico randomizado</li> <li>11 estudos são de coorte, caso-controle</li> </ul>
MUNSHI et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluiu estudos não randomizados</li> <li>Limitações deste estudo:               <ol style="list-style-type: none"> <li>inclusão de estudos observacionais;</li> <li>análise por protocolo do grupo de ECMO no estudo de CESAR, que não receberam o tratamento de ECMO;</li> <li>utilizou o gráfico do funil para avaliar risco de publicação com menos de dez estudos.</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 estudos clínicos randomizados</li> <li>2 artigos de estudos observacionais</li> </ul>
COMBES et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idade do paciente <math>\geq 18</math> anos</li> <li>Inclui apenas estudos com análise ECMO veno-venosa (VV)</li> <li>Incluiu apenas estudos finalizados a partir do ano de 2000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 estudos clínicos randomizados</li> </ul>

Fonte: Dados extraídos pelo Autor das referências apresentadas.

## 1.1 Motivação

Ao longo da trajetória profissional sempre busquei conciliar os conhecimentos adquiridos em minhas duas áreas de formação acadêmica: a biologia e a engenharia, integrando os princípios das ciências exatas com as ciências biológicas e da saúde. Nessa trajetória me aproximei da Engenharia Biomédica, e ao longo de 20 anos tenho trabalhado na área da saúde, especificamente em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) ou na gestão da tecnologia em saúde.

Nesse período, percebi que a Engenharia Biomédica tem muito a agregar no atendimento prestado ao paciente, bem como, em sua qualidade de vida. A aplicação dos conhecimentos da Engenharia Biomédica no desenvolvimento de equipamentos destinados à prevenção, diagnóstico, terapêutica e reabilitação vem se consolidando e aperfeiçoando a cada dia, trazendo soluções para que os profissionais de saúde atendam o paciente com qualidade e segurança.

Diante de um cenário de inovações tecnológicas constantes (seja no uso de equipamentos novos ou mesmo no resgate de equipamentos que assumem uma nova finalidade), e ainda, da escassez de recursos com que nos deparamos no sistema de saúde brasileiro, torna-se essencial a presença de um profissional capacitado a avaliar e participar do processo de aquisição e implantação dessas novas tecnologias, orientando a equipe para o melhor aproveitamento das ferramentas disponíveis (SOUZA et al., 2021).

Este fato demonstrou a necessidade de se utilizar formas alternativas de terapia com oxigênio para auxiliar na recuperação dos processos inflamatórios causados ao parênquima pulmonar em pacientes internados com SDRA. Muito se falou da ECMO nesse período. Contudo, pouco se sabe sobre a real eficácia da terapia de oxigênio por membrana extracorpórea no tratamento de pacientes com SDRA. E esta lacuna na literatura motivou a investigação da ECMO como uma possível alternativa eficaz no tratamento de pacientes com SDRA, seja qual for sua origem.

## 1.2 OBJETIVO

### 1.2.1 Geral

Comparar a oxigenoterapia por membrana extracorpórea (ECMO) e o tratamento convencional com ventilação mecânica invasiva e não invasiva em relação aos desfechos mortalidade, tempo de internação, qualidade de vida e eventos adversos.

### 1.2.2 Específico

- Identificar o tempo de internação hospitalar total e, o tempo de permanência na unidade de tratamento intensivo, dos pacientes submetidos ao tratamento convencional e com ECMO;

- Identificar a qualidade de vida dos pacientes, submetidos ao tratamento convencional e com ECMO, no pós-tratamento;
- Identificar os tipos de eventos adversos que podem ter ocorrido com os pacientes, durante o período de tratamento convencional e com ECMO;
- Identificar a ocorrência de eventos adversos e mortes dos pacientes em decorrência direta do tratamento com ECMO;
- Identificar nos estudos encontrados, quando disponível, a existência de diferença no tratamento convencional e com ECMO em grupos específicos como H1N1, MERS, SARS-CoV e SARS-CoV-2.

### 1.3 Hipótese

H<sub>0</sub>: Hipótese nula: pacientes com idade de 12 anos ou mais, com SDRA, submetidos ao tratamento convencional de ventilação mecânica invasiva ou ventilação não invasiva, quando também submetidos a uma terapia complementar de suporte de troca gasosa por meio de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) não apresentam uma alteração significativa em relação a mortalidade, tempo de internação, eventos adversos e qualidade de vida.

H<sub>1</sub>: Hipótese alternativa: pacientes com idade de 12 anos ou mais, com SDRA, submetidos ao tratamento convencional de ventilação mecânica invasiva ou ventilação não invasiva, quando também submetidos a uma terapia complementar de suporte de troca gasosa por meio de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) apresentam uma alteração significativa em relação a mortalidade, tempo de internação, eventos adversos e qualidade de vida.

# CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 2.1 Sistema respiratório

O sistema respiratório é composto pelas vias aéreas superiores, que são os órgãos localizados fora da caixa torácica (nariz, cavidade nasal, faringe, laringe e parte superior da traqueia); e, ainda pelas vias aéreas inferiores, que consistem em órgãos localizados no interior da caixa torácica (parte inferior da traqueia, brônquios, bronquíolos, alvéolos e os pulmões). A musculatura respiratória que auxilia em todo o processo de troca respiratória é composta principalmente pelo diafragma, pelos músculos intercostais (internos e externos), esternocleidomastoideo, escaleno e pelos músculos abdominais (BORDONI et al., 2018; DANTAS, 2021; DAVIES; MOORES, 2010; GUYTON; HALL, 2017).

O processo de respiração tem seu foco na promoção da troca de gases nos tecidos por meio da provisão de oxigênio e da retirada do gás carbônico (DAVIES; MOORES, 2010). Nesse sentido, o processo da respiração pode apresentar quatro classificações básicas, conforme apresentados a seguir (GUYTON; HALL, 2017):

- ventilação pulmonar, referente ao influxo e efluxo de ar realizado entre a atmosfera e os alvéolos;
- a difusão dos gases respiratórios (oxigênio e gás carbônico) realizado entre o sangue e os alvéolos;
- o transporte dos gases respiratórios pelo sangue e pelos líquidos corporais responsáveis em auxiliar trocas entre as células dos tecidos do corpo; e,
- promover a regulação dos processos de respiração, como a ventilação.

Normalmente, o padrão respiratório pode sofrer influência de diversos fatores, citando como exemplos, o posicionamento do indivíduo, a idade, o sexo, a sobrecarga respiratória, as doenças neuromusculares, as doenças pulmonares associadas ao aumento da resistência das vias aéreas e a doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC (PARREIRA et al., 2010).

### 2.1.1 Fisiologia respiratória

#### 2.1.1.1 Componentes da fisiologia respiratória

Estes fatores que promovem a alteração do padrão respiratório podem atuar direta ou indiretamente na homeostasia da fisiologia respiratória, sendo também influenciado pelo sistema nervoso central, por nervos periféricos, pela musculatura respiratória e da caixa torácica, pelas vias aéreas superiores e inferiores, pelo parênquima pulmonar, pelo sistema cardiovascular e até pela hemoglobina (BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014; GONZAGA, 2016; GUYTON; HALL, 2017). Esses elementos fisiológicos que podem realizar alterações no padrão da respiração estão representados na Figura 1.

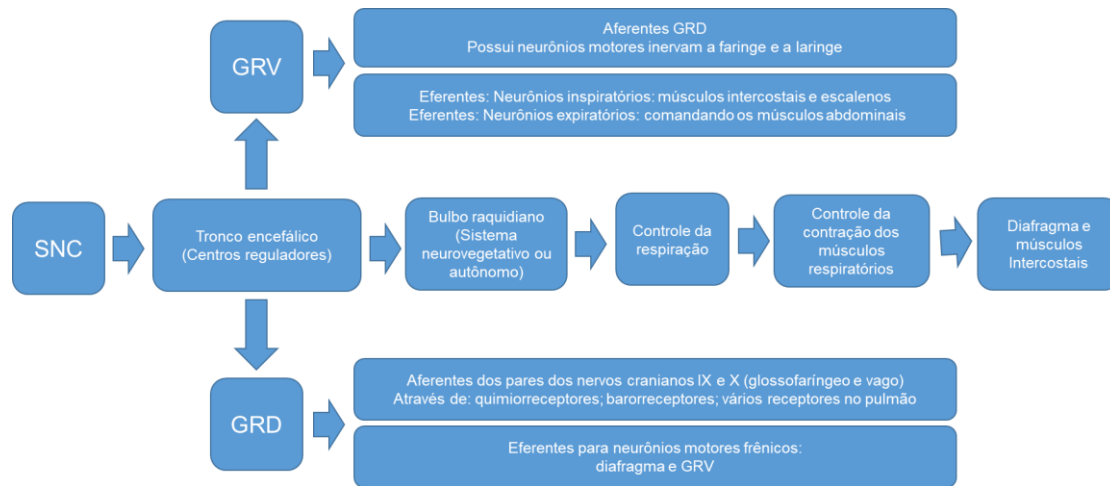


Figura 1 - Componentes que influenciam no funcionamento do sistema respiratório. Em que: SNC = sistema nervoso central; GRD = grupo respiratório dorsal; GRV = grupo respiratório ventral. Fonte: O autor.

#### 2.1.1.1.1 Sistema nervoso central

O sistema nervoso central (SNC) consegue realizar o controle da respiração pois, dispõe de centros reguladores, principalmente, no tronco cerebral sendo chamados de centros respiratórios (BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014). O tronco cerebral ou tronco encefálico que está localizado entre o cérebro e a medula espinhal, sendo responsável pelo controle da pressão arterial, deglutição, respiração e batimentos cardíacos. O tronco cerebral é dividido em três porções: o bulbo raquidiano, a ponte e o mesencéfalo (COSTANZO, 2014; GUYTON; HALL, 2017).

O bulbo raquidiano possui um centro nervoso que é responsável pelo controle da respiração por meio do sistema nervoso autônomo ou neurovegetativo. A partir desse centro, partem nervos que são responsáveis pela contração dos músculos respiratórios. Esses músculos, considerados fundamentais no auxílio da respiração, são o diafragma (BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014) e, os músculos intercostais (LIMA, 2013).

O tronco encefálico pode ainda possuir uma divisão em dois grupos respiratórios: dorsal e ventral. O grupo respiratório dorsal (GRD) é encontrado no interior do núcleo do trato (feixe) solitário (NTS), recebendo os aferentes dos pares dos nervos cranianos IX e X (glossofaríngeo e vago, respectivamente) a partir de quimiorreceptores periféricos, barorreceptores e vários tipos de receptores nos pulmões. Além disso, possuem a atribuição de enviar eferentes para os neurônios motores frênicos, no diafragma, e para o grupo respiratório ventral - GRV (BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014; DAVIES; MOORES, 2010; GONZAGA, 2016; GUYTON; HALL, 2017).

O GRV possui neurônios inspiratórios que enviam eferentes para os músculos intercostais e escalenos, e neurônios expiratórios, comandando os músculos abdominais. Este grupo respiratório está localizado no nível dos núcleos retro e para-ambíguo. Contêm neurônios motores que inervam a faringe e a laringe. Este grupo também recebe informações que chegam direto do GRD (BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014; GONZAGA, 2016). Esse grupo atua

quando ocorre uma necessidade de uma ventilação pulmonar de alto nível, principalmente na prática de atividades físicas intensas (COSTANZO, 2014; GUYTON; HALL, 2017).

#### 2.1.1.1.2 Sistema nervoso periférico

Outro fator interessante para o controle da respiração diz respeito ao sistema nervoso periférico (SNP). Para auxiliar nesse processo de controle fisiológico, o SNP utiliza dois tipos principais de quimiorreceptores: periféricos e centrais (BORDONI et al., 2018; GUIMARÃES et al., 2011; GUYTON; HALL, 2017; KUMAR; PRABHAKAR, 2012; MARSHALL, 1994; NATTIE; LI, 2012).

Os quimiorreceptores periféricos respondem a alterações nas concentrações de oxigênio e gás carbônico nas moléculas do sangue e, assim, ajudam a manter a homeostase cardiorrespiratória (GUIMARÃES et al., 2011; GUYTON; HALL, 2017; KUMAR; PRABHAKAR, 2012; MARSHALL, 1994). Nas bifurcações das artérias carótidas comuns são encontradas os quimiorreceptores dos corpos carotídeos, de onde as fibras nervosas aferentes por meio do nervo glossofaríngeo envia sinal até o bulbo respiratório. Já os quimiorreceptores aórticos estão localizados ao longo do arco aórtico e as fibras aferentes neurais passam pelos nervos vagos até atingir a parte dorsal do bulbo (BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014; GUYTON; HALL, 2017; KUMAR; PRABHAKAR, 2012; MARSHALL, 1994).

Conforme a pressão parcial de oxigênio diminui, principalmente com a  $pO_2$  menor que 70 mmHg, os quimiorreceptores periféricos intensificam os estímulos nervosos para o centro respiratório, que responde prontamente aumentando a ventilação e os níveis de oxigênio. Com base nos textos de Guimarães et al. (2011) e Guyton e Hall (2017), foram elaborados os gráficos das Figuras 2 e 3 que ilustram a reação do organismo em relação ao declínio da pressão de oxigênio nos quimiorreceptores periféricos e, em relação ao aumento da quantidade de gás carbônico. Como pode ser notado o aumento da  $pCO_2$  ocorre bem rápido com a quantidade de estímulos respiratórios recebidos quando comparados com a redução da  $pO_2$ . Os valores apresentados, nas Figuras 2 e 3, são aproximados, e possuem como única finalidade a representação de um padrão de comportamento do estímulo respiratório em decorrência da variação do  $O_2$  e  $CO_2$ , respectivamente.

Os quimiorreceptores também respondem à queda do pH em decorrência da questão respiratória (hipercapnia) ou metabólica, ou seja, diminuição de bicarbonato [ $HCO_3^-$ ], e respondem fracamente ao aumento da  $PaCO_2$  (CARDOSO, 2021; KUMAR; PRABHAKAR, 2012; LEITE, 2021; NATTIE; LI, 2012). O aumento na concentração de gás carbônico e de íons de hidrogênio contribui com a estimulação dos quimiorreceptores, tendo seus efeitos ainda mais potentes sobre o centro respiratório (GUYTON; HALL, 2017; KUMAR; PRABHAKAR, 2012; NATTIE; LI, 2012).

Os quimiorreceptores centrais estão localizados na porção ventral do bulbo e são estimulados primordialmente pelo aumento de cátion hidrogênio ( $H^+$ ) do líquido cefalorraquidiano (LCR), promovido pelo aumento de  $PaCO_2$ . Os quimiorreceptores são importantes para a

regulação da ventilação minuto a minuto (CARDOSO, 2021; LEITE, 2021; NATTIE; LI, 2012). A estimulação dos quimiorreceptores centrais pelo  $\text{CO}_2$  é muito menor, aproximadamente 5 vezes, que a resposta apresentada pelos quimiorreceptores periféricos (NATTIE; LI, 2012; SMITH et al., 2015).

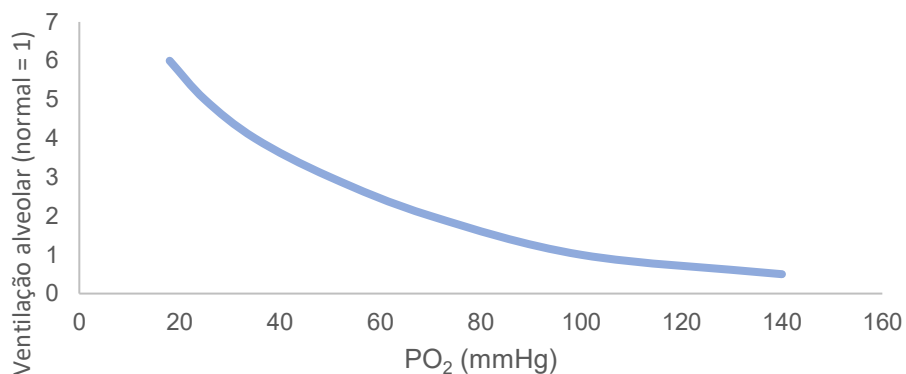


Figura 2 - Relação entre a variação de  $\text{pO}_2$  e a quantidade de estímulo respiratório promovido pelos quimiorreceptores.

Fonte: O autor.

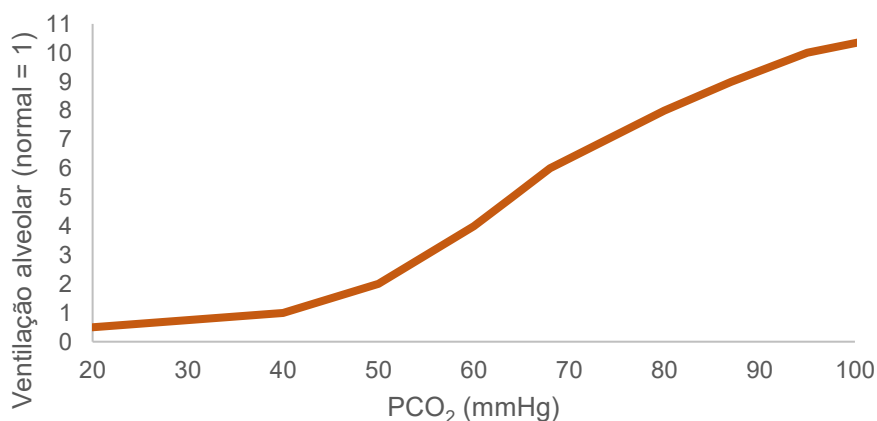


Figura 3 - Relação entre a variação de  $\text{pCO}_2$  e a quantidade de estímulo respiratório promovido pelos quimiorreceptores.

Fonte: O autor.

#### 2.1.1.1.3 Músculos da respiração

O diafragma é um músculo importante da respiração e recebe os sinais respiratórios por meio de um nervo especial denominado nervo-frênico (BENDITT, 2006; BORDONI et al., 2018). Esse nervo deixa a medula espinhal em sua metade superior no pescoço, dirigindo-se para baixo através do tórax e do diafragma. Os sinais que partem para os músculos expiratórios, assim como aqueles que vão para os músculos abdominais, são transmitidos para os nervos espinhais que inervam os músculos através da porção baixa da medula espinhal (BENDITT, 2006; BORDONI et al., 2018; GUYTON; HALL, 2017; LIMA, 2013; MIRANDA-VILELA, 2019).

Para um melhor entendimento da musculatura e seu papel no processo da respiração, pode-se dividi-los em dois grupos, aqueles vinculados ao processo de inspiração e aqueles vinculados ao processo de expiração. Entre aqueles que auxiliam no processo inspiratório, têm-se os seguintes músculos: diafragma, intercostais externos, escaleno e o esternocleidomastoídeo (BENDITT, 2006; BORDONI et al., 2018; CARDOSO, 2021; DAVIES; MOORES, 2010). Os músculos que auxiliam no processo de expiração são: intercostais internos e os músculos abdominais (BENDITT, 2006; BORDONI et al., 2018; COSTANZO, 2014). Uma relação entre os músculos e o sistema nervoso somático que os estimula pode ser acompanhado no Quadro 2, conforme apresentado por Cardoso (2021).

O córtex cerebral pode afetar a respiração iniciado pela estimulação psíquica ou sensorial. A frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios podem aumentar ou diminuir, pois existem os quimiorreceptores sensíveis a alterações da pressão do gás carbônico (CO<sub>2</sub>), do oxigênio (O<sub>2</sub>) e do pH (KUMAR; PRABHAKAR, 2012; MARSHALL, 1994; NATTIE; LI, 2012). Os centros respiratórios do cérebro quando recebem impulsos nervosos provenientes desses receptores, dependendo do caso, tornam-se bem perceptíveis e conscientes da necessidade de alteração dos parâmetros respiratórios (BENDITT, 2006; COSTANZO, 2014; GUYTON; HALL, 2017).

Desta forma, o sistema trabalha para receber a quantidade adequada de oxigênio e promove a remoção adequada de gás carbônico. Portanto, quando o sangue se torna ácido devido ao aumento de gás carbônico (hipercapnia), o centro respiratório induz uma aceleração dos movimentos respiratórios, alterando, conseqüentemente, a frequência respiratória (MIRANDA-VILELA, 2019).

Quadro 2 - Relação entre os músculos que auxiliam no processo respiratório e os estímulos recebidos.

Processo	Músculos	Sistema nervoso / Ação
Inspiração	Diafragma	Nervo frênico direito e esquerdo (cervical)
	Intercostais externos	Nervos intercostais (torácico)
	Escaleno	Nervo acessório (Cranial XI); Plexo cervical
	Esternocleidomastoídeo	Nervo acessório (Cranial XI); Plexo cervical
Expiração	Músculos abdominais	Ação passiva na respiração basal;
	Intercostais internos	Ação ativa com exercícios, obstrução das vias aéreas e na fadiga

Fonte: Adaptado de Bordoni et al., 2018; Cardoso, 2021; Davies; Moores, 2010.

#### 2.1.1.1.4 Processos respiratórios

Uma função relevante do sistema respiratório é ser o principal mecanismo regulador do pH no sangue. Em resumo, quando ocorre um aumento da concentração de CO<sub>2</sub>, ocorre também um aumento dos íons H<sup>+</sup> e, assim, o plasma tende ao pH ácido. Quando ocorre a redução da concentração de CO<sub>2</sub>, o pH do plasma sanguíneo tende a se tornar mais básico (alcalino).



Quando o pH do plasma está acima do normal (alcalose), ocorre uma depressão do centro respiratório e, como consequência, acontece uma redução da frequência e da amplitude dos movimentos respiratórios (COSTANZO, 2014; GUYTON; HALL, 2017; MIRANDA-VILELA, 2019).

Atenuando a ventilação pulmonar, ocorre uma maior retenção de CO<sub>2</sub> e, com isso, promove um aumento na produção de íons de H<sup>+</sup>, motivando uma queda do pH plasmático até seus valores normais (MIRANDA-VILELA, 2019). A manutenção da homeostasia dentro dos processos ventilatórios, utiliza-se de alguns valores de referência para o pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> e da concentração de íon bicarbonato [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], bem como de valores e denominações relacionados aos parâmetros quando estão alterados (COSTANZO, 2014; GUYTON; HALL, 2017; MIRANDA-VILELA, 2019).

Desta maneira, a pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) representa a quantidade de oxigênio dissolvida no plasma e possui seus valores normais entre 80 mmHg e 100 mmHg. Quando os valores de PaO<sub>2</sub> estão acima de 100 mmHg, ocorre hiperoxemia. Já valores entre 60 e 80 mmHg indicam um quadro de hipoxemia leve, enquanto valores abaixo de 60 mmHg indicam hipoxemia moderada a grave (PATEL, 2020). No entanto, a interpretação desses valores deve levar em consideração a situação clínica do paciente, pois outros fatores, como a idade e a presença de doenças pulmonares, podem afetar os valores normais da PaO<sub>2</sub> (BHUTTA; ALGHOULA; BERIM, 2022; MIRANDA-VILELA, 2019; PATEL, 2020).

Valores adicionais que devem ser sempre analisados incluem a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), que normalmente varia entre 35 e 45 mmHg. Valores abaixo de 35 mmHg indicam quadros de alcalose respiratória ou hipocapnia, enquanto valores acima de 45 mmHg indicam acidose respiratória ou hipercapnia. O pH fisiológico normal varia entre 7,35 e 7,45. Valores abaixo de 7,35 indicam acidemia, e valores acima de 7,45 indicam alcalemia. O bicarbonato plasmático (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) normalmente varia entre 22 e 28 mEq/L. Valores abaixo de 22 mEq/L indicam acidose metabólica, enquanto valores acima de 28 mEq/L indicam alcalose metabólica. Por fim, a saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) deve estar entre 96% e 100% para ser considerada normal, enquanto valores abaixo de 92% indicam hipóxia (BHUTTA; ALGHOULA; BERIM, 2022; MIRANDA-VILELA, 2019; PATEL, 2020).

### *2.1.1.2 Estímulos Químicos da respiração*

Quando a pressão arterial de oxigênio ou o pH diminuem, os quimiorreceptores periféricos respondem aumentando o estímulo e gerando impulsos nervosos que estimulam os centros respiratórios. Esse aumento da ventilação promove uma maior taxa de oxigênio inalado e de gás carbônico exalado (KUMAR; PRABHAKAR, 2012; LEITE, 2021; MARSHALL, 1994).

É possível realizar a análise de duas ações decorrentes do aumento da pressão arterial de gás carbônico. A primeira é a elevação dos íons de hidrogênio, que resulta na redução do pH sanguíneo. Essa redução estimula os quimiorreceptores periféricos, aumentando os impulsos nervosos. Os centros respiratórios são estimulados, provocando contrações musculares e aumentando a frequência respiratória (LEITE, 2021).

Além disso, há uma segunda ação que ocorre com o aumento da pressão arterial de gás carbônico, que é a estimulação dos quimiorreceptores centrais localizados no quarto ventrículo, abaixo do cerebelo. Essa estimulação desencadeia impulsos nervosos que estimulam os centros respiratórios, resultando em um aumento da frequência respiratória e aprimorando a troca gasosa, com uma melhor inalação de oxigênio e exalação de gás carbônico (LEITE, 2021; NATTIE; LI, 2012).

## 2.1.2 Insuficiência respiratória

### 2.1.2.1 Distúrbios fisiopatológicos

A insuficiência respiratória pode ser identificada por meio de fatores que indicam um comprometimento na função do sistema respiratório ou por alterações nos parâmetros normais de oxigênio e dióxido de carbono. Isso pode ser observado por meio da redução da pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), arterial e alveolar, ou da incapacidade de eliminar o dióxido de carbono, quando a  $\text{PaCO}_2$  fica acima de 45 mmHg (hipoventilação) (CARDOSO, 2021; GUYTON; HALL, 2017; MIRANDA-VILELA, 2019).

Os distúrbios de difusão são caracterizados por uma alteração no movimento espontâneo dos gases entre os alvéolos e os vasos capilares dos pulmões, sem que haja necessidade de gasto de energia ou esforço por parte do organismo. Essas alterações podem resultar em dificuldade na entrada do gás nos alvéolos ou do sangue nos capilares, comprometendo a eficácia da troca gasosa (GONZAGA, 2016; GUYTON; HALL, 2017; MIRANDA-VILELA, 2019). Os distúrbios de difusão podem ser classificados como:

- obstrutivo: caracterizado pela redução desproporcional do fluxo expiratório máximo com respeito ao volume máximo de ar que o paciente pode deslocar dos pulmões (como exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC);
- restritivo: definido por redução da capacidade pulmonar total (como exemplo, fibrose pulmonar);
- mistos: problemas associados à baixa complacência ventilatória (razão entre a variação de volume pela variação de pressão).

Outro distúrbio que é bastante relevante neste processo é representado pela relação ventilação/perfusão ( $V/Q$ ). Onde a ventilação ( $V$ ) é o processo de entrada de ar nos alvéolos e caracterizado pela troca gasosa. E a perfusão ( $Q$ ) é o processo pelo qual o sistema cardiovascular bombeia o sangue pelos pulmões. A relação ventilação/perfusão ideal é 1, ou seja,  $V=Q$ . A relação  $V/Q$  no pulmão todo é cerca de 0,8, sendo a ventilação maior na base pulmonar e decresce em direção ao ápice (GUYTON; HALL, 2017). Este distúrbio pode ser representado por duas características importantes:

- espaço morto: é a região do trato respiratório que não participa da troca gasosa com o sangue, sendo constituído pelo espaço morto anatômico e/ou espaço morto alveolar. A presença de espaço morto pode afetar a ventilação e a perfusão, gerando alterações nos

gases sanguíneos, como a hipercapnia, dependendo do tamanho e localização do espaço morto;

- “*Shunt*” (desvio): é o desvio de sangue que passa pelos pulmões sem participar das trocas gasosas, ou seja, o sangue venoso é misturado com o arterial sem ter sido oxigenado. Isso resulta em uma redução da pressão arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ) e um aumento da pressão arterial de gás carbônico ( $PaCO_2$ ), já que o sangue que não passou pelos pulmões continua com o gás carbônico que deveria ter sido eliminado; a perfusão regional acaba por exceder a ventilação gerando a hipoxemia.

### 2.1.3 Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

Em 1992, a Conferência de Consenso Europeia-Americana (CCAIE) definiu que a síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) se caracteriza pelos seguintes atributos: infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave definida com base no grau de hipoxemia encontrado na relação  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg; pressão de oclusão da artéria pulmonar  $< 18$  mmHg ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda; presença de um fator de risco para lesão pulmonar (BERNARD et al., 1994; GATTINON; CARLESSO, 2018).

Contudo, essa definição da CCAIE apresentou diversas limitações quanto a determinados fatores, levando confusão na identificação e tratamento da doença e trazendo dificuldades na realização de estudos comparativos. Algumas dessas dificuldades, são, por exemplo (FIORETTO; DE CARVALHO, 2013):

- heterogeneidade: como implicações de que a terapêutica administrada para um grupo de pacientes com resultados positivos não se aplicava a outros grupos;
- tempo da doença: a definição da CCAIE exclui falência respiratória crônica, mas não explicitou a definição de agudo, o que gera subjetividade;
- avaliação da hipoxemia: em sua definição a CCAIE utiliza a relação  $PaO_2 / FiO_2$  para avaliar a hipoxemia; porém ocorre inconsistência da utilização dessa relação devido ao efeito PEEP e da  $FiO_2$ .

Diante destas divergências no fator de reconhecimento da SDRA, em 2011, a Sociedade Europeia de Medicina Intensiva endossada pela Sociedade Torácica Americana e pela Sociedade de Medicina de Cuidados Críticos apresentaram a definição de Berlim. Essa por sua vez, apresentava a classificação da SDRA em leve, moderada ou severa, conforme Quadro 3, segundo apresentado por Ranieri et al. (2012).

Para qualquer uma das classificações apresentadas, a pressão expiratória final positiva (PEEP) a ser considerada é sempre maior ou igual a 5 cmH<sub>2</sub>O (GATTINON; CARLESSO, 2018; RANIERI et al., 2012). A definição de Berlim tem validade preditiva, significativamente, maior para mortalidade do que a definição anterior, apresentada pela Conferência de Consenso Europeia-Americana (FAN; BRODIE; SLUTSKY, 2018; RANIERI et al., 2012).

É importante ressaltar que tanto na oxigenoterapia, quanto na ventilação mecânica convencional, a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  é utilizada para quantificar a gravidade da lesão pulmonar, na comparação evolutiva e na previsão de mudanças. Esse índice ajuda a quantificar a efetividade da oxigenação e ventilação dos pulmões, bem como a avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento. Dessa forma, a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  é uma importante ferramenta clínica para a monitorização e previsão de mudanças na saúde do paciente com lesão pulmonar (CARVALHO; TOUFEN JUNIOR; FRANCA, 2007).

Quadro 3 - Elementos que caracterizam a definição de Berlim da SDRA.

Tipo*	Relação $\text{PaO}_2^{**}/\text{FiO}_2$
SDRA Leve	Entre 201 e 300 mmHg
SDRA moderada	Entre 101 e 200 mmHg
SDRA grave	$\leq 100$ mmHg

Em que: \*PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O, para todos os tipos; \*\* $\text{PaO}_2$  normal: 80 – 100 mmHg. Fonte: Ranieri et al., 2012.

A definição de Berlim apresenta outras características que ajudam a identificar de forma mais precisa a SDRA. Essas características estão relacionadas ao tempo de evolução da doença, à imagem do tórax e à origem do edema pulmonar. Para que a SDRA seja considerada, a definição de Berlim estabelece um prazo de uma semana após um insulto clínico conhecido ou o agravamento dos sintomas respiratórios (GATTINON; CARLESSO, 2018).

Além disso, é necessário observar opacidades bilaterais no tórax, que não são totalmente explicadas por outras condições, como derrames, colapsos lobar/segmentar, pulmonares ou nodulares. A SDRA também é caracterizada por insuficiência respiratória que não é totalmente explicada por insuficiência cardíaca e/ou sobrecarga de fluídos. Essas características são importantes para identificar a SDRA precocemente e diferenciá-la de outras condições respiratórias (GATTINON; CARLESSO, 2018).

Na SDRA, ocorre uma mudança na permeabilidade do parênquima pulmonar, que resulta em um edema pulmonar e na presença de células inflamatórias no espaço alveolar. Essas mudanças afetam a difusão de gases e a relação entre ventilação e perfusão, o que se manifesta clinicamente como hipoxemia. Além disso, a resposta inflamatória pode afetar a distensibilidade pulmonar, tornando o pulmão mais rígido e dificultando a ventilação mecânica. A presença de atelectasias difusas (perda de aeração dos pulmões) e edema também pode contribuir para a dificuldade em ventilar o paciente (GÓMEZ-CARO; BADIA; AUSIN, 2010).

A relevância de encontrar alternativas eficientes para auxiliar na recuperação de pacientes com quadro clínico de SDRA, mostra-se diante dos fatos de um índice de internação em torno de 10 % dos pacientes em UTI (BELLANI et al., 2016; FAN; BRODIE; SLUTSKY, 2018; RAE, 2019). Principalmente pelo índice de mortalidade que pode ser acima dos 34% (CRUCEAN; PEEK, 2010; GÓMEZ-CARO; BADIA; AUSIN, 2010). Logo, esses são fatores que justificam a

necessidade de encontrar novas abordagens terapêuticas e de aprimorar as já existentes para o tratamento da SDRA, com o objetivo de melhorar o prognóstico desses pacientes.

## 2.1.4 Oxigenoterapia

### 2.1.4.1 Ventilação de suporte

Quando o paciente desenvolve algum tipo de insuficiência respiratória, sendo, portanto, incapaz de manter em valores adequados as concentrações de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> sanguíneos, a ventilação mecânica pode ser aplicada (CARVALHO; TOUFEN JUNIOR; FRANCA, 2007). A ventilação mecânica (VM) trabalha como um suporte ventilatório, o qual consiste em ser um método terapêutico que substitui total ou parcialmente a ventilação espontânea. Ela é indicada no tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada e tem por objetivo propiciar manutenção das trocas gasosas, diminuir o trabalho respiratório, evitar ou reverter a fadiga da musculatura respiratória, diminuir o consumo de oxigênio, reduzindo o desconforto respiratório (AMIB, 2013; CARVALHO; TOUFEN JUNIOR; FRANCA, 2007).

Assim, a ventilação mecânica torna-se uma ferramenta fundamental quando se trata do cuidado crítico de pacientes com SDRA (GÓMEZ-CARO; BADIA; AUSIN, 2010). Algumas características que podem indicar o momento ideal para o início do suporte ventilatório são indicadas por Carvalho, Toufen Junior e Franca (2007):

- quando ocorre um processo de reanimação em paradas cardiorrespiratórias;
- hipoventilação e apneia, onde ocorre uma acidose respiratória decorrente da elevação de PaCO<sub>2</sub> indicando uma hipoventilação alveolar;
- insuficiência respiratória, por ocorrência de uma doença pulmonar intrínseca e hipoxemia;
- falência mecânica do sistema respiratório;
- prevenção de complicações respiratórias;
- redução do trabalho dos músculos respiratórios e fadiga muscular.

Ainda segundo o estudo de Carvalho et al. (2007) o suporte ventilatório pode ser realizado por duas formas: por meio da ventilação mecânica invasiva e da ventilação não invasiva. Ambas aplicam pressão positiva nas vias aéreas, sendo que a diferença entre elas consiste na forma de liberação desta pressão. Na ventilação invasiva, utiliza-se uma prótese introduzida na via aérea (tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia), enquanto na ventilação não invasiva é usada uma máscara como interface entre o paciente e o ventilador artificial (CARVALHO; TOUFEN JUNIOR; FRANCA, 2007).

Como foi apresentado por Rotta, Kunrath e Wiryawan (2003), sabe-se que com a utilização da ventilação mecânica protetora, a recuperação de pacientes com SDRA tem apresentado avanços significativos. No trabalho Souza, Frondana e Silva (2021) a ventilação de suporte está recomendada nos casos graves e críticos de SDRA. Este estudo fez uma compilação das características de uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva. Nele, foi apresentado que pacientes com parâmetros de PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg, SpO<sub>2</sub> ≤ 93% e frequência respiratória

(FR)  $\geq 30$  rpm podem se beneficiar da ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). No entanto, se o quadro clínico piorar, a ventilação mecânica invasiva deve ser considerada imediatamente.

Contudo, a ventilação mecânica é um método terapêutico que pode apresentar complicações, tais como hiperdistensão, colapso cíclico e reabertura das unidades alveolares, que prejudicam as trocas gasosas e a mecânica pulmonar. Além disso, a ventilação pode causar uma resposta inflamatória local e sistêmica, contribuindo para o dano pulmonar, especialmente em pacientes com SDRA. Portanto, é importante avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios da ventilação mecânica em cada caso e monitorar de perto os pacientes durante o tratamento (GÓMEZ-CARO; BADIA; AUSIN, 2010).

#### 2.1.4.1.1 Ventilação mecânica não invasiva

Os equipamentos necessários para realizar ventilação não invasiva (VNI) incluem as máscaras nasais ou oro-nasais, que são as interfaces mais frequentemente utilizadas em ambiente hospitalar (KEENAN et al., 2011). Além dessas, há as máscaras faciais totais e os capacetes (VARGAS et al., 2009). Já os ventiladores específicos para VNI têm como principal característica a presença de um circuito único, por meio do qual ocorre tanto a inspiração como a expiração, contendo ainda um orifício na porção distal para minimizar a reinalação de CO<sub>2</sub> durante a inspiração (SCHETTINO et al., 2007).

Uma das formas de fornecimento de VNI pode ser através da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), a qual fornece uma pressão constante e instável, mantendo os pulmões expandidos. É utilizada regularmente em pacientes que apresentam uma respiração espontânea e que necessita de uma assistência mecânica de curto prazo (MHRA, 2020). Portanto, o CPAP permite definir uma pressão individual por meio de um circuito e a interface com o paciente (BARBAS et al., 2014; KEENAN et al., 2011; VARGAS et al., 2009).

Dentre as possibilidades de aplicação da VNI, outra alternativa possível seria por meio da “pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis” (*Bilevel Positive Airway Pressure - BIPAP*), que interage com o paciente fornecendo diferentes níveis de pressão, permitindo o ajuste de duas pressões diferentes, o que ocorre nas fases de inspiração e de expiração da respiração (MHRA, 2020). No BIPAP uma pressão mais elevada pode ajudar a reduzir o esforço respiratório do paciente (BARBAS et al., 2014; KEENAN et al., 2011).

Em qualquer um dos casos, BIPAP ou CPAP tem sua eficácia intimamente relacionada com a vedação bem-feita das máscaras nasal e oro-nasal no rosto do paciente (BARBAS et al., 2014). Assim, o uso da VNI para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada foi, certamente, um dos maiores avanços da ventilação mecânica (KEENAN et al., 2011; SCHETTINO et al., 2007).

A condição clínica do paciente selecionado para uso da VNI é fundamental para o sucesso da técnica. A VNI precisa ser bem indicada, pois como é uma modalidade de suporte ventilatório parcial e passível de interrupções não deve ser utilizada em pacientes totalmente dependentes da ventilação mecânica invasiva (KEENAN et al., 2011; SCHETTINO et al., 2007).

Constituem contraindicações ao uso de VNI a necessidade de intubação de emergência e parada cardíaca e/ou respiratória; bem como, durante instabilidade hemodinâmica grave, caracterizada pelo uso de aminas vasopressoras, e arritmias complexas; situações em que o paciente tem incapacidade de cooperação, proteção das vias aéreas, ou ainda apresenta secreções abundantes; rebaixamento de nível de consciência (exceto quando ocorre acidose hipercápnica em doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC); falências orgânicas não respiratórias; ou ainda tenha realizado cirurgia facial ou neurológica, apresenta algum tipo de trauma; queimaduras ou deformidade facial, alto risco de aspiração, obstrução de vias aéreas superiores e anastomose de esôfago recente; obstrução intestinal; pneumotórax não drenado, consolidação pulmonar no raio-x de tórax (AMIB, 2013; BTS, 2002; SCHETTINO et al., 2007).

Essas condições podem ser consideradas como contraindicações absolutas ou relativas para o uso da VNI, dependendo do caso específico e da avaliação do risco e benefício pelo clínico responsável. É importante considerar esses fatores ao decidir se a VNI é apropriada para cada paciente individualmente.

#### 2.1.4.1.2 Ventilação mecânica invasiva

Para iniciar a terapia ventilatória, é importante avaliar a possibilidade de utilizar a ventilação mecânica não invasiva, desde que as indicações e contraindicações sejam respeitadas. É crucial monitorar a evolução clínica do paciente de forma constante e reavaliar a metodologia utilizada regularmente, para garantir a eficácia e a segurança do tratamento. Caso haja piora do quadro respiratório em um curto período de até duas horas, é necessário considerar a transição para ventilação invasiva imediatamente, a fim de evitar complicações graves. O objetivo é assegurar que a ventilação seja adequada e efetiva, aprimorando a oxigenação e a ventilação pulmonar, e minimizando o risco de lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica (KEAI, 2020; PENG et al., 2020).

A Sociedade Torácica Americana realizou uma análise de evidências sobre estratégias de uso de ventilação mecânica associadas a pacientes com SDRA e forneceu algumas recomendações básicas. Entre essas recomendações pode-se citar, por exemplo, a utilização de ventilação protetora pulmonar, que inclui volume corrente baixo e pressão de platô limitada, para reduzir o risco de lesão pulmonar associada à ventilação; e, que pacientes com SDRA devem ser ventilados com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) para melhorar a oxigenação e reduzir o risco de colapso alveolar. Como se vê, essas recomendações são baseadas em evidências científicas de estudos clínicos em pacientes com SDRA (ARDSNET, 2000, 2008). Assim, segue abaixo um modelo com algumas recomendações (FAN et al., 2017):

- **Recomendações fortes**
  - VMI com volumes correntes (4 - 8 ml / kg peso corporal previsto) e pressão inspiratória inferior (pressão de platô, 30 cm.H<sub>2</sub>O);
    - **Peso corporal previsto (PBW):**
      - homem =  $50 + 0,91 [\text{altura}(\text{cm}) - 152,4]$  [Kg]

- mulher =  $45,5 + 0,91[\text{altura}(\text{cm}) - 152,4]$  [Kg]
  - Posicionamento de prona por mais de 12 h / d em SDRA severa.
- Recomendações condicionais
  - PEEP alta em pacientes com SDRA moderada ou severa;
  - Manobras de recrutamento em pacientes com SDRA moderada ou severa.

Portanto, pacientes que apresentam um quadro clínico de SDRA, quando submetidos a níveis mais altos da PEEP apresentaram uma melhor sobrevida (XU et al., 2020), portanto, a titulação da PEEP para obter uma oxigenação ideal, sem manobras de recrutamento excessivas, pode ser uma estratégia razoável para a maioria dos pacientes com a síndrome (ARABI; FOWLER; HAYDEN, 2020).

Conforme apresentado pela ARDSNET (2008) a configuração de ajuste do ventilador deve ser iniciada com a seleção de qualquer modo ventilatório com ajuste de volume total igual a 8 ml/kg PBW. Esse volume pode ser reduzido de 1 ml/kg em intervalos iguais ou menores que 2 horas até que atinja 6 ml/kg PBW. A frequência não deve ser superior a 35 rpm. O objetivo da oxigenação é chegar em uma PaO<sub>2</sub> entre 55-80 mmHg ou SpO<sub>2</sub> entre 88-95 % utilizando-se uma PEEP de no mínimo 5 cmH<sub>2</sub>O (ARDSNET, 2008).

Quando utilizada a estratégia de ventilação mecânica protetora, com um volume corrente < 7 ml/Kg e PEEP adequada para o quadro clínico conforme protocolo da ADRSNET (2008), visando uma pressão platô abaixo de 35 ou 30 cmH<sub>2</sub>O, foi observada uma redução significativa na mortalidade (em 28 dias e hospitalar) de pacientes com SDRA (GÓMEZ-CARO; BADIA; AUSIN, 2010; LUNARDELLI; MACHADO, 2016).

#### 2.1.4.2 Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

A utilização da ECMO como modalidade terapêutica no Brasil é relativamente recente. Embora o primeiro estudo sobre oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com SDRA tenha sido publicado em 1972 por Bartlett et al. ("*Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Respiratory Failure*"), somente em 2017 o Conselho Federal de Medicina (CFM) deixou de considerar a ECMO um procedimento experimental. Segundo o parecer 42/2017 do CFM, a ECMO passou a ser reconhecida como um procedimento de alto risco e complexidade, mas não experimental (CFM, 2017).

Atualmente, o Brasil possui 9 cidades e 22 centros credenciados na Organização de Suporte à Vida Extracorpórea (ELSO), mas não dispõe de protocolos para transferência de pacientes candidatos à ECMO para centros de referência (até março de 2023) (ELSO, 2023). O objetivo da transferência de pacientes candidatos à ECMO para centros de referência, consiste na utilização racional dos recursos destinados à saúde, além de melhorar os desfechos dos pacientes críticos (CHAVES et al., 2019; ELSO, 2023).

O suporte de vida extracorpóreo é uma modalidade terapêutica que fornece um suporte temporário ao paciente que apresenta falência pulmonar e/ou cardíaca refratária ao tratamento clínico convencional, permitindo a estabilização das funções vitais e o fornecimento de tempo para o tratamento da causa subjacente (CHAVES et al., 2019). O suporte de vida extracorpóreo



tem sido utilizado em pacientes com SDRA para melhorar as trocas gasosas e reduzir os danos pulmonares causados pela ventilação mecânica (MARHONG et al., 2015).

A técnica de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), funciona como uma terapia no apoio à troca gasosa, não tratando diretamente a causa que levou o paciente a necessitar desse suporte, mas sim garantindo a troca de gases necessária para oxigenação do paciente. Desta forma, o procedimento com a ECMO funcionaria como uma terapia de resgate em pacientes com SDRA (ELSO, 2020).

Foram apresentadas algumas recomendações para se obter um melhor desempenho durante a aplicação da ECMO com o intuito de tornar esse processo mais eficiente (COLAFRANCESCHI et al., 2016). Entre elas a necessidade do paciente estar hemodinamicamente estável, ou ainda, que a técnica seja aplicada para pacientes mais jovens com comorbidades leves ou inexistentes. Lembrando que a decisão sobre a aplicação ou não deste protocolo de atendimento é sempre da equipe médica (COLAFRANCESCHI et al., 2016; ELSO, 2020).

A ELSO monitora os procedimentos e conduz estudos sobre ECMO em todo o mundo. Esse procedimento pode apresentar três indicações principais: suporte cardíaco, respiratório ou cardiopulmonar (COLAFRANCESCHI et al., 2016). A ECMO venovenosa (VV) fornece suporte pulmonar, e é a modalidade de escolha no contexto de insuficiência respiratória com função cardíaca preservada. A ECMO venoarterial (VA) fornece suporte pulmonar e ventilatório, sendo a modalidade indicada para ofertar suporte cardíaco com função pulmonar preservada ou não (CHAVES et al., 2019).

Dentre as recomendações da ELSO para o uso de ECMO incluem pacientes com formas graves de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou mesmo aqueles com comprometimento cardiocirculatório refratário. A experiência inicial relatada pela ELSO em pacientes com COVID-19 no Japão e na Coreia do Sul foi positiva, principalmente, quando a ECMO é iniciada imediatamente como terapia, evitando-se o atraso em sua aplicação (ELSO, 2020).

Rae (2019) demonstrou em seu estudo que o uso da técnica de oxigenoterapia ECMO em pacientes com SDRA grave resultou em uma redução de 11% na mortalidade no grupo de tratamento, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. Entre as contraindicações da ECMO estão a disfunção de múltiplos órgãos, doença terminal preexistente, incapacidade de utilizar anticoagulantes, idade avançada, infecção generalizada e dificuldade para instalar acessos vasculares (COLAFRANCESCHI et al., 2016).

#### 2.1.4.2.1 Circuito de ECMO

Um circuito de ECMO é constituído por cânulas, tubos, uma bomba para o sangue, um oxigenador e um aquecedor/resfriador (Figura 4), assim como um sistema de circulação extracorpórea (CEC) (BRASIL, 2021a). Os tubos têm função de conectar os diversos elementos do circuito de ECMO. Normalmente são transparentes para observar a cor do sangue e detectar acúmulo de trombos. Eles devem ser curtos o suficiente para minimizar a perda de calor, utilizar

menor volume de sangue e diminuir a exposição do sangue a superfícies estranhas. Os tubos são frequentemente revestidos de heparina para melhorar a biocompatibilidade reduzindo o risco de trombose e de uma infecção sistêmica (VUYLSTEKE et al., 2017). O detalhe da ponte demonstra a possibilidade de recirculação do sangue dentro do circuito ECMO. O tubo utilizado como ponte não pode ficar com sangue parado quando não estiver em uso.

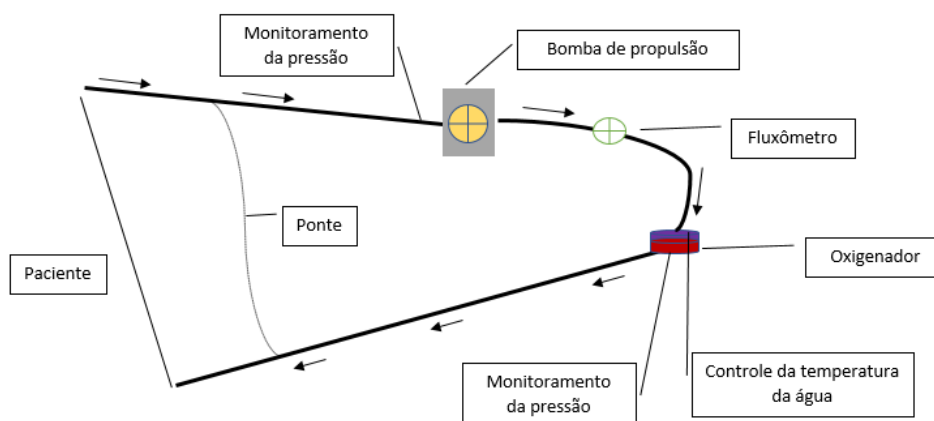


Figura 4 - Representação esquemática de um circuito de ECMO.  
Fonte: O autor.

O sangue flui através do circuito ECMO por meio da bomba de propulsão. As bombas de roletes não são mais amplamente utilizadas, pois exigem uma quantidade maior de anticoagulante e estão associadas a uma maior ocorrência de hemólise. Portanto, as bombas centrífugas são preferidas. Essas bombas funcionam criando um vórtice de fluido formado por um impulsor que gira rapidamente. O impulsor pode ser levantado magneticamente ou girar em um pequeno rolamento. Com a levitação magnética, essas bombas centrífugas não requerem contato direto entre o impulsor e a carcaça da bomba. Isso elimina a formação de partículas e a geração de calor, reduzindo a hemólise e a formação de trombos, além de reduzir o risco de falha mecânica (HIJIKATA et al., 2008; MOON et al., 1996; VUYLSTEKE et al., 2017).

O oxigenador é um dispositivo de troca de gases que usa uma membrana de oxigenação de polímero, semipermeável, para separar um compartimento sanguíneo e um gasoso. Esta membrana pode ser utilizada por meses. Sua porosidade é essencial para permitir a troca de gases entre o sangue e o ar ou oxigênio que está fora do oxigenador. As moléculas de oxigênio e dióxido de carbono são pequenas o suficiente para passar através dos poros da membrana, enquanto as células sanguíneas e outras moléculas maiores são retidas. A porosidade da membrana é cuidadosamente projetada para garantir que a troca gasosa ocorra de forma eficiente, sem comprometer a integridade do circuito de ECMO ou causar danos às células sanguíneas (TOOMASIAN et al., 2005).

O sangue desoxigenado é drenado do sistema vascular venoso pela força da bomba externa, atravessa o oxigenador, onde se processa a troca de dióxido de carbono por oxigênio, e, finalmente, é reinfundido de volta na circulação venosa ou arterial do paciente. A hemoglobina

então é saturada com oxigênio fora do corpo e o dióxido de carbono é removido (RAMANATHAN et al., 2020; SILVA et al., 2017).

Os sistemas mais recentes de ECMO apresentam revestimentos na superfície de contato com o sangue, compostos por heparina ou substâncias proteicas. Esses revestimentos têm como objetivo minimizar o processo de formação de coágulos no sistema, além de reduzir uma eventual ação inflamatória durante o processo (VUYLSTEKE et al., 2017).

Ao contrário do que ocorre na hemodiálise, na ECMO, a estrutura interna da membrana de oxigenação constitui fibras de polímero sintético onde o ar passa por dentro das fibras e o sangue pela parte externa (Figura 5). Isso possibilita um alto fluxo de sangue com baixa resistência (BRASIL, 2021a).

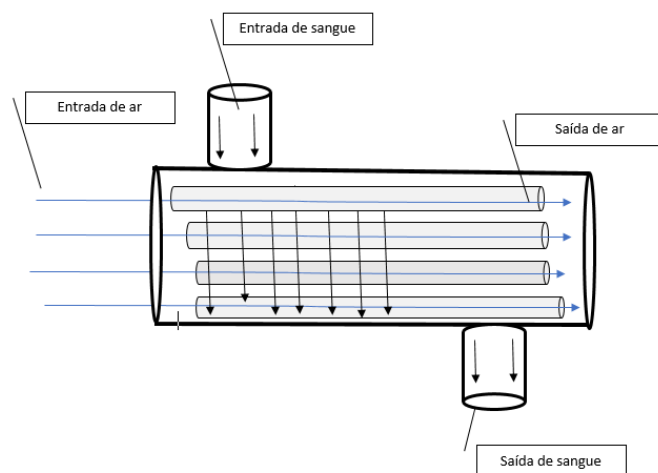


Figura 5 - Estrutura interna do oxigenador.  
Fonte: O autor.

O alto índice de mortalidade entre pacientes internados em unidades de terapia intensiva, associado à possibilidade de transmissão de aerossóis durante o processo respiratório, especialmente em casos de doenças virais, como o coronavírus, destaca a importância da preparação adequada dos pacientes para a ECMO. Por essa razão, é crucial garantir que os pacientes estejam prontos para receber a terapia de ECMO, com uma avaliação cuidadosa e um planejamento adequado, de modo a maximizar as chances de sucesso do tratamento e minimizar o risco de transmissão (RAMANATHAN et al., 2020).

#### 2.1.4.2.2 ECMO-VV

A terapia de ECMO venovenosa (ECMO-VV) é utilizada quando o sangue é drenado e devolvido por uma única veia. Na Figura 6, podemos observar que na ECMO-VV, o sangue é drenado da veia cava inferior por meio de canulação da veia femoral direita. Em seguida, o sangue é bombeado, utilizando-se de uma bomba propulsora, e passa pela membrana de oxigenação, retornando ao sistema venoso do paciente pela veia jugular interna direita (CHAVES et al., 2019).

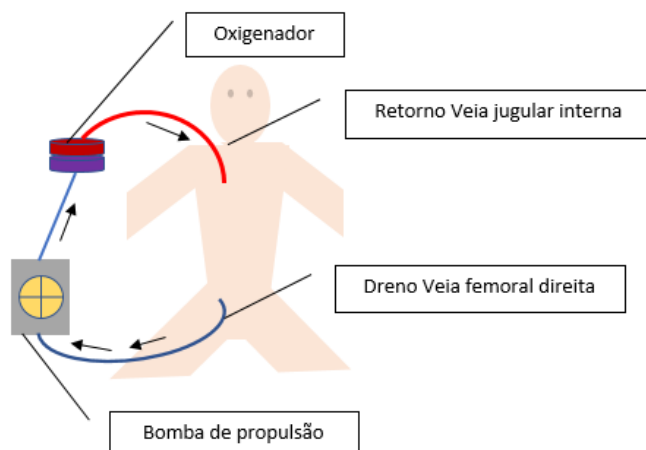


Figura 6 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa.  
Fonte: O autor.

Outras formas de configuração do circuito para a ECMO-VV conforme (VUYLSTEKE et al., 2017), são:

- o dreno ocorrendo através de lúmen duplo pelas veias cava superior e inferior com retorno direto no átrio direito;
- o dreno através da veia jugular interna com o retorno por meio da veia femoral, com cânula na veia cava inferior;
- com o dreno utilizando-se de duas cânulas, cada uma inserida em uma veia femoral, com retorno por meio da veia jugular interna.

#### 2.1.4.2.3 ECMO-VA

Para a terapia de ECMO venoarterial (ECMO-VA) o sangue é drenado através de uma veia e seu retorno ocorre por meio de uma artéria. Na ECMO venoarterial periférica, o sangue proveniente da veia cava inferior é drenado via canulação da veia femoral direita. Em seguida, o sangue passa pela bomba de propulsão e pela membrana de oxigenação, retornando para o sistema arterial do paciente, por meio da artéria femoral esquerda (CHAVES et al., 2019), conforme ilustrado na Figura 7.

Assim como na ECMO VV, pode-se realizar outras conformações para a ECMO VA. Entre elas pode-se citar, conforme apresentado por Vuylsteke et al. (2017):

- o dreno realizado via cânula inserida na veia femoral com o retorno por meio de cânula na artéria subclávia;
- o dreno realizado pela cânula inserida no átrio direito e com o retorno inserido dentro da aorta ascendente;
- o dreno inserido na veia femoral, com retorno via cânula inserida na aorta ascendente.

Existe também uma configuração de ECMO veno-veno-arterial, onde o dreno ocorre na veia femoral e o retorno pode ocorrer por meio da veia jugular interna e artéria femoral.

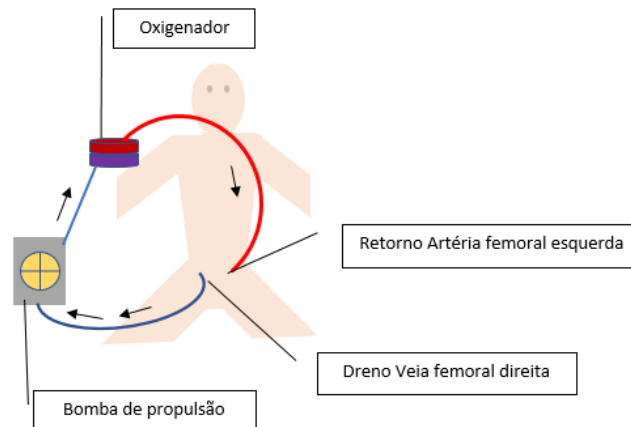


Figura 7 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial.  
 Fonte: O autor.

#### 2.1.4.2.4 ECCO<sub>2</sub>-R

A remoção extracorpórea de dióxido de carbono (ECCO<sub>2</sub>-R) foi projetado para remover o gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e ao contrário da ECMO não fornece oxigenação significativa. A ECCO<sub>2</sub>-R também pode se apresentar no formato venoarterial e venovenoso. Assim, este sistema se diferencia da ECMO tradicional devido a facilidade na remoção extracorpórea de dióxido de carbono sanguíneo. Outro fator interessante de análise refere-se a principal vantagem da configuração VV em relação à VA, ou seja, a não necessidade de se realizar a punção arterial (GOLIGHER; AMATO; SLUTSKY, 2018; MORALES-QUINTEROS; ARTIGAS, 2018; MORALES-QUINTEROS; ARTIGAS; KAUFMAN, 2018; MORALES-QUINTEROS; DEL SORBO; ARTIGAS, 2019).

Este dispositivo é constituído por uma cânula de drenagem colocado em uma grande veia central ou artéria (veia jugular interna ou femoral, artéria femoral, por exemplo), um pulmão de membrana (trocaador de gás artificial) e uma cânula de retorno para o sistema venoso. O sangue é bombeado através do pulmão de membrana, e o CO<sub>2</sub> é removido por difusão. Assim, um gás de varredura com baixa ou nenhuma concentração de CO<sub>2</sub> passa pela membrana, onde ocorrerá a difusão do CO<sub>2</sub> (GOLIGHER; AMATO; SLUTSKY, 2018; MORALES-QUINTEROS; ARTIGAS; KAUFMAN, 2018).

Devido à maior solubilidade e forma de bicarbonato, o CO<sub>2</sub> difunde mais facilmente do que o oxigênio através das membranas extracorpóreas. Por isso, terapias extracorpóreas como o ECCO<sub>2</sub>-R, que se concentram na remoção de CO<sub>2</sub>, podem utilizar taxas de fluxo mais baixas do que as terapias que se concentram na oxigenação do sangue, como o ECMO. No entanto, embora a maioria do oxigênio seja transportado pela hemoglobina, a taxa de fluxo de oxigênio necessária no ECMO ainda depende de vários fatores e pode ser menor do que a de CO<sub>2</sub>, mas é suficiente para garantir uma oxigenação adequada do sangue. É importante lembrar que, embora o ECCO<sub>2</sub>-R e o ECMO tenham finalidades diferentes, ambos compartilham muitos dos mesmos princípios básicos (MORALES-QUINTEROS; DEL SORBO; ARTIGAS, 2019).

#### 2.1.4.2.5 Indicação da ECMO na SDRA

A Organização de Suporte à Vida Extracorpórea (ELSO) monitora os procedimentos e conduz estudos sobre ECMO em todo o mundo. Como já apresentado anteriormente, esse procedimento proporciona como principais indicações o suporte cardíaco, respiratório ou cardiopulmonar. Dentre as recomendações da ELSO para o uso de ECMO incluem pacientes com formas graves de SDRA, ou mesmo aqueles, com comprometimento cardiocirculatório refratário (COLAFRANCESCHI et al., 2016).

O suporte respiratório com a ECMO é realizado em situações em que a ventilação mecânica convencional não consegue manter os níveis de oxigênio e gás carbônico compatíveis com a sobrevivência do paciente. Frequentemente, antes de iniciar a ECMO, várias técnicas de resgate e suporte respiratório, como óxido nítrico, posição prona, alta frequência e manobras de recrutamento alveolar são utilizadas. De acordo com relatório apresentado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS), essas manobras podem melhorar a oxigenação dos pacientes, mas não alteram a mortalidade associada. Em situações refratárias a estas manobras, com hipoxemia e/ou hipercapnia grave a única alternativa seria a ECMO (CONITEC, 2021).

Para um melhor desempenho na aplicação do ECMO foram elencadas algumas recomendações a fim de que esse processo se torne mais eficiente. Um deles refere-se à necessidade do paciente estar hemodinamicamente estável, ou ainda, que a técnica seja aplicada para pacientes mais jovens com comorbidades leves ou inexistentes. Lembrando que a decisão sobre o emprego ou não da terapia com ECMO é sempre da equipe médica (COLAFRANCESCHI et al., 2016; ELSO, 2020).

#### 2.1.4.2.6 Algoritmo de aplicação ECMO

A ECMO é uma técnica utilizada para suporte de pacientes com SDRA indicada pela ELSO. Essa indicação segue um algoritmo de aplicação. O algoritmo inicia-se com o tratamento da causa subjacente da SDRA, e manutenção da estratégia de ventilação pulmonar protetora. O passo seguinte é a avaliação da relação  $PaO_2/FiO_2$  (BADULAK et al., 2021).

Se o valor encontrado for menor que  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg deve-se indicar fortemente a posição prona, exceto se houver uma contraindicação, recomendando a utilização de um bloqueador neuromuscular e, deve-se buscar manter uma estratégia de PEEP mais alta, considerando as manobras de recrutamento e a inalação de vasodilatadores pulmonares (BADULAK et al., 2021).

Mantendo-se esse fluxo de atendimento e encontrando alguma das seguintes condições:  $PaO_2/FiO_2 < 80$  mmHg por mais de 6hrs; ou  $PaO_2/FiO_2 < 50$  mmHg por mais de 3hrs; ou ainda  $pH < 7,25$  com  $PaCO_2 \geq 60$  mmHg por 6hrs; e, não possuindo nenhuma contraindicação para o uso da ECMO, ela é recomendada, caso contrário, manter o tratamento padrão (BADULAK et al., 2021).

Se o valor da  $PaO_2/FiO_2 \geq 150$  mmHg e  $pH < 7,25$  com  $PaCO_2 \geq 60$  mmHg por 6hrs, em não havendo nenhuma contraindicação para o uso da ECMO, ela é recomendada, caso contrário manter o tratamento convencional (BADULAK et al., 2021).

#### 2.1.4.2.7 Ponderações sobre o uso da ECMO

O consenso da ELSO, em 2013, definiu que não existe contraindicação absoluta em relação a indicação de uso da ECMO, mas deve sempre ser considerado o risco e o benefício do suporte com ECMO, que deve ser individualizado para cada paciente. No entanto, Chaves et al. (2019) alerta para situações em que o benefício da ECMO é questionável, sendo consideradas algumas “contraindicações relativas” à sua utilização. Dentre elas, pode-se citar:

- hemorragia ativa não controlada;
- neoplasia sem perspectiva de tratamento;
- transplante de órgão sólido ou imunossuprimido;
- disfunção irreversível do sistema nervoso central; e,
- falência cardíaca ou respiratória irreversíveis ou em estágio terminal em pacientes não candidatos a transplante.

Colafranceschi et al. (2016) e Badulak et al. (2021) vêm complementar esta lista com outras contraindicações da ECMO, tais como:

- disfunção de múltiplos órgãos;
- pré-existência de doença terminal;
- incapacidade de usar anticoagulantes;
- idade avançada;
- infecção generalizada; e,
- incapacidade de instalar acessos vasculares.

Portanto, assim como existe um algoritmo para a aplicação da ECMO, também existe um algoritmo de contraindicação desta. Se as indicações de ECMO forem cumpridas, deve-se avaliar as estratégias de seleção de pacientes. Caso apresente algum dos seguintes sintomas, o paciente não será considerado para o uso de oxigenoterapia por ECMO (BADULAK et al., 2021):

- falência crônica de órgão em estágio terminal sem recuperação antecipada e não é um candidato para dispositivo durável ou transplante;
- falência aguda e grave de múltiplos órgãos com morte prevista, apesar do suporte ECMO;
- lesão neurológica aguda grave com prognóstico de recuperação ruim.

Não apresentando nenhum destes pontos deve-se avaliar a capacidade de tratamento convencional. O fluxograma está descrito como se segue (BADULAK et al., 2021):

- sistema está funcionando dentro da capacidade: seleção criteriosa de paciente de ECMO usual
  - se sim, utilizar ECMO;
  - se não:

- o sistema está funcionando com capacidade expandida, mas é capaz de manter o atendimento padrão, com capacidade limitada de ECMO restante?
  - Se sim, mudança para critérios de exclusão restritivos para selecionar pacientes com maior probabilidade de sobrevivência e consideração da duração da corrida:
    - Potenciais contraindicações adicionais (preocupações reconhecidas, o candidato continua apropriado para ECMO):
      - longa duração mecânica invasiva > 10 dias;
      - paciente / substituto recusa hemoderivados;
      - incapacidade de receber anticoagulação sistêmica;
      - ressuscitação cardiopulmonar em andamento (RCP);
      - comorbidades subjacentes significativas;
      - idade avançada;
      - imuno-comprometimento.

Ainda, conforme apresentado pelo algoritmo a contraindicação vai prevalecer sempre que não possuir um leito de UTI preparada para receber o paciente (COMBES et al., 2014). As outras condições podem ser restritivas, mas não são impeditivas de realizar o procedimento de oxigenoterapia por ECMO (BADULAK et al., 2021; COMBES et al., 2014).

Por isso mesmo é fundamental a presença de uma equipe multidisciplinar treinada e engajada para o adequado atendimento destes pacientes em ECMO, incluindo a prevenção, o reconhecimento precoce e o tratamento adequado das complicações (COMBES et al., 2014). Quando estas condições estiverem presentes, uma vez que os desfechos clínicos destes pacientes estão diretamente relacionados à experiência do centro no manuseio dos mesmos, permitirão uma redução das complicações durante o manejo do paciente em ECMO que, normalmente, são frequentes (BRASIL, 2021a; COMBES et al., 2014).

## 2.2 Revisão sistemática

Uma revisão sistemática procura sintetizar evidências empíricas que condizem com os critérios de elegibilidade pré-especificados, condensando em um único documento os estudos primários conduzidos com o intuito de responder a uma questão específica (HIGGIN; GREEN, 2011; MULROW, 1997). Este processo é caracterizado por uma revisão abrangente da literatura, devendo ocorrer de forma imparcial e ser totalmente reproduzível. Nesse contexto, procura-se sintetizar e avaliar um conjunto confiável de evidências encontradas em trabalhos científicos com o intuito de obter um espectro geral e confiável da estimativa de efeito da intervenção que está sendo avaliada (BRASIL, 2012).

Neste contexto, a revisão sistemática vem auxiliar na implantação de condutas validadas mediante uma análise crítica dos estudos científicos (SACKETT; ROSENBERG, 1995). Isto a



torna interessante como ferramenta de pesquisa clínica e aplicada, pois possibilita agregar diversos estudos menores e controversos, que apresentam estimativas divergentes, aumentando seu poder estatístico e, assim, possibilitando uma estimativa mais precisa do efeito do tratamento mediante a redução do intervalo de confiança (IC) (BRASIL, 2012; MULROW, 1997).

As principais características de uma revisão sistemática (HIGGIN; GREEN, 2011), são:

- objetivos claramente definidos com critérios de elegibilidade já predefinidos para os estudos;
- uma metodologia bem definida e reprodutível;
- uma busca sistemática, metódica e ordenada que procura identificar todos os estudos que atenderiam aos critérios de elegibilidade;
- uma validação dos resultados dos estudos incluídos que são avaliados, por exemplo, por meio da avaliação do risco de viés; e
- uma apresentação sistemática das características sintetizadas e com resultados dos estudos incluídos.

A revisão sistemática para ser imparcial e reprodutível deve seguir uma sequência de passos bem definidos (SEGURA MUÑOZ et al., 2002). O primeiro deles ocorre com a definição da questão a ser respondida no estudo. Assim, a ferramenta PICO-S é utilizada para construir uma variedade de temas de pesquisa advindos da prática clínica, podendo ser a respeito de assuntos referentes à gestão de recursos humanos e materiais, ou ainda, na busca de instrumentos para avaliação de sintomas, técnicas aplicadas entre outras questões (SACKETT; ROSENBERG, 1995; SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

### 2.2.1 Acrônimo PICO-S

Com o intuito de desenvolver uma pergunta específica que suscite em uma controvérsia (MULROW, 1997) utiliza-se dos termos do acrônimo PICO-S que podem ser entendidos como (BRASIL, 2012):

- P: caracteriza qual a população será incluída no estudo, bem como sua condição clínica;
- I: é a definição de qual será a intervenção a ser utilizada;
- C: é o controle ou o comparador, devendo possuir um para cada intervenção definida;
- O: aqui, será(ão) avaliado(s) qual(is) o(s) desfecho(s) será(ão) investigado(s) neste estudo; deriva do termo em inglês *outcome*;
- S: delimita o tipo de estudo que será utilizado para a elegibilidade dos trabalhos, (exemplo, coorte; observacional, estudo clínico randomizado etc.); deriva do termo em inglês *study*.

Com a questão de pesquisa bem construída, por meio desta estratégia, é possível definir com mais facilidade uma correta definição do processo de informação, composto pelas evidências, importantes e necessárias, para a solução dos pontos da pesquisa clínica proposta (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Assim, após definir a pergunta-chave do estudo, é preciso identificar e buscar as bases de dados que melhor atendam ao problema proposto. As bases selecionadas devem ser abrangentes, com o objetivo de encontrar os trabalhos mais relevantes para o tema em questão. É fundamental realizar uma busca ampla e sistemática em diversas

bases de dados, a fim de garantir a inclusão de toda a literatura relevante na revisão sistemática (SEGURA MUÑOZ et al., 2002).

Concomitantemente à definição das bases de dados, deve-se avaliar os critérios de inclusão e exclusão dos estudos para um melhor delineamento da pesquisa proposta, buscando sempre responder à questão da pergunta PICO e, em acordo com o objetivo do estudo. Estes critérios devem ser claros para uma estruturação adequada e reproduzível da revisão sistemática (BRASIL, 2012; SEGURA MUÑOZ et al., 2002). Na sequência ocorre a avaliação dos artigos encontrados em relação aos títulos, resumos e leitura de texto completo, seguido pela extração dos dados de interesse (BRASIL, 2012).

Tão logo ocorra a sumarização dos resultados encontrados nos estudos primários, em não sendo estatisticamente combinados, tem-se uma “revisão sistemática qualitativa” (EGGER; SMITH; SCHNEIDER, 2001). A revisão sistemática que utiliza de resultados estatísticos para sumarizar seus resultados é denominada por “revisão sistemática quantitativa” ou metanálise (BRASIL, 2012; EGGER; EBRAHIM; SMITH, 2002).

## 2.2.2 Metanálise

Quando se realiza uma revisão sistemática pode-se ou não realizar uma análise estatística para combinar os resultados dos estudos incluídos. Essa análise é denominada de metanálise e tem o objetivo de estimar com um poder de precisão maior o tamanho real do efeito da intervenção, normalmente, não apresentados nos estudos únicos devido ao tamanho da amostra, mas quando vários são combinados, existe uma maior chance de detectar um efeito (BRASIL, 2012; EGGER; EBRAHIM; SMITH, 2002; HIGGIN; GREEN, 2011). Assim, esta estimativa de efeito de uma intervenção pode ser melhorada quando for baseada em mais informações (HIGGIN; GREEN, 2011).

Outro motivo interessante para incluir a metanálise em uma revisão sistemática é a possibilidade de responder a perguntas não colocadas pelos estudos individuais. Os estudos primários normalmente vão envolver um tipo específico de paciente com intervenções definidas claramente. Uma seleção de estudos nos quais essas características diferem pode permitir a investigação da consistência do efeito e, se relevante, permitir que as razões para as diferenças nas estimativas de efeito sejam investigadas (BRASIL, 2012; HIGGIN; GREEN, 2011).

Também poderia ser utilizada a metanálise para dirimir controvérsias decorrentes de estudos aparentemente conflitantes, ou ainda, para gerar novas hipóteses. A análise estatística dos resultados permite que o grau de conflito seja formalmente avaliado e as razões para os diferentes resultados sejam exploradas e quantificadas (BRASIL, 2012; HIGGIN; GREEN, 2011).

A metanálise procura combinar os resultados de diferentes estudos relevantes para responder a uma questão. Nesse sentido, a metanálise busca sintetizar evidências que estão disponíveis, além de apontar áreas onde podem ser necessárias novas pesquisas (BERWANGER et al., 2007). Mas é importante saber que, eventualmente, quando analisados vários pequenos estudos com uma amostra contendo poucos eventos incluídos, a metanálise

gera um largo intervalo de confiança podendo caracterizar a não existência de diferença entre o grupo estudado e o grupo controle. Quando isso ocorre, a metanálise é inconclusiva e pode sugerir a necessidade de novos estudos (ATALLAH; CASTRO, 1998; BRASIL, 2012).

### 2.2.3 Heterogeneidade e inconsistência

Quando há divergências nos resultados de vários estudos menores, é importante avaliar o quão semelhantes eles são usando ferramentas estatísticas como os testes para heterogeneidade e inconsistência (BRASIL, 2012; HIGGINS; THOMPSON, 2002). O teste de heterogeneidade é semelhante ao teste Qui-quadrado, pois parte do princípio de que os estudos primários são iguais (hipótese nula) e verifica se os dados encontrados refutam essa hipótese. Quando a hipótese nula é confirmada, isso indica que os estudos podem ser considerados homogêneos ( $p > 0,05$ ). Por outro lado, um valor de  $p < 0,05$  indica evidência estatística de heterogeneidade (BERWANGER et al., 2007; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Para que o teste seja satisfatório não se pode ter um baixo número de estudos. Argumenta-se que um pouco de heterogeneidade sempre irá existir, portanto, não teria sentido em identificá-la, mas em quantificá-la, utilizando-se para isso a medida denominada por inconsistência ( $I^2$ ) (BERWANGER et al., 2007; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Esta medida consegue identificar quanto da diferença entre os estudos são advindas da heterogeneidade (HIGGINS; THOMPSON, 2002).

A heterogeneidade em uma metanálise pode ser classificada como clínica ou metodológica. A heterogeneidade clínica ocorre quando os estudos primários apresentam diferenças no perfil dos pacientes incluídos, como idade, estado de saúde e outras características que podem influenciar o efeito do tratamento. Essa heterogeneidade é avaliada considerando-se os participantes, intervenções e resultados dos estudos. É importante ressaltar que um grupo de pacientes pode ser mais saudável em um estudo do que em outro, o que pode levar a resultados diferentes entre os estudos (BERWANGER et al., 2007; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Por outro lado, a heterogeneidade metodológica ocorre durante a avaliação do risco de viés, utilizando-se a inspeção visual do gráfico de floresta. Nessa abordagem, avalia-se a dispersão dos resultados e a distância entre os intervalos de confiança e a medida final. Essa heterogeneidade pode levar a uma avaliação heterogênea do risco de viés entre os estudos incluídos na metanálise (BERWANGER et al., 2007).

Estas duas heterogeneidades, quando englobadas, ficam denominadas pelo termo diversidade, e muitas vezes podem impactar nos resultados dos estudos (BERWANGER et al., 2007). Deste modo, a heterogeneidade em metanálise pode ser determinada por dois métodos mais comuns: o teste Q de Cochran (Equação 1), ou ainda por meio da fórmula estatística  $I^2$  (Equação 2) de Higgins e Thompson (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

$$T = k(k - 1) \frac{\sum_{j=1}^k (X_j - \frac{N}{k})^2}{\sum_{i=1}^b X_i (k - X_i)} \quad (\text{Equação 1 - Teste Q de Cochran.})$$

Em que: k: número de tratamentos (ou "grupos"); X<sub>j</sub>: total da coluna para o j-ésimo tratamento; b: número de blocos; X<sub>i</sub>: total da linha para o i-ésimo bloco; N: total.

A Inconsistência é uma medida com amplitude entre zero e 100%. Ela irá avaliar quanto da variação do estudo decorre das diferenças entre os desfechos do estudo em comparação ao acaso. Higgins e Thompson (2002) sugerem uma escala em que um valor de I<sup>2</sup> próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos. A Equação 2 demonstra a fórmula para o cálculo de I<sup>2</sup>.

$$I^2 = \frac{Q - (J - 1)}{Q} \times 100\% \quad (\text{Equação 2 - Inconsistência})$$

Em que: Q: é o teste Q de Cochran; J: é o peso do estudo.

Com base na equação apresentada também pode-se analisar dois casos. No primeiro caso, chamado de método de *efeitos fixos*, quando não há diversidade e nem heterogeneidade, os estudos possuem uma população maior e um maior efeito de intervenção e, um peso maior onde os estudos apontam para um mesmo efeito amplo (BERWANGER et al., 2007; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Na presença de diversidade e heterogeneidade sugere-se que análises alternativas como metanálise em subgrupos e meta-regressão sejam consideradas para explicar a variabilidade entre os grupos, mas este tipo de análise requer muitos estudos (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Quando isto não é possível, sugere-se o método de *efeito aleatório*, onde o peso é distribuído de maneira uniforme, valorizando a contribuição de estudos pequenos, fornecendo, conseqüentemente, um intervalo de confiança (IC) mais amplo (BERWANGER et al., 2007; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

## 2.2.4 Risco de Viés

Uma característica importante nas revisões sistemáticas é a análise do risco de viés de seus estudos. Esta análise objetiva avaliar a qualidade metodológica do estudo realizado, de maneira a se produzir achados mais confiáveis que possam ser utilizados para informar uma tomada de decisão. (HIGGINS; GREEN, 2011).

Quando se combina evidências de vários estudos, é importante considerar o risco de viés em cada um deles e, decidir se os vieses podem comprometer a integridade dos resultados e conclusões apresentados em cada estudo. O risco de viés pode superestimar ou subestimar um efeito esperado comprometendo o resultado de uma pesquisa (HIGGINS; GREEN, 2011).

Assim, o viés está relacionado à validade interna dos estudos e reflete confiança nos resultados destes. Várias ferramentas foram desenvolvidas para avaliar a análise de risco de viés em revisões sistemáticas. Para ensaios não randomizados desenvolveu-se a ferramenta

ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized of Interventions*) (STERNE et al., 2016) e outra para estudos com animais *Risk of Bias Tool for Animal Studies* (SYRCLE's – *Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation*) (HOOIJMANS et al., 2014).

Contudo, uma das principais ferramentas utilizadas para análise do risco de viés é a ferramenta da Cochrane (*Cochrane's Risk of Bias Tool 2 – RoB-2*), a qual foi desenhada para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (HIGGINS et al., 2019; STERNE et al., 2019). Esta ferramenta apresenta cinco domínios de avaliação e, segundo o *Handbook* da Cochrane, estes tiveram suas definições baseadas em evidências empíricas e considerações teóricas (HIGGINS et al., 2019). Os domínios são os seguintes (HIGGINS et al., 2019):

- risco de viés decorrente do processo de randomização (seleção);
  - geração de sequência aleatória, refere-se ao método utilizado para alocar ao acaso o participante em um dos grupos de tratamento;
  - sigilo de alocação, refere-se à capacidade de se prever para qual grupo o próximo participante do estudo será alocado;
  - desequilíbrio na linha de base, refere-se à avaliação do sucesso da randomização em produzir grupos comparáveis em relação aos principais fatores prognósticos.
- risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas;
  - cegamento, dos participantes e dos pesquisadores, em relação ao tratamento recebido;
  - análises estatísticas apropriadas para o estudo;
- risco de viés devido a dados perdidos dos desfechos;
  - os dados de todos os participantes foram incluídos ou não na análise final, independente de terem completado ou não o estudo;
- risco de viés na mensuração do desfecho;
  - avaliar se a medição dos desfechos ocorreu de forma precisa e confiável;
- risco de viés na seleção do resultado reportado (relato);
  - avaliar se todos os resultados relevantes foram reportados e se não houve seleção de resultados com base nos resultados obtidos.

Existem diversas recomendações na literatura para selecionar uma ferramenta de avaliação de risco de viés. Porém, ainda não foi desenvolvida uma ferramenta que englobe todos os tipos de estudo (como coorte, observacional e ensaios clínicos randomizados). Para escolher uma ferramenta adequada, é preciso considerar alguns itens, como utilizar recursos específicos para o desenho do estudo a ser avaliado, verificar se há recomendações claras para avaliar os estudos, buscar por meios que levem em conta como as categorias do risco de viés podem afetar os resultados e evitar ferramentas que avaliam o risco apenas com pontuações numéricas (CHING et al., 2019; VISWANATHAN et al., 2018).

## 2.2.5 Avaliação da qualidade da evidência

Uma ferramenta importante nos estudos de revisão sistemática com metanálise para avaliação da qualidade da evidência dos estudos encontrados é o sistema proposto pelo grupo *Grading of recommendation, assessment, development and evaluation* (GRADE). O sistema GRADE é utilizado para avaliar a qualidade da evidência em cada desfecho estudado. Essa avaliação é classificada em quatro categorias: alta, moderada, baixa ou muito baixa. É recomendado que os estudos randomizados comecem com uma alta qualidade da evidência, enquanto os estudos observacionais começam com uma qualidade de evidência mais baixa (BRASIL, 2012; GRADE, 2013).

Para a definição da importância do desfecho que está sendo avaliado na tomada da decisão e para a perspectiva do paciente, o GRADE utiliza três níveis de (BRASIL, 2012; GRADE, 2013):

- Não importante: Refere-se a desfechos que não são considerados de alta relevância na tomada de decisão clínica. Esses desfechos podem ser considerados menos cruciais para a escolha do tratamento ou intervenção.
- Importante: Refere-se a desfechos que têm uma certa relevância na tomada de decisão clínica, sendo considerados como aspectos relevantes a serem levados em conta na avaliação das opções de tratamento ou intervenção.
- Crítico: Refere-se a desfechos de extrema importância e que têm um impacto significativo na tomada de decisão clínica. Esses desfechos são considerados cruciais e podem influenciar diretamente a escolha do tratamento ou intervenção.

Esses três níveis de classificação ajudam a estabelecer a importância relativa dos desfechos avaliados e auxiliam os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas embasadas em evidências. A consideração da perspectiva do paciente é um aspecto importante no GRADE, garantindo que suas preferências e valores sejam levados em conta ao analisar a importância dos desfechos.

Contudo, a qualidade de evidência nos diferentes tipos de estudos pode ser rebaixada ou elevada conforme critérios encontrados nos estudos avaliados (GRADE, 2013; GUYATT et al., 2008). Existem alguns aspectos que podem contribuir para o aumento da qualidade da evidência nos estudos. Um deles é quando a magnitude do efeito é grande, o que torna mais difícil que fatores de confusão (como o risco de viés de confusão) possam mascarar uma associação verdadeira. Outro ponto importante é quando há um gradiente dose-resposta, o que pode aumentar a confiança nas estimativas obtidas nos estudos observacionais (BRASIL, 2012; GRADE, 2013; HIGGINS; THOMPSON, 2002).

Mas existem situações em que a qualidade da evidência é rebaixada, como quando existe possibilidade de existir viés de publicação, onde existe a tendência de publicação de estudo com resultados positivos; ou ainda, quando se depara com intervalos de confiança largos, causando imprecisão em relação ao verdadeiro efeito de intervenção; na presença de uma randomização considerada inadequada, sem a presença do cegamento, perdas de seguimento, interrupção

precoce dos benefícios; quando o teste de inconsistência não for considerado sério, bem como por meio da presença indireta dos estudos disponíveis, seja por diferença na população, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos (BRASIL, 2012; GRADE, 2013; HIGGINS; THOMPSON, 2002).

Neste sentido, conforme apresentado por BRASIL (2012) e GRADE (2013) a qualidade da evidência pode sofrer alteração de acordo com pontos específicos e conforme delineamento do estudo (Quadro 4). Estudos clínicos randomizados são considerados de alta qualidade de evidência e podem sofrer redução no nível de evidência conforme os seguintes fatores: risco de viés; inconsistência; evidência indireta; imprecisão, entre outras considerações. Já estudos observacionais são considerados de baixa qualidade de evidência e podem elevar esse fator por meio da grande magnitude de efeito, do efeito de confusão residual plausível, ou ainda, do gradiente de dose-resposta, fatores que podem elevar em um ou dois níveis a qualidade da evidência. Os mesmos fatores que reduzem o nível dos estudos ECR podem afetar também os estudos observacionais (BRASIL, 2012; GRADE, 2013).

Para o domínio de risco de viés deve ser verificado os riscos das informações de interesse dos estudos inclusos que são: baixo risco de viés, alto risco de viés, ou algumas preocupações. Outra consideração é sobre a limitação dos critérios de evidência, se um ou mais destes critérios pode alterar a confiança no resultado proposto. Isto pode reduzir em um ou dois níveis a qualidade da evidência. Com base nestas duas análises define-se sobre a gravidade do domínio risco de viés na avaliação da qualidade da evidência (BRASIL, 2012; GRADE, 2013; HIGGINS; THOMPSON, 2002).

Outro domínio que pode interferir na qualidade da evidência é a inconsistência ou heterogeneidade dos estudos. Assim, deve ser realizado uma inspeção visual no *Forest plot*, observando se existe uma variabilidade muito grande das estimativas pontuais e sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos. Uma avaliação em relação ao  $\text{Chi}^2$ , em possuindo um  $p < 0,10$ , caracteriza a existência de evidência de heterogeneidade estatística entre os estudos. A medida do  $I^2$  indica a magnitude da heterogeneidade e quando superior a 50% demonstra uma heterogeneidade substancial entre os estudos (BRASIL, 2012; GRADE, 2013; HIGGINS; THOMPSON, 2002).

O terceiro domínio que pode interferir na qualidade da evidência trabalhada pelo GRADE é a evidência indireta (GRADE, 2013), a qual pode reduzir o nível de certeza de evidência em um ou dois níveis e pode ocorrer quando:

- a população encontrada nos estudos não representa a população de interesse da pesquisa;
- quando a intervenção prevista na pergunta PICO, não é a mesma intervenção encontrada nos estudos primários: devido ao rigor técnico ou recursos; devido a frequência, dosagem, método de administração; devido a provedores diferentes; co-intervenções; tecnologias mais recentes comparadas com tecnologias mais antigas;
- diferença nos desfechos avaliados: tempo de seguimento; uso de desfechos substitutos;
- comparações indiretas.

Quadro 4- Fatores de elevação ou rebaixamento da qualidade de evidência do sistema GRADE.

Fatores	Opções
<b>Delineamento do estudo “Downgrade”</b>	<b><u>Ensaio Clínico Randomizado</u></b>
Risco de viés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se alguma limitação foi insignificante, escolha NÃO GRAVE</li> </ul>
Inconsistência ou heterogeneidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se houve limitações sérias, escolha GRAVE (Redução em 1 nível)</li> </ul>
Evidência indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se houve limitações muito sérias, escolha MUITO GRAVE (Redução em 2 níveis)</li> </ul>
Imprecisão	
Outras considerações	Explique a escolha em nota de rodapé sempre que você rebaixar a qualidade da evidência por qualquer motivo, porque é importante que os outros entendam sua escolha.
<b>Delineamento do estudo “Upgrade”</b>	<b><u>Estudo Observacional</u></b>
Grande magnitude de efeito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampla: RR* &gt;2 ou &lt;0.5 (Eleva em 1 nível)</li> <li>Muito ampla: RR* &gt;5 ou &lt;0.2 (Eleva em 2 níveis)</li> </ul>
Efeito de confusão residual plausível	
Gradiente de dose-resposta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eleva em 1 nível</li> </ul>

Fonte: Brasil, 2012; GRADE, 2013.

Outro domínio avaliado pelo GRADE é referente à imprecisão dos estudos. Os fatores que influenciam neste contexto é o tamanho da amostra, o número de eventos (desfechos dicotômicos como taxa de mortalidade baixa) e a largura do intervalo de confiança (incerteza da magnitude do efeito) (GRADE, 2013).

O quinto domínio da análise da qualidade da evidência pelo sistema GRADE refere-se ao viés de publicação, que ocorre quando os resultados de estudos elegíveis para uma revisão sistemática não são publicados, seja por sua falta de significância estatística ou pela magnitude ou direção dos resultados. Esse viés pode ser identificado por meio de análises gráficas, como o gráfico do funil (funnel plot), ou por meio de testes estatísticos, como os testes de Egger, Harbord ou Peters. Para avaliar esse viés, algumas premissas são necessárias, como ter pelo menos dez estudos para cada desfecho, pelo menos um estudo com uma estimativa de efeito estatisticamente significativa e a inclusão de estudos com tamanhos de amostra diferentes. A identificação e a minimização do viés de publicação são importantes para garantir a integridade e a validade de uma revisão sistemática (GRADE, 2013).

Observa-se assim, que o sistema GRADE foi criado para avaliar o nível de confiança geral na evidência produzida pelos estudos que investigam o efeito de uma tecnologia em um determinado desfecho, considerando tanto a eficácia quanto a segurança (BRASIL, 2012; GRADE, 2013; HIGGINS; THOMPSON, 2002).



## CAPÍTULO 3 - MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido como parte dos requisitos do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia (FEELT-UFU) para obtenção do título de Doutor em Ciências. A execução do estudo ainda contou com a valiosa colaboração de docentes e discentes do Curso de Engenharia Biomédica da UFU.

### 3.1 Desenho do estudo

Esta é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados, onde buscou-se seguir a metodologia Cochrane conforme *Handbook of Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS; GREEN, 2011). Como definição dos processos a serem seguidos nesta revisão foi utilizado a recomendação adotada pela *Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses protocols* - PRISMA (SHAMSEER et al., 2015) (Figura 8).

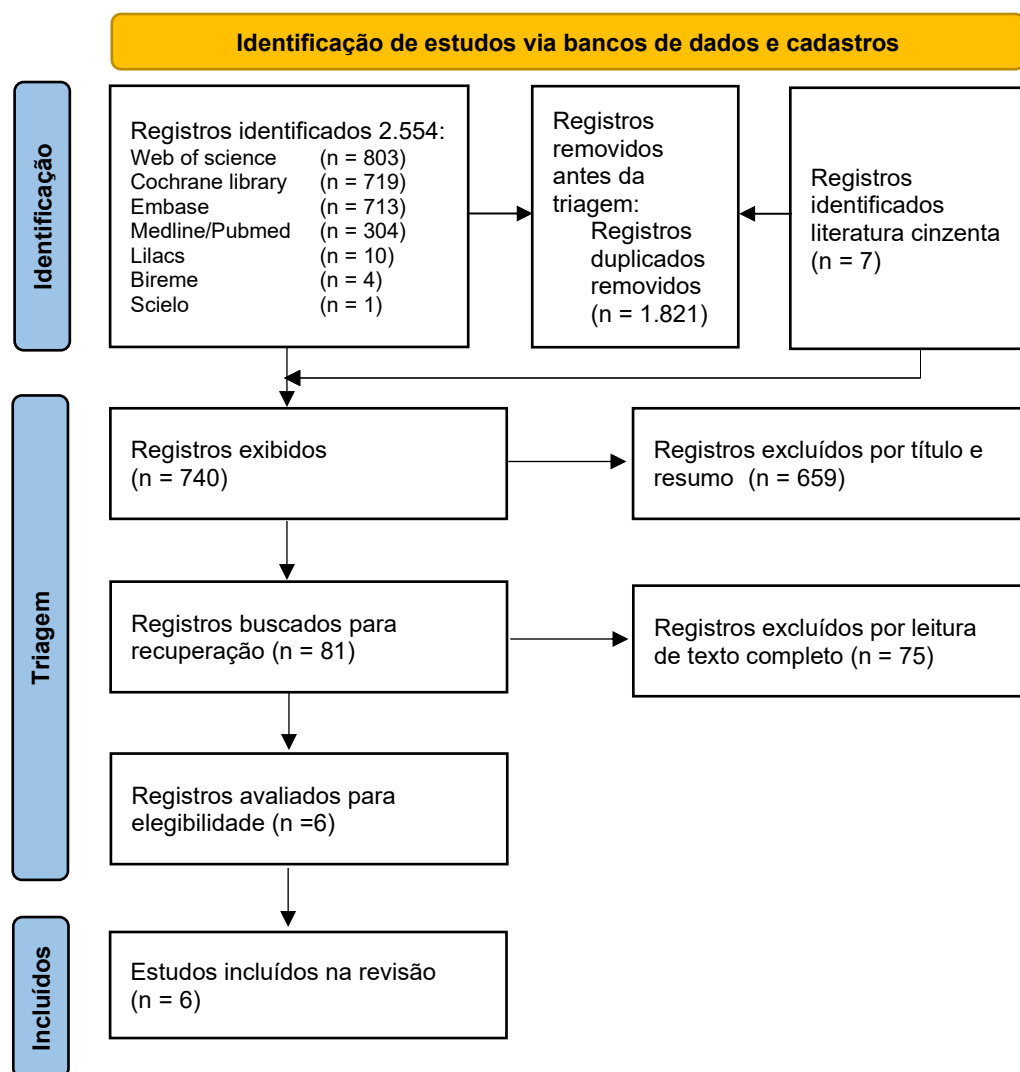


Figura 8 - Diagrama do estudo conforme modelo PRISMA. Fonte: Do próprio autor, baseado no PRISMA-P (PAGE et al., 2021; SHAMSEER et al., 2015)

No ANEXO A, estão disponíveis os 17 itens fundamentais para a composição de uma revisão sistemática com metanálise, tais como: definição do protocolo utilizado, suporte recebido para o desenvolvimento da pesquisa, critérios de elegibilidade entre outros pontos conforme sugestão PRISMA (SHAMSEER et al., 2015).

Esta revisão teve como base a publicação do artigo: “Souza, DB; de Oliveira Andrade, A; Milagre, ST; Pereira, AA. *Possible solutions for oxygenation support in critically ill patients with COVID-19*. Res. Biomed. Eng. 37, 389–402 (2021). <https://doi.org/10.1007/s42600-020-00124-1>”, na revista *Research on Biomedical Engineering*, em 2021.

### 3.2 Definição da pergunta

A definição da questão de pesquisa estruturada para este estudo foi alcançada utilizando-se do acrônimo PICO-S. Com isso, foi possível definir a questão de pesquisa a ser investigada de forma clara e objetiva (BRASIL, 2012; HIGGINS; GREEN, 2011). Com interesse de avaliar temas referentes à utilização de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) na alteração da expectativa de vida de pacientes com insuficiência respiratória aguda (SDRA). Portanto, para a elaboração da pergunta estratégica deste estudo, utilizando-se do acrônimo PICO-S, foi adotado o seguinte desenho:

- **P:** Pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, acometidos com SDRA, apresentando quadro de hipoxemia moderada ou severa com razão de  $PaO_2/FiO_2$  igual ou menor que 200 mmHg;
- **I:** Pacientes em ventilação mecânica submetidos a tratamento com ECMO;
- **C:** Pacientes submetidos a ventilação mecânica invasiva (VMI) ou ventilação mecânica não invasiva (NIV);
- **O:** Mortalidade durante a internação no hospital ou após 30, 60, 90 e 180 dias após a alta hospitalar (conforme dados disponibilizados nos estudos elegíveis);
- **S:** Estudos clínicos randomizados e controlados.

Deste modo, a pergunta a ser respondida neste trabalho é: “Pacientes com 12 anos ou mais, acometidos com SDRA, apresentando um quadro de hipoxemia moderada ou severa com razão de  $PaO_2 / FiO_2$  igual ou menor que 200 mmHg quando submetidos ao tratamento com ECMO podem apresentar alteração na taxa de mortalidade durante sua internação hospitalar ou após 30, 60, 90 e 180 dias após a alta hospitalar quando comparados com aqueles pacientes submetidos ao tratamento convencional, por ventilação mecânica invasiva (VMI) ou ventilação mecânica não invasiva (NIV)?”

É importante lembrar que o termo '*outcome*' em inglês se refere aos resultados esperados na construção do acrônimo PICO. Geralmente, é recomendado selecionar um único desfecho principal para manter a pergunta específica e focada. No entanto, outros desfechos relevantes são apresentados como aqueles referidos nos objetivos específicos da pesquisa.

### 3.3 Estudo clínico randomizado

De acordo com o Manual da Cochrane, para responder a perguntas específicas, é necessária a identificação adequada do delineamento do estudo proposto. Nesse sentido, a randomização é uma forma singular de evitar a presença de diferenças sistemáticas entre as características basais dos participantes em diferentes grupos de intervenção em termos de fatores de confusão conhecidos e desconhecidos ou até mesmo ainda não medidos (HIGGIN; GREEN, 2011).

Como critério de seleção para este estudo, foram considerados apenas ensaios clínicos randomizados controlados (ECR), visto que o objetivo é investigar uma alternativa de tratamento/intervenção na área da saúde. Os ECRs se configuram como estudos prospectivos, tendo a finalidade de avaliar a eficácia de uma determinada intervenção ou tratamento. O processo de randomização auxilia na redução do risco de viés, fornecendo uma ferramenta rigorosa para examinar as relações de causa-efeito entre uma intervenção e o seu resultado (BRASIL, 2012).

Em relação aos ECRs, preferencialmente durante o processo de recrutamento, o participante não sabe para qual grupo será alocado, bem como, a equipe clínica que irá avaliar as condições dos pacientes e, nem os pesquisadores devem saber para qual grupo cada indivíduo está sendo colocado. Estes processos de não identificação são denominados por cegamento dos participantes, dos investigadores e dos avaliadores de desfecho, respectivamente (BRASIL, 2012; HARITON; LOCASCIO, 2018). Porém, o cegamento nem sempre é possível. Neste trabalho, os ensaios clínicos utilizados devem ser randomizados, controlados e duplo-cegos.

### 3.4 Bases de dados

Os estudos deste trabalho foram pesquisados em bases de dados eletrônicas, por meio de análises direcionadas e registros de estudos clínicos. As buscas ocorreram até 19 de janeiro de 2022. As pesquisas foram realizadas por dois revisores, DBS e CGLB, de forma independente.

As seguintes bases de dados foram incluídas: SCIELO, LILACS, Bireme, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e Web of Science. Cada uma destas bases de dados possui uma abrangência específica, sendo mais ou menos especializada em determinadas áreas do conhecimento. Elas também podem apresentar limitações quanto à regionalização dos estudos publicados. Seguem algumas características dos bancos de dados utilizados (ALMEIDA, 2021; BRASIL, 2012):

- SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*): é uma base de dados multidisciplinar, fundada em 1997, voltada para o Brasil e países da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal;

- LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde): é uma importante base de dados coordenada pela Biblioteca Regional de Medicina, contendo, literatura científica e técnica da América Latina e Caribe;
- BIREME (Biblioteca Regional de Medicina): representa o centro latino-americano e caribenho de informação em ciências da saúde;
- MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*): é uma base de dados internacional, contendo, citações e referências de artigos em biomedicina e periódicos referentes a ciências da vida; constitui uma base de dados primária, acessadas pelas ferramentas OVID e PUBMED, produzida desde 1964 pela *United States National Library of Medicine* (NLM);
- EMBASE (*Excerpta Medica DataBASE*): tem sua ênfase na literatura europeia, com sua base primária de dados em ciências da saúde, literatura biomédica e farmacológica, sendo um produto da editora Elsevier desde 1947;
- Cochrane Library: é uma fonte de registro de ensaios clínicos controlados que podem ser provenientes do MEDLINE ou do EMBASE, mas também possui estudos independentes destas bases retirados do CINAHL, ClinicalTrials.gov e *WHO's International Clinical Trials Registry Platform*;
- Web of Science: mantido pela Clarivate, sendo uma base multidisciplinar, composta por periódicos científicos, livros, relatórios, conferências etc.

Além destas bases de dados, foram realizadas buscas na chamada literatura cinzenta. Esta é um tipo de literatura produzida em todos os níveis, tais como relatórios governamentais, anais de congresso, teses e dissertações, jornais de menor circulação ou até artigos não publicados por exemplo de governo, indústrias, empresas, institutos, mas não é controlado por editores científicos e comerciais (GREYNET, 1999).

Entre os locais de busca da literatura cinzenta, pode-se citar:

- Google Escolar ou Google Acadêmico, mecanismo do Google, onde se pode encontrar uma lista imensa de publicações variadas;
- CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) é uma plataforma com o objetivo de auxiliar o acesso a informações de tese e dissertações defendidas em programas de pós-graduação *stricto sensu* no país; e,
- NIH (*National Institutes of Health*), centro de estudos do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos, onde se pode encontrar estudos clínicos.

### 3.5 Estratégias de busca

Os termos de pesquisas incluíam as palavras chaves e seus sinônimos em conformidade com os termos encontrados em:

- Descritores em Ciências da Saúde – DeCS (BIREME);
- Medical Subjects Headings – MeSH (MEDLINE/PubMed); e,
- Embase Subject Heading - Emtree (EMBASE).

As diferentes combinações de utilização dos operadores lógicos booleanos (OR, AND, NOT, por exemplo) foram aplicados conforme estratégias de pesquisa mais indicada para cada base considerada. Serão considerados na análise estudos relevantes que atendam aos critérios estabelecidos nesta metodologia (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

A estratégia de busca principal foi baseada nos critérios de inclusão segundo o que está padronizado pelos componentes da pergunta PICO-S. Assim, as palavras-chave das buscas são:

- oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO);
- ventilação mecânica invasiva (VMI);
- ventilação mecânica não invasiva (NIV);
- síndrome respiratória aguda (SDRA);
- estudos clínicos randomizados (ECR).

Não houve restrição quanto ao idioma dos estudos. Os sinônimos dos descritores apresentados estão no APÊNDICE A. O método de busca com os operadores lógicos booleanos utilizados está discriminado no APÊNDICE B. Também foi realizada busca na literatura cinzenta. Esta busca tem a finalidade de minimizar o viés de publicação (BERWANGER et al., 2007; PEREIRA; GALVÃO, 2014). Estudos foram considerados até a data de realização da pesquisa nos bancos de dados. No caso de informações relevantes não serem encontradas nos estudos elegíveis, uma opção é entrar em contato com os autores dos trabalhos para esclarecimentos adicionais.

### 3.6 Critérios de elegibilidade

É importante ressaltar que para complementar uma pesquisa estruturada, a determinação dos critérios de elegibilidade auxilia na distinção de uma revisão sistemática de uma narrativa (HIGGINS; GREEN, 2011). Isto acontece porque os critérios de elegibilidade definem os tipos de participantes do estudo, bem como suas características; evidenciando o tipo do desenho deste estudo, por exemplo, estudo clínico randomizado controlado; o tipo de intervenção a ser utilizada, no caso uma alternativa de terapia de oxigenação; bem como o tipo de resultado esperado.

Neste sentido, os principais itens que compõe os critérios de elegibilidade estão também presentes na pergunta PICO-S, bem como na definição dos critérios de inclusão e exclusão. Com essas características do estudo bem definidas e com a definição dos bancos de dados, a pesquisa fica estruturada, possibilitando encontrar de forma mais eficiente e completa os trabalhos que irão atender ao estudo proposto (BRASIL, 2012). Os critérios de elegibilidade aplicados para este estudo podem ser visualizados no APÊNDICE C.

#### 3.6.1 Critérios de inclusão

Estudos que apresentam pacientes com um quadro clínico de SDRA moderado ou grave com a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor ou igual a 200 mmHg em pacientes com 12 anos de idade ou

maiores, submetidos à ventilação mecânica invasiva ou ventilação mecânica não invasiva e na sequência tenham sido submetidos à terapia de oxigênio por meio do sistema ECMO. Todos os estudos primários a serem aproveitados devem ser de ensaios clínicos randomizados e controlados.

### 3.6.2 Critérios de exclusão

Com a finalidade de se conseguir uma melhor homogeneidade entre os trabalhos elegíveis para este estudo e, considerando uma melhor eficiência na aplicação das técnicas de ECMO, os critérios de exclusão aplicados seguiram as seguintes recomendações:

- em acordo com o item “2.1.4.2.7 Ponderações sobre o uso da ECMO”;
- estudos realizados em laboratórios, não aplicados diretamente em seres humanos;
- estudos com testes comparativos, como novas drogas, observando sua intervenção com o uso de ECMO, o qual não é a intervenção estudada;
- estudos com testes comparativos com novas técnicas de ventilação comparadas com a ventilação convencional, onde o uso de ECMO não é a intervenção estudada.

Além desses, também foram excluídos aqueles artigos em duplicidade encontrados nas pesquisas de bancos de dados.

## 3.7 Triagem dos estudos: aplicando critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados primeiramente na avaliação de títulos e dos resumos de cada artigo. Os estudos em conformidade com os critérios de inclusão e que não apresentavam nenhuma concordância com os critérios de exclusão foram escolhidos para a avaliação de texto completo. Na sequência, os artigos aprovados foram lidos integralmente, e avaliados utilizando-se dos mesmos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Além disso, neste segundo momento, para cada artigo excluído foi realizado a identificação das razões de exclusão utilizadas (BRASIL, 2012).

O processo de triagem foi realizado por dois pesquisadores, DBS e CGLB, os quais atuaram de forma independente em todo o processo. Para essa etapa do estudo contou-se com o auxílio do sistema CADIMA (JULIUS KÜHN-INSTITUT, 2021; KOHL et al., 2018), o qual possibilitou, previamente à seleção, com a realização de uma verificação de consistência entre os revisores do estudo, determinando a existência de concordância entre estes quando aplicado os critérios de seleção na fase de título/resumo (BRASIL, 2012).

Esta concordância entre os revisores foi avaliada mediante análise do valor Kappa, o qual tem a finalidade de medir a proporção de vezes que os revisores concordam (concordância ao acaso) em relação a proporção máxima de vezes em que os revisores poderiam concordar (concordância de chance). Este valor determina a necessidade ou não de uma possível revisão dos critérios de avaliação utilizado. Caso o valor Kappa seja muito baixo próximo a zero deve-se avaliar os critérios adotados; caso os valores sejam mais próximos de 1, eles são adequados e

podem ser aplicados (BRASIL, 2012; MIOT, 2016). O Quadro 5 apresenta os valores referência de Kappa e a qualidade do mapa de avaliação (LANDIS; KOCH, 1977).

Quadro 5 - Valores de Kappa e qualidade do mapa de consistência.

Valor Kappa	Qualidade do mapa temático
< 0,00	Péssima
0,00 – 0,20	Ruim
0,20 – 0,40	Razoável
0,40 – 0,60	Boa
0,60 – 0,80	Muito Boa
0,80 – 1,00	Excelente

Fonte: Baseado no trabalho de Landis e Koch, 1977.

Portanto, o coeficiente Kappa trabalha como uma medida da concordância entre dois observadores ou dois instrumentos que classificam uma série de unidades observacionais, conforme as classes de uma variável qualitativa (COHEN, 1960; MIOT, 2016). O sistema CADIMA segue o protocolo da Cochrane Library para o cálculo do valor Kappa. O Quadro 6 e as Equações 3, 4 e 5 apresentam a forma de cálculo do valor Kappa (HIGGINS; GREEN, 2011).

Quadro 6 - Distribuição dos valores para o cálculo do fator Kappa.

		Revisor 2			
		Incluso	Excluído	Incerto	Total
Revisor 1	Incluso	a	b	c	I1
	Excluído	d	e	f	E1
	Incerto	g	h	i	U1
Total		I2	E2	U2	K

Fonte: Baseado no documento de Higgins e Green, 2011.

$$Kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} \quad (\text{Equação 3 - Cálculo de Kappa})$$

$$P_o = \frac{a+e+i}{K} \quad (\text{Equação 4 - Cálculo de } P_o \text{ – taxa de aceitação relativa})$$

$$P_e = \frac{(I1.I2+E1.E2+U1.U2)}{K^2} \quad (\text{Equação 5 - Cálculo de } P_e \text{ – taxa hipotética de aceitação})$$

### 3.8 Modo de coleta de dados e de avaliação crítica

Todos os estudos levantados nos bancos de dados e selecionados na triagem foram avaliados por dois revisores (DBS e CGLB), os quais utilizaram dos critérios de inclusão para selecionar e de exclusão para eliminar os arquivos conforme formulário de extração de dados apresentados no APÊNDICE D.

Os revisores trabalharam de forma independente na avaliação de todos os estudos incluídos, seguindo os critérios previamente estabelecidos. Em caso de dúvidas ou divergências entre os revisores, foi realizada uma reunião de consenso para chegar a uma decisão. Persistindo a divergência, um terceiro revisor poderia ter sido acionado para definição.

### 3.9 Avaliação do risco de viés










A qualidade metodológica de um estudo clínico randomizado está diretamente relacionada ao seu menor risco de viés (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013). Por isso, será utilizada uma ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar esses riscos. Desde 2018 a versão da ferramenta a ser utilizada indicada pela Cochrane Handbook é a RoB-2 (HIGGINS et al., 2019; STERNE et al., 2019).




Desta forma, as questões sinalizadoras vão sendo respondidas por meio de um algoritmo que determinará o risco de viés de cada domínio. Os domínios avaliados são os seguintes: risco de viés decorrente do processo de randomização; risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; risco de viés devido a dados perdidos dos desfechos; risco de viés na mensuração do desfecho; e, risco de viés na seleção do resultado reportado (HIGGINS et al., 2019).

Estes domínios serão avaliados em três níveis: baixo risco de viés; alguma preocupação; e, alto risco de viés. E o somatório de avaliações de cada domínio irá classificar o risco de viés do estudo que está sendo avaliado, conforme está apresentado no Quadro 7. As características e fluxogramas para avaliação de cada domínio estão apresentados no ANEXO B (HIGGINS et al., 2019).

Para a avaliação dos riscos de viés de cada estudo foi utilizada uma ferramenta (Excel *tool to implement RoB-2*) disponibilizada pela Cochrane onde é possível realizar o cadastro dos estudos elegíveis e também avaliações em relação aos questionamentos propostos para cada um dos cinco domínios conforme a definição da RoB-2 (HIGGINS et al., 2019; STERNE et al., 2019). Além disso é possível realizar comentários com as justificativas de julgamentos com base nos textos dos artigos encontrados. Nesta ferramenta os gráficos de avaliação do risco de viés são gerados automaticamente.

Quadro 7 - Critérios de julgamento de risco de viés para resultado específico.

Classificação	Critérios
Baixo risco de viés	Todos os domínios com baixo risco 
Alguma preocupação	Ao menos um domínio  e nenhum domínio  
Alto risco de viés	Pelo menos um domínio em alto risco 
	Vários domínios com “alguma preocupação”  +  +  = 

Em que:  Baixo risco de viés;  Alguma preocupação;  Alto risco de viés. Fonte: HIGGINS et al., 2019.

### 3.10 Avaliação de heterogeneidade e qualidade da evidência

Para a avaliação da consistência entre os resultados de cada estudo encontrado foi utilizado o teste de inconsistência  $I^2$  (HIGGINS; THOMPSON, 2002). E para a avaliação da qualidade da evidência gerada pela metanálise utilizou-se do sistema GRADE (BRASIL, 2012;



GRADE, 2013). Contudo, a seleção dos desfechos a terem suas estimativas avaliadas será definida para a seleção dos achados mais relevantes (BUEHLER, 2010). A avaliação dos desfechos vai classificar a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, conforme definições apresentadas no Quadro 8.

Quadro 8- Avaliação da qualidade da evidência conforme sistema GRADE.

Nível de evidência	Definição	Certeza da estimativa de efeito
Muito baixa	Pouca confiança na estimativa de efeito, ou seja, o verdadeiro efeito <b>é</b> substancialmente diferente daquele estimado.	⊕ ○ ○ ○
Baixa	A confiança na estimativa de efeito é limitada, ou seja, o verdadeiro efeito <b>pode ser</b> substancialmente diferente daquele estimado.	⊕ ⊕ ○ ○
Moderada	A confiança na estimativa de efeito é moderada, ou seja, o verdadeiro efeito <b>provavelmente está próximo</b> daquele estimado, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.	⊕ ⊕ ⊕ ○
Alta	A confiança na estimativa de efeito é alta, ou seja, existe muita confiança que o verdadeiro efeito <b>está próximo</b> daquele estimado.	⊕ ⊕ ⊕ ⊕

Fonte: GRADE, 2013.

### 3.11 Sistemas utilizados

Hoje é possível encontrar diversos sistemas de uso gratuito e que estão disponíveis para auxiliar no desenvolvimento de trabalhos acadêmicos. Para a realização deste estudo foram utilizados os seguintes sistemas e ferramentas, todos disponíveis na internet para uso de forma gratuita: Mendeley Desktop; CADIMA; Planilha RoB-2; RevMan (versão 5.4.1); e, GRADEPro (GUYATT et al., 2008; KOHL et al., 2018; STERNE et al., 2019; UFCSPA, 2020).

#### 3.11.1 Mendeley Desktop

Para auxiliar no processo de gerenciamento de referências bibliográficas foi utilizado o software Mendeley. Este programa tem a opção de ser utilizado via web ou em sua versão para *download* denominada "Mendeley Desktop". É um sistema gratuito para a gestão de referências bibliográficas (SINGH, 2010). Tem a funcionalidade de ser utilizado em sistemas como Windows, Apple, Linux, iOS e Android (UFCSPA, 2020).

Este gerenciador de referências permite formatar citações instantaneamente de acordo com as normas da ABNT, Vancouver ou outras. Permite o compartilhamento de referência com pares e possibilita gerar as referências bibliográficas de forma automática. O sistema também possibilita a identificação e exclusão de artigos repetidos quando incluídos das pesquisas pelas bases de dados (UFCSPA, 2020).

### 3.11.2 CADIMA

O sistema CADIMA também é uma ferramenta gratuita que auxilia na documentação da revisão sistemática. O suporte fornecido pelo CADIMA reflete os principais passos de revisões sistemáticas ou mesmo de mapas sistemáticos. O CADIMA permite que os autores realizem o desenvolvimento do protocolo de revisão, possibilitando a gestão dos resultados de pesquisa (assim como no Mendeley, o CADIMA consegue realizar a identificação de duplicatas) (KOHL et al., 2018).

Este software também possibilita a gestão e condução do processo seletivo do estudo (incluindo o desempenho de uma verificação de consistência) bem como a gestão e condução de extração de dados de forma *online* e *offline*. Com isso, esta ferramenta possibilita a gestão e condução do processo crítico de avaliação. Além disso, o CADIMA garante a documentação completa de todo o processo de síntese de provas permitindo que os resultados de revisão sejam disponibilizados publicamente, ou seja, todos os documentos podem ser disponibilizados a terceiros se acordados pelos autores da revisão (KOHL et al., 2018).

Portanto, o sistema auxilia o pesquisador com o passo-a-passo de elaboração de um protocolo de pesquisa a ser desenvolvido, amparando na elaboração do processo de avaliação de título, resumo e texto completo, bem como, na geração de toda a documentação deste processo (KOHL et al., 2018).

### 3.11.3 RoB-2 Risco de Viés

A avaliação do risco de viés é essencial para a realização de uma revisão sistemática, sendo utilizada, principalmente, para avaliar a qualidade metodológica dos estudos individuais. Neste sentido, a Cochrane desenvolveu uma ferramenta que auxilia os autores de uma revisão sistemática no processo de avaliação do risco de viés (HIGGINS et al., 2019). A ferramenta desenvolvida pela Cochrane é a RoB-2, ou seja, Risco de Viés 2 (*Risk of bias*). Esta ferramenta é utilizada para compreender melhor o viés de ensaios randomizados nos processos de intervenção (STERNE et al., 2019).

O RoB-2 por meio da avaliação dos vieses de cinco domínios propostos classifica-os em baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés (HIGGINS et al., 2019) como pode ser visto no ANEXO B. A planilha utilizada e fornecida pela Cochrane possibilita ainda a inclusão dos comentários para cada ponto avaliado gerando ao final da avaliação os gráficos com os vieses de cada estudo incluso na revisão sistemática, bem como, um relatório de cada atividade realizada (STERNE et al., 2019).

Essa ferramenta possibilita também que mais de um revisor possa realizar comparações entre suas avaliações, pontuando os itens que ocorreram discordância entre os autores. Nesse ponto ele relaciona um paralelo entre as respostas dos autores, facilitando uma discussão e a entrada em consenso sobre o risco de viés para cada domínio avaliado. Ao final deste processo, a ferramenta gera também o resultado geral do viés do estudo analisado (STERNE et al., 2019).

### 3.11.4 RevMan

A Cochrane também disponibiliza um software sob medida para escrever revisões. Este software é o *ReviewManager* (RevMan). Assim como o Mendeley ele pode ser utilizado via web ou em sua versão desktop. Neste estudo foi utilizada a versão 5.4.1 que é a mais recente do RevMan. Nesta versão é possível cadastrar os estudos que foram elegíveis para revisão, bem como, incluir os desfechos conforme definido no protocolo do estudo, colocando assim as informações que foram extraídas de cada estudo para cada desfecho (HIGGINS; THOMAS, 2022).

O RevMan pode funcionar como um software estatístico, podendo inclusive realizar a metanálise (BRASIL, 2021b). Após a inclusão destes dados o sistema irá fornecer o *forest plot* e o *funnel plot* para cada desfecho, quando possível conforme o número de artigos identificados para o estudo. Cabe aos autores a avaliação dos dados inclusos para a análise e a interpretação dos resultados obtidos.

### 3.11.5 GRADE Pro

O software GRADE Pro tem a finalidade de avaliar o conjunto da evidência para cada questão de pesquisa proposta (PICOs). Também facilitando o desenvolvimento de resumos de evidências e recomendações de cuidados de saúde utilizando a abordagem GRADE (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises - *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (GRADEPRO GDT, 2022).

Esta ferramenta de análise também pode ser utilizada gratuitamente. Ela tem um caráter subjetivo devido ao julgamento que os autores devem fazer sobre os pontos de imprecisão e inconsistência por exemplo. Para minimizar esta subjetividade os autores podem adicionar trechos dos estudos para validar melhor suas avaliações. Com base nos dados apresentados os autores poderão utilizar o quadro sumários dos achados. Normalmente ele é apresentado antes mesmo da introdução na publicação dos artigos (BRASIL, 2021b).

# CAPÍTULO 4 - RESULTADOS

## 4.1 Seleção dos estudos

A pesquisa realizada junto as bases de dados e literatura cinzenta retornaram 2.561 estudos. O quantitativo de estudos encontrados por base de dados ficou assim distribuído: *Web of Science* com 803; *Cochrane Library* com 719; *Embase* com 713; *Medline* com 304; *Lilacs* com 10; *Bireme* com 4 e *Scielo* com 1. Outros sete estudos foram incluídos mediante buscas em outros bancos de dados (literatura cinzenta), considerando também os critérios de inclusão e exclusão. Estes dados estão apresentados no diagrama de estudo por meio do diagrama PRISMA-P (SHAMSEER et al., 2015), conforme mostrado na Figura 8.

Diante do grande número de trabalhos encontrados, iniciou-se o processo de seleção dos estudos utilizando-se do sistema CADIMA. Esta ferramenta possibilitou a identificação daqueles artigos semelhantes por título, autor, e dados de publicação. Com isso, cada um dos pesquisadores (DBS e CGLB) de forma independente excluiu os artigos identificados como repetidos. Assim, já nesta primeira triagem foram excluídos 1.821 artigos classificados como repetidos, restando 738 estudos.

Na sequência, estes estudos foram submetidos à segunda etapa de avaliação caracterizada pela análise de títulos e de resumos. Para isso, foi utilizado o critério de validação da avaliação de consistência de títulos e resumos entre os dois avaliadores (DBS e CGLB). Este procedimento também foi realizado no sistema CADIMA e o valor encontrado foi de, aproximadamente, 0,62. Este valor é considerado “bom” pelo sistema CADIMA, “muito bom” por Landis e Koch (1977) e de “concordância substancial” por Vieira e Garrett (2005). A Figura 9 apresenta um recorte do resultado publicado pelo sistema CADIMA com as respectivas observações. Ao final desta etapa foram removidos 659 estudos, restando, então, 81 artigos no processo de triagem (Figura 8), os quais foram encaminhados para a terceira etapa da seleção definida por meio da avaliação de texto completo.

### Outcome

- Kappa value: 0.61538461538462
- The strength of agreement is considered to be: 'good'!
- Irrespective of the strength of agreement, you can revise the criteria list or proceed with the study selection

Figura 9 - Imagem com o resultado do cálculo de consistência entre os revisores para avaliação de título e resumo.

Fonte: Sistema CADIMA.

Para a avaliação de texto completo os seguintes pontos foram considerados importantes para inclusão dos artigos: (1) população com idade superior ou igual a 12 anos; (2) população com a síndrome da insuficiência respiratória aguda; (3) oxigenação por membrana extracorpórea como intervenção; (4) ventilação mecânica invasiva ou não invasiva como tratamento convencional; (5) mortalidade como desfecho; (6) ensaio clínico randomizado como tipo de

estudo; (7) eventos adversos relatados; (8) qualidade de vida após alta hospitalar; e, (9) estratégia de ventilação invasiva e ou não invasiva em pacientes em tratamento durante a ECMO.

Com base nesses parâmetros, os pesquisadores DBS e CGLB procederam à leitura dos 81 artigos remanescentes. Durante essa fase de triagem, foram identificados diversos textos contendo protocolos de estudos ainda em andamento, ou mesmo recém-finalizados e, portanto, sem a publicação de seus dados primários. Esses trabalhos corresponderam a cerca de 47% dos artigos excluídos na terceira etapa de avaliação.

Outro aspecto que apresentou alta taxa de exclusão foi o critério de qualidade de vida pós-hospitalar, com pouco mais de 21%, seguido pelo critério de eventos adversos, com 20%. Na sequência, observamos que a falta de informações sobre mortalidade e tempo de internação foram responsáveis por 17,33% e 16%, respectivamente, dos artigos eliminados. Além disso, 5,33% dos trabalhos foram considerados como resumos ou duplicatas de artigos previamente selecionados. Os parâmetros avaliados e utilizados como critério de exclusão dos estudos encontram-se disponibilizados no Quadro 9, onde é possível identificar a quantidade de artigos excluídos por característica avaliada.

Quadro 9 – Parâmetros utilizados para exclusão de artigos durante avaliação de texto completo.

Parâmetro avaliado	Quantidade (N)	(N/75) (%)
Texto completo disponível / Protocolos com dados primários	35	46,67
Qualidade de vida após alta hospitalar	16	21,33
Eventos adversos relatados	15	20,00
Mortalidade como desfecho	13	17,33
Tempo de internação hospitalar	12	16,00
Oxigenação por membrana extracorpórea como intervenção	9	12,00
Ensaio clínico randomizado como estudo	5	6,67
Estratégia de ventilação invasiva e ou não invasiva em pacientes em tratamento durante a ECMO	5	6,67
Artigo repetido / duplicado	4	5,33
Ventilação mecânica invasiva ou não invasiva como tratamento convencional	3	4,00
População com idade superior ou igual a 12 anos	1	1,33
População com a síndrome da insuficiência respiratória aguda	1	1,33

Fonte: O autor.

É importante ressaltar que os critérios de exclusão utilizados podem se sobrepor, ou seja, um artigo pode ter sido excluído por um ou mais dos nove critérios apresentados. No APÊNDICE E, é possível visualizar uma lista com os artigos e as razões para cada exclusão. Concluindo a terceira etapa de triagem, dos 81 artigos submetidos à avaliação, 75 foram eliminados, restando apenas 6 (seis) estudos que foram selecionados para a extração dos dados de interesse.

## 4.2. Informações sobre os estudos selecionados

Os seis trabalhos selecionados para esta revisão sistemática conforme a metodologia adotada, são dos seguintes autores/ano: (BEIN et al., 2013; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021; MORRIS et al., 1994; PEEK et al., 2009; ZAPOL et al., 1979). Os títulos destes trabalhos estão apresentados no Quadro 10 e um resumo de cada estudo está disponível no APÊNDICE F. Cinco dos estudos encontrados foram conduzidos em várias unidades de saúde. A única exceção foi o estudo de Morris et al., (1994) realizado em um único centro médico nos Estados Unidos da América (EUA). No Quadro 10, também é possível observar a relação entre a pesquisa, o país de referência onde o ensaio clínico randomizado foi coordenado, bem como o quantitativo de centros de estudos que participaram de cada estudo.

Quadro 10 - Relação dos artigos elegíveis para este estudo com primeiro autor, ano de publicação, título do trabalho, país que coordenou o estudo e quantidade de centros.

Autor / Ano	Título	País	Tipo de Centro
ZAPOL et al., 1979	Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.	EUA	Multicêntrico (9 centros)
MORRIS et al., 1994	Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO <sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome.	EUA	Centro único
PEEK et al., 2009	Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.	Reino Unido	Multicêntrico (92 centros de tratamento convencional e 11 hospitais de referência)
BEIN et al., 2013	Lower tidal volume strategy ( $\approx$ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO <sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS.	Alemanha e Áustria	Multicêntrico (8 UTIs na Alemanha e 2 na Áustria)
COMBES et al., 2018b	Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.	França	Multicêntrico
MCNAMEE et al., 2021	Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure The REST Randomized Clinical Trial.	Reino Unido	Multicêntrico (51 UTIs no Reino Unido)

Fonte: O autor.

Considerando os seis estudos elegíveis, foram registrados um total de 1050 participantes com características de compatibilidade identificadas, sendo distribuídos 519 pacientes para o tratamento de intervenção e, 531 pacientes para o tratamento convencional, conforme processo de randomização de cada estudo. Foram observadas algumas características comuns

relacionadas à etiologia da SDRA nos estudos elegíveis. Por exemplo, a presença de pneumonia foi identificada em todos os estudos como um fator comum em pacientes com SDRA. Outro fator foi a embolia pulmonar presente nos pacientes dos estudos de Zapol et al. (1979) e Morris et al. (1994). A sepse apareceu nos estudos de Zapol et al. (1979), Combes et al. (2018b) e McNamee et al. (2021), e a aspiração aparece citada nos estudos de Bein et al. (2013) e McNamee et al. (2021).

Ocorrências de SDRA pós-traumático e de lesão por inalação foram identificadas no trabalho de Zapol et al. (1979), enquanto a presença de trauma foi destacada nos trabalhos de Morris et al. (1994), Peek et al. (2009) e Bein et al. (2013). A transfusão maciça e a contusão pulmonar foram relatadas pelos pacientes em Bein et al. (2013), enquanto a pancreatite foi identificada em Combes et al. (2018b) e McNamee et al. (2021). Além disso, a aspiração ou inalação de toxinas foi apontada em pacientes acompanhados no trabalho de McNamee et al. (2021). O Quadro 11 apresenta as principais características basais dos participantes dos estudos, como idade média, relação  $PaO_2/FiO_2$  e distribuição de homens entre os grupos de intervenção e tratamento convencional.

### 4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos

Após a busca, seleção e identificação dos estudos que compuseram este trabalho, a etapa seguinte avaliada foi referente ao risco de viés destes. Para isto foi utilizada a ferramenta disponibilizada pela Cochrane para avaliação de risco de viés em estudos clínicos randomizados. A ferramenta RoB-2 possibilita avaliar os cinco domínios que representam o risco de viés definidos pela Cochrane, que são: (1) risco de viés decorrente do processo de randomização; (2) risco de viés devido aos desvios das intervenções pretendidas/planejadas; (3) risco de viés devido aos dados perdidos dos desfechos; (4) risco de viés na mensuração do desfecho; e, (5) risco de viés na seleção do resultado reportado (HIGGINS et al., 2019; STERNE et al., 2019).

Na avaliação dos estudos, os pesquisadores DBS e CGLB emitiram seus julgamentos de forma independente, e eventuais divergências foram solucionadas por meio de uma reunião de consenso. Não foi necessária a intervenção de um terceiro revisor, uma vez que todas as dúvidas e discordâncias foram resolvidas. A Figura 10 apresenta a análise de cada um dos domínios do risco de viés encontrados nos estudos referenciados no Quadro 10, enquanto a Figura 11 mostra um resumo percentual de todos os estudos elegíveis em relação ao risco de viés atribuído. Observa-se que o risco de viés decorrente do processo de randomização foi considerado baixo em todos os estudos avaliados.

A alocação dos participantes foi realizada de diferentes formas nos estudos incluídos na revisão. Em um estudo, a randomização foi conduzida por uma central independente (PEEK et al., 2009), enquanto em outros dois estudos, a randomização foi feita por meio de uma tabela com números aleatórios, gerada pelo estatístico (BEIN et al., 2013; MCNAMEE et al., 2021). Em outro estudo, a alocação dos participantes foi assegurada por meio de um sistema de randomização centralizado, seguro e baseado na Web (COMBES et al., 2018b).

Quadro 11 - Número de participantes em cada estudo, por grupo/tipo de intervenção utilizada e com as principais etiologias da SDRA com suas respectivas características basais.

Autor / Ano	N	Intervenção	Etiologia SDRA	Homens (%)	Idade	Gravidade da SDRA (P/F)	V <sub>T</sub> (ml/Kg) PBW
ZAPOL et al., 1979	42 <sup>a</sup> 48 <sup>b</sup>	V-A ECMO	Pneumonia, Embolismo pulmonar, SDRA pós-traumático, outros (septicemia, lesão por inalação etc.)	NI	42 <sup>a c</sup> 42 <sup>b c</sup>	50/80 <sup>a g</sup> 50/80 <sup>b g</sup>	NI
MORRIS et al., 1994	21 <sup>a</sup> 19 <sup>b</sup>	V-V ECCO <sub>2</sub> -R + LFPPV	Pneumonia, Trauma, Embolia e outras	8 (38) <sup>a</sup> 9 (47) <sup>b</sup>	33 ± 3,1 <sup>a d</sup> 38 ± 3,3 <sup>b d</sup>	62,6 ± 4,2 <sup>a d</sup> 63,8 ± 3,8 <sup>b d</sup>	8,9 ± 0,6 <sup>a d</sup> 10,2 ± 0,6 <sup>b d</sup>
PEEK et al., 2009	90 <sup>a</sup> 90 <sup>b</sup>	V-V ECMO	Pneumonia, trauma (incluindo cirurgia < 24 horas), outras SDRA	51 (57) <sup>a</sup> 53 (59) <sup>b</sup>	39,9 (13,4) <sup>a e</sup> 40,4 (13,4) <sup>b e</sup>	75,9 (29,5) <sup>a e</sup> 75,0 (35,7) <sup>b e</sup>	NI
BEIN et al., 2013	40 <sup>a</sup> 39 <sup>b</sup>	A-V ECCO <sub>2</sub> -R	Sepse, transfusão maciça, trauma, pneumonia, aspiração, contusão pulmonar, inalação	38 (95) <sup>a</sup> 30 (77) <sup>b</sup>	49,8 ± 12,0 <sup>a e</sup> 48,7 ± 17,0 <sup>b e</sup>	152 ± 37,0 <sup>a e</sup> 168 ± 37,0 <sup>b e</sup>	5,9 ± 1,2 <sup>a e</sup> 6,0 ± 0,6 <sup>b e</sup>
COMBES et al., 2018b	124 <sup>a</sup> 125 <sup>b</sup>	V-V ECMO	Pneumonia, sepse grave ou choque séptico, pancreatite e outros	87 (70) <sup>a</sup> 90 (72) <sup>b</sup>	51,9 ± 14,2 <sup>a e</sup> 54,4 ± 12,7 <sup>b e</sup>	73 ± 30,0 <sup>a e</sup> 72 ± 24,0 <sup>b e</sup>	6,0 ± 1,3 <sup>a e</sup> 6,1 ± 0,9 <sup>b e</sup>
MCNAMEE et al., 2021	202 <sup>a</sup> 210 <sup>b</sup>	V-V ECCO <sub>2</sub> -R	Pneumonia, sepse, aspiração gástrica, pancreatite, trauma torácico, fumante/inalação de toxina, outros	138 (68) <sup>a</sup> 131 (62) <sup>b</sup>	60,2 (50,6–69,0) <sup>a f</sup> 61,8 (50,2–69,7) <sup>b f</sup>	181,1 (96,0–134,3) <sup>a f</sup> 115,5 (93,8–132,8) <sup>b f</sup>	6,3(5,8-7,0) <sup>a f</sup> 6,4(5,8-7,1) <sup>b f</sup>

Em que: N = número de participantes; NI = Não identificado; PBW = peso corporal previsto; P/F = PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; VT = Volume corrente; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; V-A ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea veno-arterial; V-V ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa; A-V ECCO<sub>2</sub>-R: remoção de dióxido de carbono da membrana extracorpórea arteriovenosa; V-V ECCO<sub>2</sub>-R: remoção de dióxido de carbono da membrana extracorpórea veno-venoso; LFPPV: Ventilação por pressão positiva de baixa frequência.

<sup>a</sup> Grupo de intervenção (ECMO);

<sup>b</sup> Grupo de tratamento convencional (ventilação mecânica);

<sup>c</sup> Média;

<sup>d</sup> Média ± SEM;

<sup>e</sup> Média ± SD;

<sup>f</sup> Interquartil;

<sup>g</sup> P/F de 50 reflete critérios para aplicação antecipada e P/F de 80 reflete critérios para aplicação tardia.

Fonte: O autor.



A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e atribuídos às intervenções, visto que estes estavam sedados no início do processo de avaliação dos estudos. Desta forma as equipes médicas procuravam por parentes mais próximos para orientar e conseguir a permissão de realização do tratamento, informando neste momento as intenções propostas. Ao longo do tratamento, quando o paciente acordava era apresentado a ele questões referentes ao tratamento em andamento e, deste modo, solicitado consentimento ao paciente para que a equipe continuasse com o tratamento (BEIN et al., 2013; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021; MORRIS et al., 1994; PEEK et al., 2009; ZAPOL et al., 1979).

Para a análise sobre o risco de viés devido aos desvios das intervenções pretendidas ou planejadas, observou-se a opção pela intenção de tratar, e não por protocolo. Seguindo nessa linha, os resultados das avaliações dos trabalhos de Morris et al. (1994) e McNamee et al. (2021) apresentaram um baixo risco de viés. Contudo, os trabalhos de Bein et al. (2013), Combes et al. (2018b), Peek et al. (2009) e Zapol et al. (1979) apresentaram a indicação de “alguma preocupação”. Esses artigos que apresentaram como resultado “algumas preocupações” não deixaram claro informações referentes aos pacientes, como por exemplo, se estavam cientes do tratamento recebido durante a realização da intervenção (ZAPOL et al., 1979), ou mesmo, se os cuidadores ou as pessoas que realizavam as intervenções estavam cientes ou não do tratamento fornecido (BEIN et al., 2013; COMBES et al., 2018b; PEEK et al., 2009).

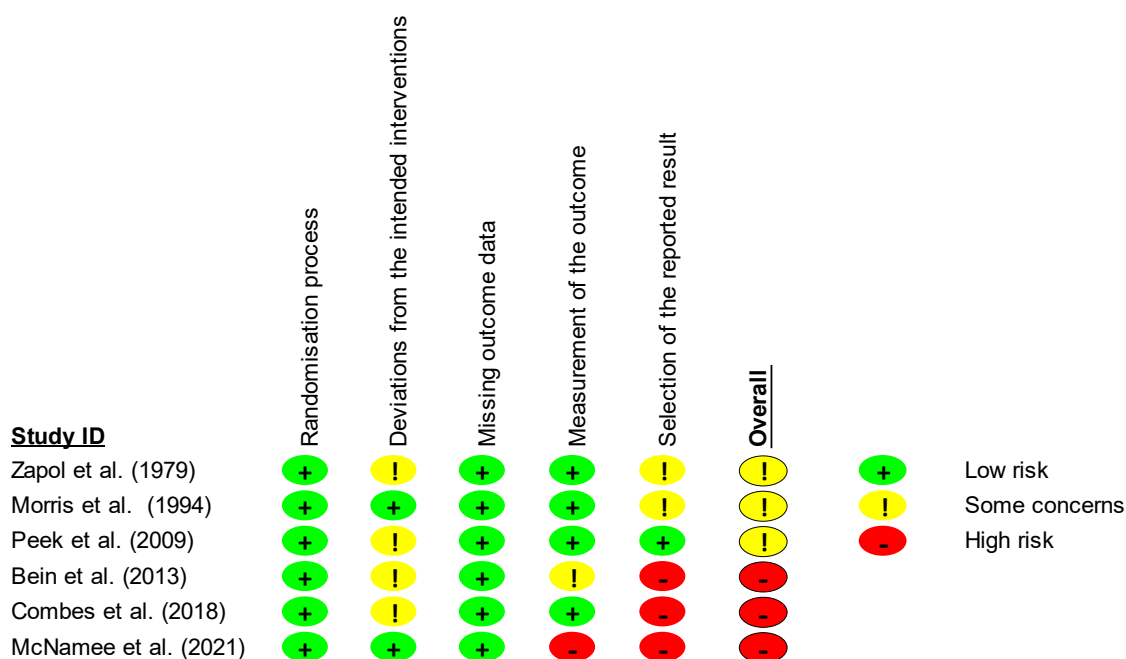


Figura 10 - Resumo do risco de viés: revisão do julgamento dos autores sobre cada item do risco de viés de cada estudo.

Em que: (1) *Randomisation process* = Processo de randomização; (2) *Deviations from the intended intervention* = Desvios das intervenções pretendidas/planejadas; (3) *Missing outcome data* = Dados perdidos dos desfechos; (4) *Measurement of the outcome* = Mensuração do desfecho; (5) *Selection of the reported result* = Seleção do resultado reportado; *Overall bias* = Risco geral; *Low risk* = Baixo risco; *Some concerns* = Algumas preocupações; *High risk* = alto risco. Fonte: O autor.

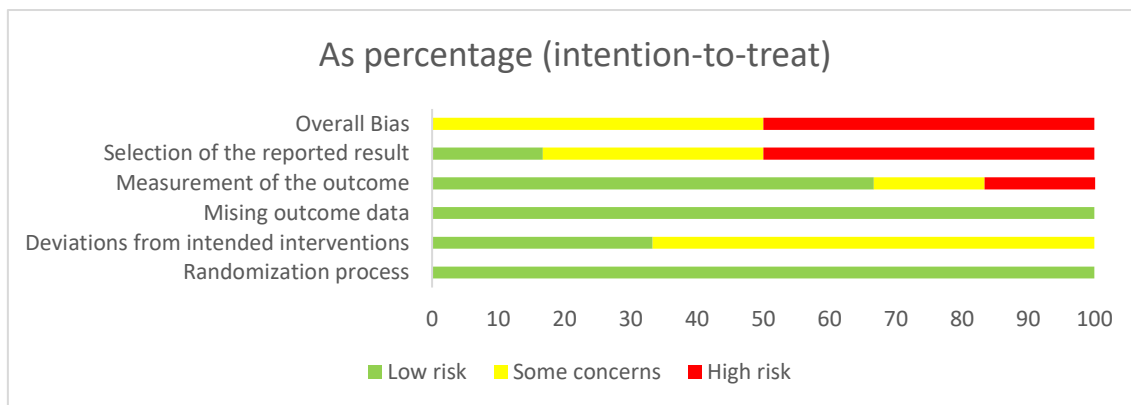


Figura 11 - Risco de viés gráfico: revisar os julgamentos dos autores em percentuais de todos os estudos elegíveis para este trabalho.

Em que: (1) *Randomisation process* = Processo de randomização; (2) *Deviations from the intended intervention* = Desvios das intervenções pretendidas/planejadas; (3) *Missing outcome data* = Dados perdidos dos desfechos; (4) *Measurement of the outcome* = Mensuração do desfecho; (5) *Selection of the reported result* = Seleção do resultado reportado; *Overall bias* = Risco geral; *Low risk* = Baixo risco; *Some concerns* = Algumas preocupações; *High risk* = alto risco. Fonte: O autor.

Outro ponto relevante avaliado foi a possibilidade de desvio no tratamento em decorrência do contexto em que ele era realizado. No caso de Zapol et al. (1979) foi informado que os hospitais utilizaram de um protocolo padronizado para atendimento aos pacientes, mas não possui referência de um controle centralizado desses protocolos. Já no trabalho de Combes et al. (2018b) o crossover poderia ser uma fonte de influência do resultado avaliado, mas essa informação também não foi avaliada pelos autores. O trabalho de Bein et al. (2013) não possui informação sobre esta questão. Também não foram encontradas informações que justificassem uma análise apropriada do efeito atribuído a intervenção em Combes et al. (2018b) e Zapol et al. (1979). Mas, nem por isso, foi considerado que essa falta de informação trouxesse um impacto na análise dos participantes do grupo.

Para todos os estudos considerados, o domínio de risco de viés relacionado à perda de dados dos desfechos foi classificado como baixo risco. Além disso, mesmo nos estudos que apresentaram tratamento em crossover entre os grupos, não foram relatadas perdas de informações relacionadas aos desfechos em nenhum dos trabalhos (BEIN et al., 2013; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021; MORRIS et al., 1994; PEEK et al., 2009; ZAPOL et al., 1979).

Considerando o risco de viés na mensuração do desfecho, foi observado em 4 artigos uma classificação de risco de viés baixo (COMBES et al., 2018b; MORRIS et al., 1994; PEEK et al., 2009; ZAPOL et al., 1979), sendo que um deles apresentou risco de viés com alguma preocupação (BEIN et al., 2013) e outro apresentou alto risco de viés (MCNAMEE et al., 2021). Em Bein et al. (2013) não foi observado relato sobre os avaliadores dos resultados estarem ou não cientes da intervenção recebida pelo paciente, bem como, não foi observado relato sobre uma possível influência na avaliação da intervenção recebida. Já no trabalho de McNamee et al. (2021) pode ter ocorrido alguma influência nos resultados, visto que os autores do trabalho divulgaram vídeos com os protocolos a serem utilizados previamente ao início do estudo. Nesse

sentido foi considerada uma experiência teórica boa para a execução dos protocolos, contudo, eventualmente, sem a real experiência prática para a aplicação do protocolo previamente determinado, o que poderia causar impacto nos desfechos obtidos.

Finalmente, em relação a avaliação do domínio de risco de viés sobre a seleção do resultado reportado, apenas o artigo de Peek et al. (2009) foi considerado de baixo risco de viés. Os trabalhos de Morris et al. (1994) e Zapol et al. (1979) proporcionaram como resultado algumas preocupações, pois alegam que o padrão de tratamento em ventilação mecânica, podem ter diferido entre os centros, apesar de terem um protocolo definido.

Quanto aos trabalhos de Bein et al. (2013), Combes et al. (2018b) e McNamee et al. (2021) apresentaram alto risco de viés para este domínio (risco de viés sobre a seleção do resultado reportado). Em comum, estes três últimos trabalhos apresentaram uma análise *post hoc* dos dados, ou seja, pode ter ocorrido alteração dos valores originalmente encontrados, não dando a certeza do desfecho final ser realmente isento de intervenção na avaliação. Visto que a utilização de análises *post hoc* pode aumentar o risco de viés na mensuração do desfecho em um estudo incluído em uma revisão sistemática com metanálise. Isso ocorre porque as análises *post hoc* podem levar a uma maior probabilidade de erro do tipo I (falso positivo) ou de erro do tipo II (falso negativo), que podem afetar os resultados da pesquisa (DARSKI et al., 2020).

#### 4.4 Avaliação dos desfechos

Os dados coletados nos artigos sobre mortalidade em 30, 60, 90 e 180 dias a partir da randomização foram tratados como dados dicotômicos. Optou-se por utilizar um modelo de efeito fixo, uma vez que os estudos incluídos apresentaram similaridade em relação à população, intervenções e desfechos, permitindo a combinação dos resultados. O objetivo da metanálise era gerar uma estimativa de efeito comum para a população em questão, sem generalização para outras populações. Para isso, utilizou-se o método estatístico de PETO (*odds ratio*), independentemente do tamanho do efeito e da similaridade das amostras nos grupos de tratamento (BRASIL, 2012).

##### 4.4.1 Mortalidade

Seguindo esta orientação, o Quadro 12 e a Figura 12 apresentam dados de mortalidade dos seis artigos elegíveis neste trabalho, bem como, o gráfico floresta referente ao desfecho mortalidade. O Quadro 12 apresenta a evolução da mortalidade em cada um dos estudos ao longo dos períodos de 30, 60, 90 e 180 dias, conforme disponibilizados nos estudos selecionados.

Os dados finais referente a mortalidade em cada estudo foram avaliados em uma única análise, ou seja, foram considerados os dados de maior tempo, de cada estudo, na análise de 180 dias. Assim, conforme apresentado na Figura 12, todos os artigos apresentaram intervalos de confiança que cruzaram a linha de efeito nulo, incluindo o diamante. Além disso, os estudos

com menor número de participantes apresentaram intervalos de confiança mais amplos. A heterogeneidade encontrada entre os estudos foi baixa, indicada pelo valor de  $I^2$  igual a 0% e com p-valor maior que 0,10.

Quadro 12 - Mortalidade relatada em 30, 60, 90 e 180 dias.

Autor	Dias / Tipo de Intervenção	30*	60*	90*	180*
(ZAPOL et al., 1979)	ECMO	34/42 (81)	-	38/42 (90)	38/42 (90)
	VM	41/48 (85)	-	44/48 (92)	44/48 (92)
(MORRIS et al., 1994)	ECCO2-R	14/21 (67)	-	-	-
	VM	11/19 (58)	-	-	-
(PEEK et al., 2009)	ECMO	-	-	-	33/90 (37)
	VM	-	-	-	45/90 (50)
(BEIN et al., 2013)	ECCO2-R	-	7/40 (18)	-	-
	VM	-	6/39 (15)	-	-
(COMBES et al., 2018b)	ECMO	32/124 (26)	44/124 (35)	46/124 (37)	-
	VM	46/125 (37)	57/125 (46)	59/125 (47)	-
(MCNAMEE et al., 2021)	ECCO2-R	76/200 (38)	-	83/200 (42)	-
	VM	4/207 (36)	-	81/205 (40)	-

Em que: \*Os dados apresentados no formato número de mortos/número total de participantes (%). Fonte: O autor.

A Figura 12, portanto, apresenta os dados de mortalidade de 180 dias a partir do momento da randomização, para todos os estudos. Os dados encontrados apresentam uma razão de chances (*ODDS Ratio* - OR) de 0,85 com um intervalo de confiança (IC) de 95%, variando entre 0,66 e 1,10. Contudo, nem todos os trabalhos apresentaram a condição de 180 dias de mortalidade como desfecho primário e, nem mesmo como desfecho secundário (Quadro 12). Portanto, a seguir serão apresentadas avaliações dos subgrupos de mortalidade, considerando tempos específicos de estudo de 30, 60, 90 e 180 dias, conforme encontrados em cada artigo incluído neste estudo. O objetivo é identificar se há alguma diferença significativa na mortalidade entre esses subgrupos.

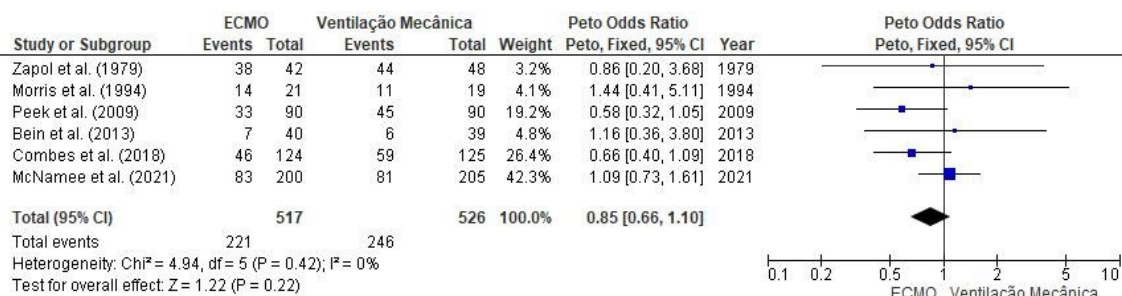


Figura 12 - Mortalidade com todos os artigos elegíveis para este estudo (considerado 180 dias). Fonte: O autor.

#### 4.4.1.1 Mortalidade com 30 dias

Em relação aos desfechos primários, iniciamos a análise pela mortalidade em 30 dias. O único estudo que apresentou esse dado de forma direta foi o de Morris et al. (1994). O estudo de McNamee et al, (2021) avaliou mortalidade em um período próximo aos 30 dias, porém o desfecho primário avaliado foi de 28 dias. Já no estudo de Zapol et al. (1979) e Combes et al. (2018b), foi possível deduzir a mortalidade em 30 dias por meio de um dos gráficos publicados. Com base nos dados coletados, construímos um gráfico de floresta para mortalidade em 30 dias, apresentado na Figura 13.

A Figura 13 apresenta o resultado da OR de 0,90 com um IC de 95% encontrado entre 0,66 e 1,21. Observa-se que todos os estudos apresentaram seus intervalos de confiança cruzando a linha vertical que representa o efeito nulo, indicando que não existe diferença significativa entre os grupos em relação a avaliação de mortalidade de 30 dias. É importante destacar que o tamanho do quadrado representando o estudo reflete o tamanho da amostra e que a linha do estudo reflete o tamanho do IC. Além disso, é interessante notar que o diamante, que representa um resultado da análise realizada, também cruza a linha vertical.

Com o objetivo de avaliar se o trabalho de McNamee et al. (2021) teve algum impacto no resultado apresentado, foi construído o gráfico exibido na Figura 14. O resultado indicou uma OR de 0,69 com IC de 95% entre 0,44 e 1,09. Note que os resultados permaneceram inalterados em relação à análise anterior (Figura 13), indicando que, mesmo sem este estudo, de McNamee et al. (2021), o diamante cruzaria a linha de efeito nulo.

Para identificar a existência de heterogeneidade entre os estudos analisados, é crucial realizar uma análise estatística. Observou-se que a heterogeneidade foi baixa para a mortalidade em 30 dias, com valores de  $p > 0,10$  e um valor de  $I^2$  calculado de 22% ao incluir o estudo de McNamee et al. (2021), como apresentado na Figura 13. Sem a inclusão deste estudo (Figura 14), o valor de  $I^2$  foi igual a 0% e o valor de  $p$  foi maior que 0,10, indicando, também, baixa heterogeneidade entre os estudos.

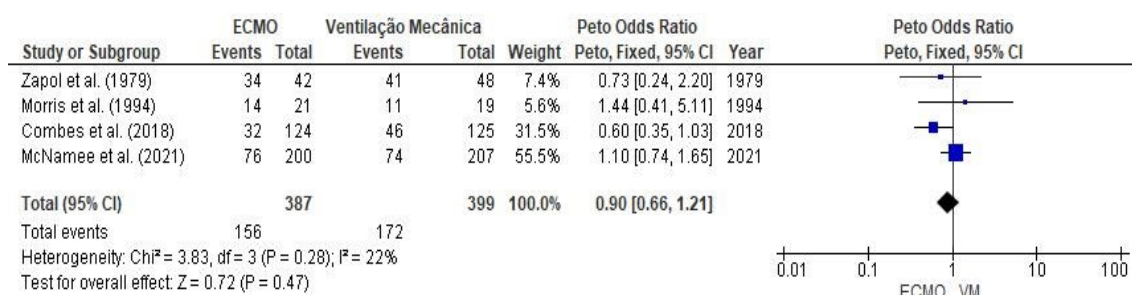


Figura 13 - Mortalidade com 30 dias, incluindo McNamee et al. (2021).  
Fonte: O autor.

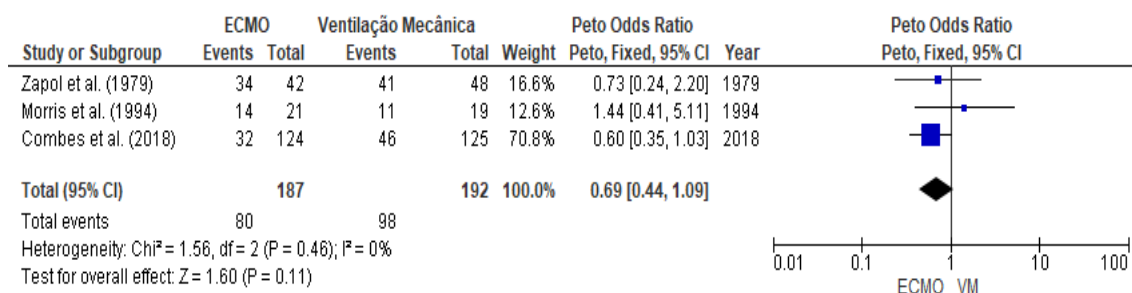


Figura 14 - Mortalidade com 30 dias, excluindo McNamee et al. (2021).  
Fonte: O autor.

#### 4.4.1.2 Mortalidade com 60 dias

Como demonstrado com o desfecho de mortalidade com 30 dias, a avaliação do desfecho de mortalidade para 60 dias, também não representou nenhuma significância estatística em relação à terapia com ECMO sobre a Ventilação Mecânica. O gráfico de floresta, apresentado na Figura 15, demonstra que todos os estudos cruzaram a linha de efeito nulo pelo intervalo de confiança, demonstrando desfechos semelhantes pelos dois grupos (intervenção e convencional), inclusive pelo objeto diamante. Nesta análise foi encontrada uma OR de 0,78 com IC de 95% ficando assim entre 0,50 e 1,21.

Também foi observado uma baixa heterogeneidade entre os estudos considerando I<sup>2</sup> igual a 0% e p > 0,10. Dois trabalhos deste estudo atendem de forma direta ao desfecho de mortalidade de 60 dias, sendo eles: Bein et al. (2013) e Combes et al. (2018b). O trabalho de Morris et al. (1994) não tem a mortalidade de 60 dias como sendo um de seus desfechos principais, contudo, o dado pode ser extraído dos relatos apresentados no artigo e, assim, foi incluído na avaliação apresentada na Figura 15.

Para verificar se o trabalho de Morris et al. (1994) poderia alterar o resultado da análise do desfecho mortalidade com 60 dias, foi realizada uma outra avaliação, desconsiderando seu estudo. Na Figura 16 pode ser observado que não ocorreu alteração em relação a linha de efeito nulo. Observado também no cálculo da OR encontrada de 0,72 com IC de 95% ficando entre 0,45 e 1,14. Ainda em relação às Figuras 15 e 16, é possível observar que a heterogeneidade é baixa, com I<sup>2</sup> igual a 0% e p > 0,10, para ambas as análises.

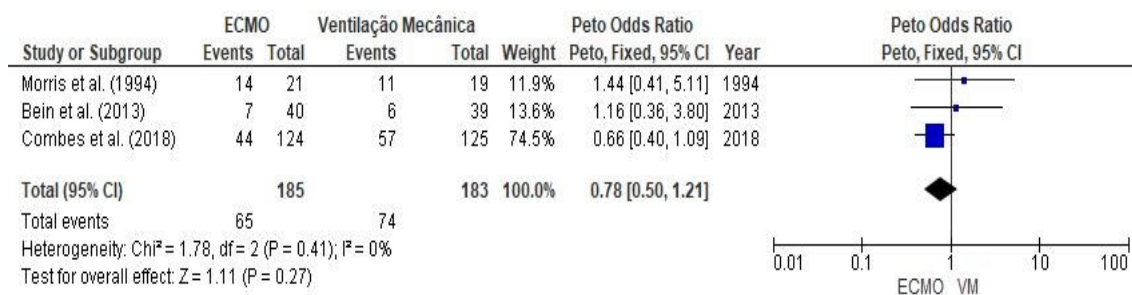


Figura 15 - Mortalidade com 60 dias.  
Fonte: O autor.

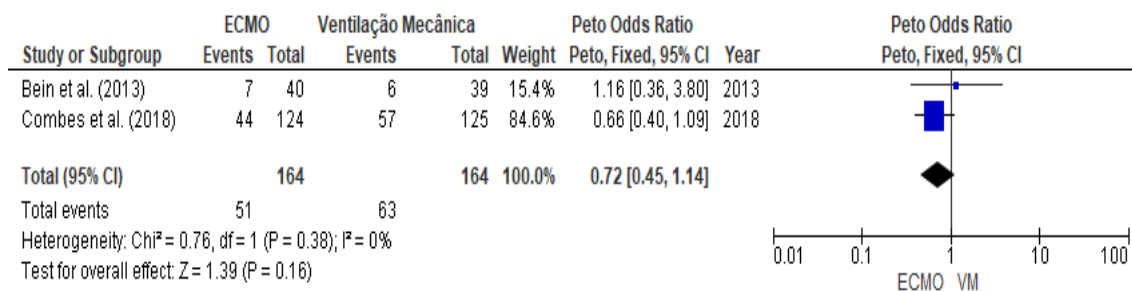


Figura 16 - Mortalidade com 60 dias, excluindo Morris et al. (1994).  
Fonte: O autor.

#### 4.4.1.3 Mortalidade com 90 dias

O desfecho de mortalidade de 90 dias foi apresentado nos trabalhos de Combes et al. (2018b) e McNamee et al. (2021) como desfecho primário. Assim, como nos estudos de mortalidade de 30 e 60 dias, este desfecho também apresentou o cruzamento da linha de efeito nulo por todos os estudos incluídos (Figura 17). Neste contexto, a terapia com ECMO não foi significativamente diferente da convencional apresentando uma OR de 0,90 com IC de 95% dentro do intervalor de 0,66 e 1,23. Contudo, para este desfecho foi encontrada uma heterogeneidade substancial com I<sup>2</sup> igual a 57%.

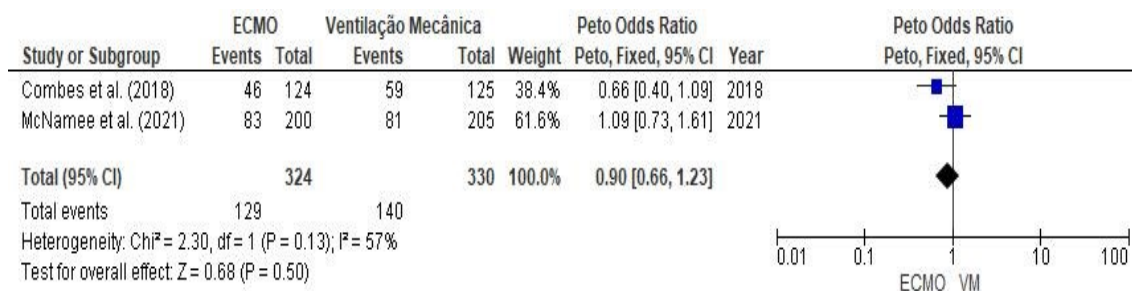


Figura 17 - Mortalidade com 90 dias.  
Fonte: O autor.

Uma outra análise realizada para o desfecho de mortalidade com 90 dias, foi mediante a inclusão do estudo de Zapol et al. (1979), visto que, apesar das mortes terem ocorrido, principalmente, no primeiro mês, o tempo de avaliação dos pacientes foi até os 180 dias neste estudo. No entanto, mesmo com a inclusão deste estudo, não ocorreu mudança na relação entre os grupos. Veja pelos intervalos de confiança dos estudos que cruzam a linha vertical de nulidade, inclusive pelo diamante. Nesta análise, a OR encontrada foi de 0,90 com IC de 95% variando entre 0,66 e 1,21. A diferença observada com a inclusão deste estudo na análise de mortalidade com 90 dias foi uma redução na heterogeneidade (I<sup>2</sup>) reduzindo de 57% para 13%, com p > 0,10, como apresentado na Figura 18.

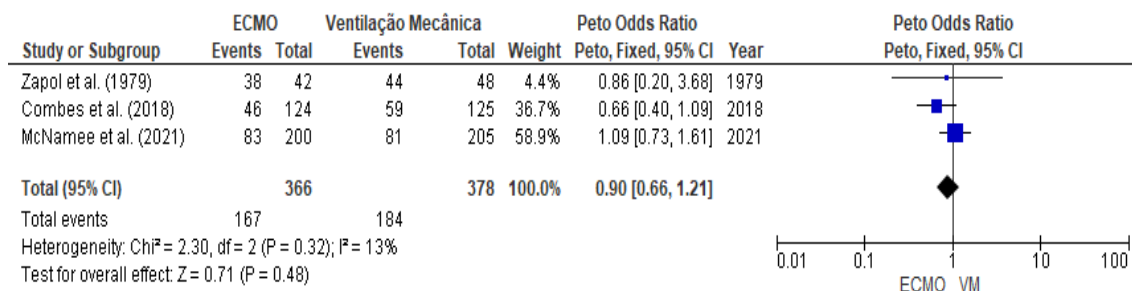


Figura 18 - Mortalidade com 90 dias, incluído estudo de Zapol et al. (1979).  
Fonte: O autor.

#### 4.4.1.4 Mortalidade com 180 dias

Em relação ao desfecho de 180 dias, apenas dois artigos apresentaram esses dados como desfecho primário Zapol et al. (1979) e Peek et al. (2009). Mas, assim como ocorreu com os índices anteriores, também não foi observado vantagem em se utilizar a terapia com ECMO em relação à terapia convencional. Este dado pode ser observado na análise da OR igual a 0,62 com IC de 95% dentro do intervalo de 0,36 a 1,06. Como apresentado na Figura 19, os intervalos de confiança cruzaram a linha de nulidade, assim como o objeto diamante. Outra característica observada nesta análise, refere-se ao nível de heterogeneidade que foi baixo, com I<sup>2</sup> igual a 0% e, p > 0,05.

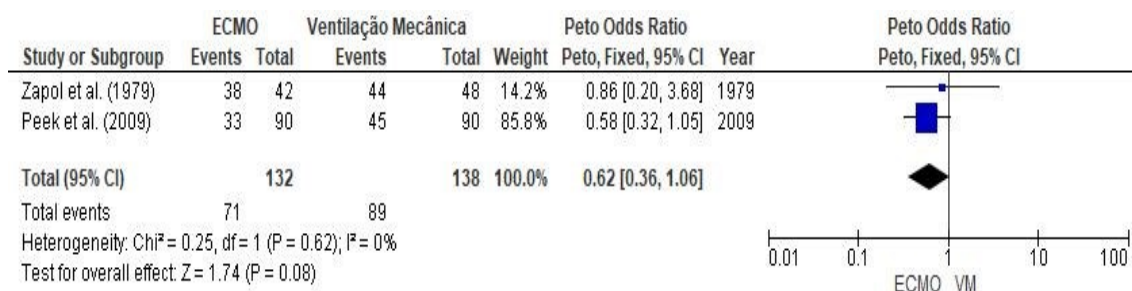


Figura 19 - Mortalidade com 180 dias.  
Fonte: O autor.

#### 4.4.2 Tempo de internação

Neste estudo, também foi analisado o tempo total de internação dos pacientes e o tempo de internação em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) como desfechos. Os dados coletados foram classificados como variáveis contínuas e, para a análise estatística, utilizou-se o método do inverso da variância. Além disso, devido à alta heterogeneidade encontrada entre os estudos, empregou-se um modelo de análise de efeito randômico (BRASIL, 2012). Outro aspecto importante considerado foi o efeito de medida, que foi calculado pela diferença da média padronizada, uma vez que as medidas de médias eram diferentes entre os estudos.

Na maioria das vezes, quando se comparam dois ou mais grupos, o erro padrão da média (SEM, do inglês *Standard Error of the Mean*) é mais relevante do que o desvio padrão (SD, do



inglês *Standard Deviation*) porque pode ser utilizado para determinar se duas amostras, provavelmente, vieram de populações com duas médias diferentes (CARLIN; DOYLE, 2000). No entanto, para o desfecho de internação, os dados foram encontrados em três formatos diferentes: média  $\pm$  SEM (MORRIS et al., 1994); média  $\pm$  SD (BEIN et al., 2013); e, interquartil (IQR) (COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021; PEEK et al., 2009). Dessa forma, optou-se por utilizar a média  $\pm$  SD para garantir a comparabilidade dos resultados conforme sistema RevMan.

Nenhum dos trabalhos analisados apresentou diferenças significativas entre os tempos de internação gerais e em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs), conforme evidenciado pelos valores de p sempre maiores que 0,10. É importante ressaltar que a estatística de p não foi encontrada em Peek et al. (2009) e nem em Combes et al. (2018b), como apresentado no Quadro 13. Além disso, vale destacar que o trabalho de Zapol et al. (1979) não forneceu informações sobre os tempos de internação.

Para auxiliar no tratamento dos dados obtidos, foi realizada a conversão das médias para um mesmo padrão, média  $\pm$  SD, que é utilizado pelo sistema RevMan da Cochrane. Assim, a média fornecida como SEM, foi convertida para SD, conforme Equação 6 (CARLIN; DOYLE, 2000). Já os dados apresentados no formato mediana mais IQR foram convertidos para média  $\pm$  SD. Essa conversão se deu realizando a seguinte consideração: como não foi encontrado indícios de que a distribuição global não desvia relativamente da distribuição normal, ponderou-se que a mediana seja igual a média e, que a faixa de valores IQR, fosse dividida por 1,35 para se obter o SD (Equação 7). O valor de 1.35 é uma constante empírica que é usada como uma estimativa do desvio padrão para distribuições normais. No entanto, é importante lembrar que essa conversão pode ser imprecisa, especialmente se a distribuição dos dados não for normal (WAN et al., 2014).

O gráfico de floresta referente ao tempo de internação geral é apresentado na Figura 20. Os estudos de Peek et al. (2009) e Combes et al. (2018b) sugerem uma tendência de redução no tempo de internação entre pacientes submetidos ao tratamento convencional por ventilação mecânica. No entanto, nos demais estudos incluídos na análise (BEIN et al., 2013; MCNAMEE et al., 2021; MORRIS et al., 1994), o intervalo de confiança cruzou a linha de efeito nulo, indicando resultados inconclusivos.

$$SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}} \quad (\text{Equação 6 - Erro padrão da média})$$

$$SD = \frac{IQR}{1,35} \quad (\text{Equação 7 – Interquartil em Desvio padrão})$$

Quadro 13 - Informações referentes aos tempos de internação geral e em UTIs conforme encontradas nos artigos.

Autor/Ano	Tempo de internação Hospitalar			Tempo de internação em UTI		
	ECMO	VM	Diferença Média (p Valor)	ECMO	VM	Diferença Média (p Valor)
MORRIS (1994) Média (±SEM)	26,9 (± 4,9) (n=21)	28,8 (± 5,7) (n=19)	1,9 (p = 0,79)	23,8 (± 4,0) (n=21)	24,2 (± 4,4) (n=19)	0,4 (p = 0,92)
PEEK (2009) IQR	35,0 (15,6 – 74,0)	17,0 (4,8 – 45,3)	18,0	24,0 (13,0 – 40,5)	13,0 (11,0 – 16,0)	11,0
BEIN (2013) Média (± SD)	46,7 (± 33,0)	35,1 (± 17,0)	11,6 (p = 0,113)	31,3 (± 23,0)	22,9 (± 11,0)	8,4 (p = 0,144)
COMBES (2018b) IQR	36,0 (19,0 – 48,0)	18,0 (5,0 – 43,0)	18,0	23,0 (13,0 – 34,0)	18,0 (8,0 – 33,0)	5,0
MCNAMEE (2021) IQR	22 (8 – 39) [n=193]	18 (9 – 35) [n=201]	4 (p = 0,65)	14 (7 – 26) [n=202]	13 (7 – 22) [n=210]	1 (p = 0,67)

Em que: Média ± SEM (MORRIS et al., 1994); Média ± SD (BEIN et al., 2013); Interquartil (IQR) (COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021; PEEK et al., 2009). SEM: erro padrão da média; SD: desvio padrão. Fonte: O autor.

Observando a Figura 20, é possível notar que o diamante favoreceu o tratamento convencional, sugerindo que os pacientes submetidos a esse tipo de terapia tiveram um tempo de internação hospitalar menor do que aqueles tratados com ECMO. A diferença na média padronizada foi de 0,39 (IC95%: 0,13 - 0,65), e a heterogeneidade observada foi significativa, com um valor de I<sup>2</sup> igual a 69% e p < 0,05, o que sugere uma grande variação entre os estudos. Dessa forma, é necessário realizar avaliações mais precisas para uma conclusão mais segura.

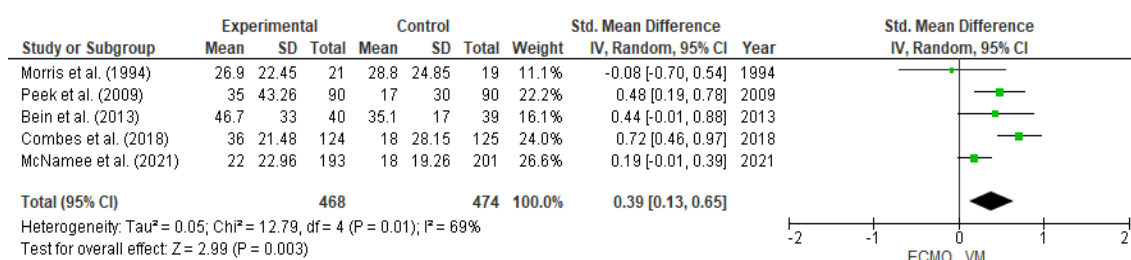


Figura 20 - Tempo de internação hospitalar.  
 Fonte: O autor.

A Figura 21 apresenta os dados estatísticos e o gráfico floresta da análise do tempo de internação em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs). Neste desfecho, a diferença de média padronizada foi de 0,33 (IC 95%: 0,05 – 0,60), apresentando uma heterogeneidade substancial com I<sup>2</sup> igual a 73% e p < 0,05. Entre os dados apresentados, apenas os trabalhos de Morris et al. (1994) e McNamee et al. (2021) cruzaram a linha do efeito nulo, enquanto os trabalhos de Peek et al. (2009), Bein et al. (2013) e Combes et al. (2018b) não cruzaram essa linha. Como resultado, a figura do diamante também não cruzou a linha do efeito nulo.

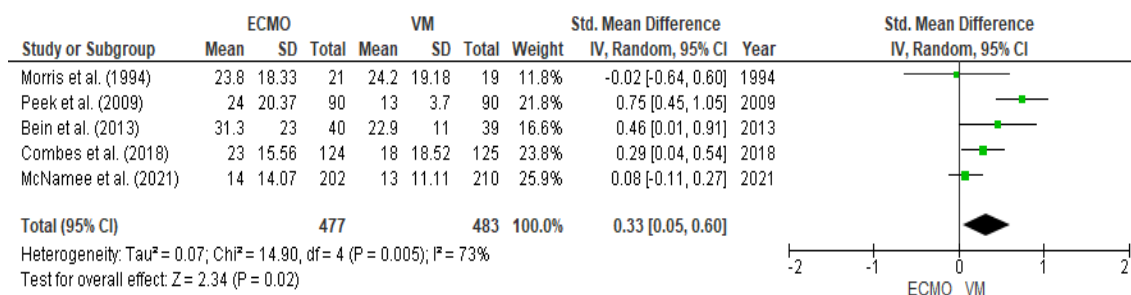


Figura 21 - Tempo de internação em UTI.  
Fonte: O autor.

## 4.5 Avaliação da qualidade da evidência

### 4.5.1 Mortalidade

A avaliação da qualidade da evidência é uma etapa fundamental em uma revisão sistemática, e para isso, utilizamos o sistema GRADE. Neste estudo, avaliamos os desfechos de mortalidade em 30, 60, 90 e 180 dias. Diferentemente da avaliação do risco de viés, que foi realizada para cada estudo elegível, a qualidade da evidência foi analisada por desfecho avaliado, podendo apresentar avaliações distintas em decorrência das diferenças nos estudos.

Os resultados das análises referentes aos desfechos de mortalidade estão apresentados no Quadro 14. É possível observar que a classificação da mortalidade em 30 e 90 dias foi considerada como muito baixa, devido a dois aspectos principais: o risco de viés categorizado como muito sério e a avaliação da imprecisão, classificada como séria. Uma das formas de avaliar a imprecisão é por meio da amplitude do intervalo de confiança de 95%.

Já para a avaliação da mortalidade em 60 dias, observou-se uma qualidade de evidência baixa, em razão do risco de viés e da imprecisão, classificada como séria. A mortalidade em 180 dias obteve uma classificação moderada, devido ao domínio de imprecisão, que foi classificada como séria.

### 4.5.2 Tempo de internação

A classificação da qualidade da evidência em relação ao tempo de internação foi avaliada como moderada, com um *downgrade* na classificação devido à inconsistência dos dados (conforme mostrado no Quadro 15). A avaliação da inconsistência se baseia na sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos e nos testes estatísticos referentes à heterogeneidade (I<sup>2</sup>). Ressaltando que o estudo de Zapol et al. (1979) não está incluso na análise.

## 4.6 Qualidade de Vida

No estudo de Zapol et al. (1979), oito pacientes sobreviveram e sete deles foram submetidos a avaliações da capacidade respiratória. Ficou relatado que todos estavam sem

qualquer limitação de suas atividades, seis meses após a alta hospitalar, apresentando função pulmonar próxima do normal.

Em contrapartida, Peek et al. (2009) utilizou o formulário EQ-5D (Euroqol - 5 dimensões) para avaliar a qualidade de vida dos pacientes seis meses após a randomização. O questionário avaliou aspectos como mobilidade, cuidados pessoais, desempenho em atividades usuais, dores e desconforto, ansiedade e depressão. No entanto, é importante destacar que 17 pacientes não responderam ao formulário EQ-5D.

Dos formulários respondidos e referentes ao grupo ECMO, obteve-se os seguintes resultados: de 57 pacientes vivos aos 6 meses, um teve seus dados perdidos e 26 apresentaram problemas de mobilidade; em relação aos cuidados pessoais, 16 tiveram alguma dificuldade e um teve seus dados perdidos; dos 52 pacientes sobreviventes, 31 apresentaram problemas com atividades usuais; 29 relataram dor e desconforto; e 29 apresentaram quadros de ansiedade e depressão (PEEK et al., 2009).

Já no grupo de tratamento convencional, de 40 pacientes sobreviventes aos 6 meses que preencheram o formulário, 21 relataram dificuldades com a mobilidade; de 39 pacientes avaliados, 13 apresentaram problemas com cuidados pessoais; dos 33 avaliados, 23 apresentaram dificuldades com atividades usuais; 20 relataram dor e desconforto; e 12 apresentaram ansiedade e depressão (PEEK et al., 2009). Esses dados estão apresentados no Quadro 16.

Outro formulário utilizado no estudo de Peek et al. (2009) foi o *Short Form Health Survey 36* (SF-36), instrumento de medida de qualidade de vida relacionado à saúde dos pacientes (Quadro 17). O questionário SF-36 é dividido em domínios, que avaliam a capacidade funcional, limitações por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Foram perdidos dois formulários no grupo ECMO e um no grupo de terapia tradicional. A única diferença significativa entre os grupos foi observada no aspecto físico, com pontuação média de 58,2 (desvio padrão de 4,8) para o grupo ECMO e 46,3 (desvio padrão de 6,5) para o grupo de tratamento convencional. Para as demais questões avaliadas, os dados dos dois grupos se sobrepõem (Quadro 17 e Figura 22).

Bein et al. (2013) conduziram o ensaio clínico NCT 00538928, que comparou os parâmetros de volume corrente em ventilação normal (12 ml/Kg) e protetora (6 ml/Kg) no tratamento de pacientes com SDRA. Eles não observaram diferença no tratamento dos pacientes. Este estudo pode ser usado para avaliar estratégias que reduzam ainda mais a ventilação protetora (3 ml/Kg) e possam melhorar a sobrevida dos pacientes com SDRA submetidos ao tratamento convencional e com ECMO.

No trabalho de Combes et al. (2018b), o protocolo e o plano de análise estatística apresentam o questionário SF-36 para aplicação, conforme descrito no anexo 3 de seu estudo. No entanto, o artigo principal e o suplemento não mencionam os resultados desse questionário ou se ele foi aplicado aos participantes da pesquisa. Já em relação ao trabalho de Morris et al. (1994), não há relato de resultados sobre a avaliação da qualidade de vida dos pacientes sobreviventes ao longo dos meses após o procedimento.

Quadro 14 - Qualidade da evidência em relação à mortalidade de 30, 60, 90 e 180 dias.

Avaliação da Qualidade da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ECMO	VM	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidade 30 dias**

4	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	156/387 (40.3%)	172/399 (43.1%)	<b>OR 0.91</b> (0.67 para 1.24)	<b>23 menos por 1.000</b> (de 94 menos para 53 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

**Mortalidade 60 dias**

3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	65/185 (35.1%)	74/183 (40.4%)	<b>OR 0.72</b> (0.45 para 1.14)	<b>76 menos por 1.000</b> (de 170 menos para 32 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	---------------	---------

Avaliação da Qualidade da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ECMO	VM	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

#### Mortalidade 90 dias

3	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	167/366 (45.6%)	184/378 (48.7%)	<b>OR 0.90</b> (0.66 para 1.23)	<b>26 menos por 1.000</b> (de 102 menos para 52 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

#### Mortalidade 180 dias

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	71/132 (53.8%)	89/138 (64.5%)	<b>OR 0.61</b> (0.35 para 1.06)	<b>119 menos por 1.000</b> (de 256 menos para 13 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	---	------------------	---------

Em que: **CI**: Intervalo de Confiança; **OR**: *Odds ratio*; a - Nos estudos Combes et al. (2018b) e McNamee et al, (2021) tiveram uma análise *post hoc* dos resultados. Isto pode inferir modificações nos resultados em relação ao protocolo inicial da pesquisa. b – O IC cruza a linha do efeito nulo. c - No estudo de Combes et al. (2018b) teve uma análise *post hoc* dos resultados. Isto poderia inferir modificações nos resultados em relação ao protocolo inicial da pesquisa. Fonte: O autor.

Quadro 15 - Qualidade da evidência em relação aos tempos de internação geral e em unidade de tratamento intensivo.

Avaliação da Qualidade da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ECMO	VM	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Internação Hospitalar</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	nenhum	468	474	-	MD 5.58 mais alto (2.47 mais alto para 8.69 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Internação UTI</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	nenhum	477	483	-	MD 4.52 mais alto (2.69 mais alto para 6.35 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Em que: CI: Intervalo de Confiança; MD: Diferença Média; a - Na avaliação do Gráfico de Floresta observa-se um  $p < 0,10$  e o  $I^2 > 50\%$  indicando uma heterogeneidade substancial entre os estudos. Fonte: O autor.

Quadro 16 - Comparação das respostas referentes ao formulário EQ-5D do trabalho de Peek et al. (2009).

EQ-5D	ECMO (n/N)	VM (n/N)
Mobilidade	26/56* (46)	21/40 (53)
Cuidados pessoais	15/57* (26)	13/39* (33)
Atividades usuais	31/52 (60)	23/33 (70)
Dor e desconforto	29/52 (56)	20/33 (61)
Ansiedade e depressão	29/52 (56)	12/33 (36)

Em que: \*Dados de um paciente foi perdido; n = número de participantes que responderam ao formulário aos 6 meses; N = número total de participantes; (%). Fonte: Extraído de Peek et al. (2009).

Quadro 17 - Comparação das respostas referentes ao formulário SF-36.

SF-36	ECMO (n=90)	VM (n=90)
Funcionamento físico (capacidade funcional)	64,5 (4,2)	60,0 (5,9)
Aspecto físico	58,2 (4,8)	46,3 (6,5)
Dor corporal	66,2 (4,2)	62,2 (5,0)
Saúde geral	54,1 (3,0)	49,3 (3,9)
Vitalidade	52,9 (3,3)	47,7 (4,1)
Funcionamento social	69,5 (3,9)	62,1 (5,7)
Papel emocional	72,6 (4,3)	71,4 (5,6)
Saúde mental	70,5 (3,0)	65,5 (3,7)
Dados perdidos*	2 (2%) *	1 (1%) *

Em que: Dados apresentados: média (desvio padrão); \*número total (%). Fonte: Extraído Peek et al. (2009).

McNamee et al. (2021) apresentam em seu protocolo de estudo o registro da análise da qualidade de vida (EQ-5D) seis meses e um ano após a alta hospitalar, disponíveis nos suplementos 1 e 2. No entanto, esses dados não foram encontrados no artigo principal e, nem nos demais suplementos publicados.

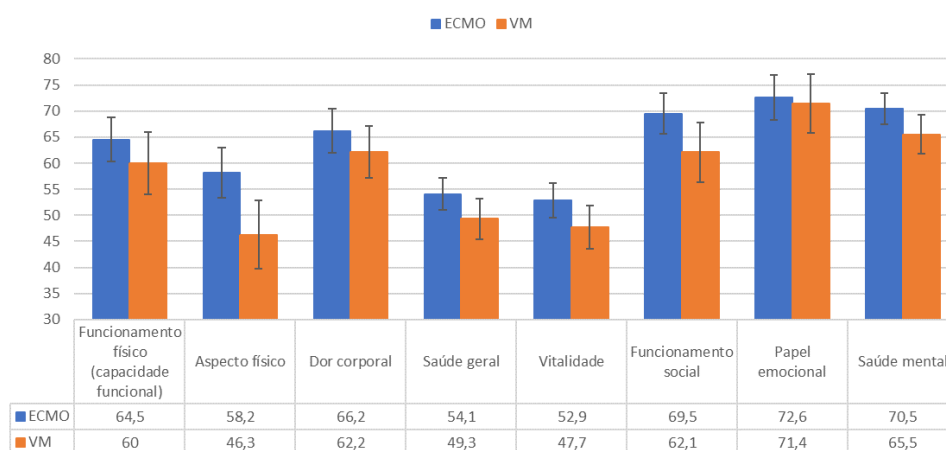


Figura 22 – Comparação entre as respostas do formulário SF-36 de Peek et al. (2009). Fonte: O autor.

## 4.7 Eventos adversos

Em todos os trabalhos foram encontradas informações referentes a ocorrência de eventos adversos. No Quadro 18 são apresentados alguns dos eventos adversos encontrados nos estudos. Em um dos estudos (ZAPOL et al., 1979) foi relatado uma similaridade no



quantitativo e no tipo de evento adverso relatado entre os grupos de intervenção e de tratamento convencional. Assim, segundo os autores, cerca de 45% dos pacientes tiveram incidência de pneumotórax e, aproximadamente, cerca de 20% apresentaram septicemia em ambos os grupos.

Quadro 18 – Principais eventos adversos relatados nos trabalhos.

	Principais eventos adversos relatados	ECMO	VM
	Pneumotórax	45%	45%
	Septicemia	20%	20%
(ZAPOL et al., 1979)	Redução das concentrações de plaquetas e glóbulos brancos no sangue	Sim	-
	Aumento das taxas médias diárias de infusão de sangue/plasma (1,0 a 2,5 mL/dia)	Sim	-
	Hemorragia no sistema nervoso	2 eventos	3 eventos
	Hemorragia exceto no sistema nervoso	Todos os 21 participantes	-
(MORRIS et al., 1994)	Sistema vascular periférico, isquemia nas extremidades	-	2 eventos
	Embolismo arterial	-	1 evento
	Trombose venosa	1 evento	2 eventos
	Coagulação do circuito	4 eventos	-
(PEEK et al., 2009)	Falha mecânica no suprimento de O <sub>2</sub> (Transporte)	1 evento	-
	Perfuração do vaso procedimento de canulação	1 evento	-
(BEIN et al., 2013)	Isquemia transitória do membro inferior	1 evento	-
	Desenvolvimento de um falso aneurisma	2 eventos	-
	Pneumotórax, pneumonia associada ao ventilador, hipotermia e sangramento maciço	Semelhante	Semelhante
(COMBES et al., 2018b)	Morte por canulação	1 evento	1 evento
	Acidente vascular cerebral hemorrágico	Semelhante	Semelhante
	Trombocitopenia grave (<20.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> )	27%	16%
	Eventos hemorrágicos	46%	28%
	Acidente vascular cerebral isquêmico	-	5%
	Hemólise intravascular	5%	-
	Hemorragias intracranianas	10 eventos	2 eventos
	Hemorragias (exceto intracranianas)	17 eventos	3 eventos
	Complicações por infecção	7 eventos	1 evento
(MCNAMEE et al., 2021)	Acidente vascular cerebral	1 evento	3 eventos
	Falha do dispositivo de ECMO	9 eventos	-
	Instalação da Cânula	8 eventos	-
	Trombocitopenia induzida pela heparina	7 eventos	-
	Hemólise	3 eventos	-

Fonte: Dados extraídos pelo Autor dos estudos selecionados.

Morris et al. (1994) relataram 34 eventos para o grupo de intervenção e 16 eventos para o grupo de tratamento convencional. Diversos eventos principais como: hemorragias no sistema nervoso, sendo 2 casos no grupo de ECMO e 3 casos no grupo de tratamento convencional; hemorragias (sem ser no sistema nervoso) ocorreram todas no grupo de intervenção e em todos os participantes (n = 21). Eventos relacionados ao sistema vascular periférico, como isquemia nas extremidades, foram identificados no grupo convencional, 2 casos, embolismo arterial com 1 caso, e trombose venosa com 2 casos. Já com o grupo de intervenção foi registrado 1 caso de trombose venosa. Não foi encontrado diferença estatística entre os dois grupos ( $p = 0,12$ ).

No estudo de Combes et al. (2018b), foi observado que as taxas de pneumotórax, pneumonia associada ao ventilador, hipotermia e sangramento maciço foram semelhantes entre os dois grupos. Embora 35 pacientes do grupo de tratamento convencional também tenham recebido ECMO, apenas um paciente desse grupo morreu em decorrência da canulação da ECMO, assim como um paciente do grupo de intervenção. A taxa de acidente vascular cerebral hemorrágico foi semelhante em ambos os grupos. No entanto, pacientes do grupo ECMO apresentaram taxas significativamente mais altas de trombocitopenia grave ( $< 20.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) do que aqueles do grupo controle (27% vs. 16%). Além disso, os eventos hemorrágicos que levaram à transfusão de concentrado de hemácias foram mais comuns no grupo ECMO (46% vs. 28%). É importante destacar que a proporção de acidente vascular cerebral isquêmico foi nula no grupo de intervenção, enquanto no grupo de tratamento convencional essa taxa foi de 5%.

McNamee et al. (2021) relataram ao todo 229 eventos adversos, sendo 168 no grupo de intervenção, acometendo 106 pacientes diferentes e, 61 no grupo de tratamento convencional, atingindo 61 pacientes diferentes. As hemorragias intracranianas foram responsáveis por 10 eventos em pacientes do grupo de ECMO e por 2 eventos no grupo controle. As hemorragias (excluindo a intracraniana) atingiram 17 pacientes no grupo ECMO e 3 pacientes no grupo controle. Complicações por infecção foram responsáveis por 7 eventos no grupo ECMO e 1 evento no grupo controle. Acidente vascular cerebral ocorreu em 3 pacientes do grupo controle e 1 paciente do grupo de ECMO.

#### 4.7.1 Eventos em decorrência do uso de ECMO

Em Zapol et al. (1979), o *bypass*, vinculado ao grupo submetido ao tratamento com ECMO, foi associado à redução das concentrações de plaquetas e glóbulos brancos no sangue e, ao aumento das taxas médias diárias de infusão de sangue/plasma, aproximadamente, 1,0 a 2,5 mL/dia. No trabalho de Morris et al. (1994), foram identificados 4 casos de coagulação do circuito em decorrência do uso de ECMO, representando 19%. Ainda foi relatado a ocorrência de evidência estatística ( $p = 0,00$ ) em relação a hemorragia não vinculada ao sistema nervoso central, que aconteceu com maior frequência no grupo de intervenção, sendo 21 casos contra nenhum do grupo de tratamento convencional. A transfusão de glóbulos vermelhos (RBCs) excedeu 0,8 L/d em 10 dos participantes do grupo de intervenção.

No estudo de Peek et al. (2009), foram relatados dois eventos adversos relacionados ao tratamento com ECMO. O primeiro ocorreu devido a uma falha mecânica no suprimento de oxigênio da ambulância durante o transporte do paciente para um centro de ECMO, o que resultou em sua morte (Quadro 19). O segundo evento foi uma perfuração do vaso durante o procedimento de canulação, que foi controlada, mas a equipe concluiu que poderia ter contribuído para a morte do paciente. Além disso, ocorreu outra morte durante o transporte de um paciente do grupo de ECMO, possivelmente devido a uma hemorragia pulmonar provocada

pela doença de base do paciente. No entanto, esse evento não foi considerado um evento adverso grave.

Quadro 19 – Eventos adversos relatados comuns aos grupos de intervenção.

Autores	Principais eventos adversos relatados
Zapol et al., 1979	leucopenia aumento das taxas médias diárias de infusão de sangue/plasma
Morris et al., 1994	4 eventos - coagulação do circuito em decorrência do uso de ECMO
Peek et al., 2009	1 evento – morte por falha mecânica no suprimento de oxigênio da ambulância durante o transporte do paciente para um centro de ECMO
Bein et al., 2013	1 evento - isquemia transitória do membro inferior
McNamee et al., 2021	9 eventos - falhas nos dispositivos utilizados (Sistema ECCO <sub>2</sub> -R) 7 eventos - trombocitopenia induzida pela heparina

Fonte: Dados extraídos pelo Autor dos estudos selecionados.

A incidência de evento adverso no trabalho de Bein et al. (2013) foi relacionada ao uso do ECMO e foram registrados apenas 3 casos. O primeiro, foi uma isquemia transitória do membro inferior de um paciente e, nos outros dois casos foram observados o desenvolvimento de um falso aneurisma, resultante da ação de canulação arterial. Contudo, estes eventos podem depender da duração e da intensidade do suporte ECMO, da presença de outras condições médicas subjacentes, entre outros fatores.

Combes et al. (2018b) apresentaram para o grupo de intervenção uma taxa de sangramento de 53%, e uma proporção de hematomas no local de inserção da cânula de 14%, além de uma porcentagem de hemólise intravascular que chegou a 5%. Já o estudo de McNamee et al, (2021), exibiram 9 eventos em decorrência de falhas nos dispositivos utilizados, 8 eventos de sangramento no local de instalação da cânula. Outros eventos foram trombocitopenia induzida pela heparina com 7 eventos e hemólise em 3 eventos.

Na Figura 23 pode ser visualizado um resumo dos principais eventos adversos, ou seja, aqueles mais comuns encontrados nos participantes dos grupos de intervenção. Assim, entre eles pode-se destacar a hemorragia (exceto sistema nervoso) relatados em 4 estudos (ZAPOL et al.,1979; MORRIS et al., 1994; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021); a trombocitopenia que pode ser causada pela heparina das cânulas, conforme relatado por McNamee et al, (2021), além da hemólise (MORRIS et al., 1994; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021) e dos problemas encontrados no momento da canulação (MORRIS et al., 1994; PEEK et al., 2009; BEIN et al., 2013; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021).

Zapol et al., 1979	Hemorragia Exceto S Nervoso	Trombocitopenia		
Morris et al., 1994	(21) Hemorragia Exceto S Nervoso	Trombocitopenia	(10) Hemólise	(4) Canulação
Peek et al., 2009				(1) Canulação
Bein et al., 2013				(2) Canulação
Combes et al., 2018b	(53%) Hemorragia Exceto S Nervoso	Trombocitopenia	(5%) Hemólise	(14%) Canulação
McNamee et al., 2021	Hemorragia Exceto S Nervoso	(7) Trombocitopenia	(3) Hemólise	(8) Canulação

Figura 23 – Principais eventos adversos encontrados específicos aos grupos de intervenção. Em que: Entre parênteses o percentual ou a quantidade de eventos em cada estudo. Fonte: O autor.

#### 4.8 Comparação em grupos específicos como H1N1, MERS, SARS-CoV e SARS-CoV-2

O objetivo proposto de analisar subgrupos em relação à terapia de pacientes com as viroses H1N1, MERS, SARS-CoV e SARS-CoV2 revelou-se inviável de ser concretizado devido à escassez de estudos elegíveis. Além disso, nos poucos estudos selecionados, nenhum tratamento de pacientes com SDRA proveniente dessas viroses foi observado. O quadro 11 demonstrou que a etiologia da SDRA nos estudos selecionados não teve nenhuma relação com os padrões de interesse para avaliação desses subgrupos. É importante ressaltar a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor o manejo da SDRA em pacientes com essas viroses específicas, a fim de melhorar os resultados clínicos e reduzir a mortalidade.

## CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO

Conforme apresentado nos resultados, há uma escassez de estudos clínicos randomizados controlados que avaliam o uso de terapias extracorpóreas em oxigenoterapia como complemento ao tratamento tradicional de ventilação mecânica em pacientes com SDRA. Mesmo não sendo aplicado filtro quanto ao idioma, e nem mesmo em relação ao tempo referente à publicação dos estudos, apenas 6 ensaios clínicos randomizados foram conduzidos com rigor metodológico e sistemático, visando a avaliação da eficácia e segurança dessa terapia em, aproximadamente, 50 anos de utilização de ECMO. Esse fato pode ser atribuído à ampla variedade de causas subjacentes ao quadro clínico de SDRA moderada e/ou severa ou mesmo ao custo de realização deste tipo de estudo.

Embora muitos estudos observacionais estejam disponíveis na literatura, a qualidade metodológica desses estudos é frequentemente inadequada, o que pode comprometer a validade dos resultados obtidos e dificultar a replicação das pesquisas (HIGGINS; GREEN, 2011). Além disso, a falta de uma linha de base uniforme para a avaliação de desfechos, como mortalidade, tempo de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva, qualidade de vida, por exemplo, limitam a interpretação dos resultados desses estudos observacionais. Portanto, é fundamental que estudos mais rigorosos e bem protocolados sejam conduzidos para avaliar de forma mais precisa o impacto da terapia de ECMO em pacientes com SDRA.

Além disso, pode-se observar que mesmo os estudos sendo ECRs, estes apresentaram divergências decorrentes dos aspectos metodológicos utilizados, principalmente em relação ao controle de atendimento aos protocolos, podendo ser em decorrência do maior número de centros de referência, por exemplo, que alguns trabalhos utilizaram, variando de 9 a mais de 100 centros (BEIN et al., 2013; COMBES et al., 2018b; MCNAMEE et al., 2021; PEEK et al., 2009; ZAPOL et al., 1979), enquanto o estudo de Morris et al. (1994), restringiu-se a um único centro, por exemplo.

A qualidade do treinamento recebido pelas equipes para a aplicação das técnicas e para a execução dos procedimentos na transferência dos pacientes para centros especializados em ECMO poderia passar por entendimentos diferentes nos diversos centros de referência disponíveis em um mesmo estudo. É possível que protocolos de transporte, recepção e tratamento, diferenças nas tecnologias utilizadas ou mesmo na forma de avaliação dos resultados possam representar um viés na execução do tratamento e na avaliação dos pacientes e, conseqüentemente, nos resultados apresentados quando comparados. Além disso, é importante ressaltar que os centros ECMO precisam contar com uma equipe qualificada de UTI para prestar atendimento a pacientes graves, como relatado por Urtiga et al. (2021).

Nesse sentido, caso não seja possível a garantia de uma padronização para o tratamento do paciente, também poderia ocorrer um possível viés no acompanhamento pós-tratamento em relação à qualidade de vida que estes pacientes possam vir a ter. Como foi apresentado no Quadro 9, existe uma quantidade significativa de ensaios clínicos randomizados em andamento, cujos dados ainda não estão disponíveis (35 dos estudos excluídos na fase de leitura de texto

completo). Assim, espera-se que ao longo dos próximos anos, novas evidências em relação a oxigenoterapia extracorpórea, possam estar disponíveis para uma possível análise mais definitiva sobre sua utilização.

Os seis estudos incluídos nesta tese revelaram uma predominância da participação do sexo masculino na maioria deles, com exceção do estudo conduzido por Morris et al. (1994), no qual a proporção de homens foi de 38% e 47% nos grupos de intervenção e controle, respectivamente. No estudo realizado por Zapol et al. (1979), não foi possível identificar o número específico de homens participantes, portanto, o cálculo do percentual de homens mencionado inclui apenas os outros 5 estudos que forneceram essa informação. Nesses estudos, um total de 635 homens foi registrado entre os 936 pacientes, o que representa 66% do total (Quadro 11).

Nos estudos de Morris et al. (1994) e Zapol et al. (1979) a idade de inclusão dos participantes variou de 12 a 65 anos. Para o trabalho de Peek et al. (2009), a faixa etária foi de 18 a 65 anos. Para os trabalhos de Bein et al. (2013) e Combes et al. (2018b), a idade mínima de inclusão foi de 18 anos ou mais. Já McNamee et al. (2021), incluiu participantes com 16 anos ou mais. Considerando as estatísticas de cada estudo a idade dos participantes variaram entre aproximadamente 26 e 69 anos (Quadro 11), sendo bem equilibrado entre os grupos de cada estudo.

A capacidade fisiológica do sistema respiratório melhora ao longo da adolescência e início da idade adulta, até atingir seu pico por volta dos 20 a 25 anos. Sabe-se que durante esse período, ocorrem mudanças significativas no sistema respiratório, como o aumento da capacidade pulmonar e a melhora da função respiratória (MERKUS, 2003), esse fato poderia gerar vieses na interpretação dos resultados, devido a participação de adolescentes nos estudos. Porém, os estudos cujos pacientes incluem adolescentes (MORRIS et al., 1994; ZAPOL et al., 1979) possuem um peso baixo na análise, não sendo capazes de gerarem vieses para a análise global.

Outro fator que reflete a importância de se balizar os estudos, refere-se à identificação da gravidade da relação  $PaO_2/FiO_2$  no início dos tratamentos nos diferentes grupos. Foi observado uma variância da relação P/F entre 50 e 181 mmHg atendendo as características definidas de inclusão ( $P/F \leq 200$  mmHg), conforme definição de Berlim para os quadros de SDRA moderada ou severa (BADHEKA et al., 2019; LUIS CABEZÓN et al., 2014). Esses dados são apresentados no Quadro 11. Esta informação é importante pois caracteriza a uniformidade entre os grupos para a avaliação da gravidade da SDRA.

No estudo de Zapol et al. (1979) mediante o uso do *by-pass*, uma forma alternativa de retirar e devolver o sangue para o paciente, foi relatado um número de pacientes sobreviventes aos primeiros 11 dias maior do que aquele que recebia terapia convencional. Segundo os autores, o *by-pass* estabilizou aqueles pacientes gravemente doentes, favorecendo uma elevação da  $PaO_2$  ( $P < 0,01$ ) em detrimento da redução de  $PaCO_2$ . Contudo, quando avaliado o período de 30 dias, o número de mortes no grupo de intervenção foi de 34 em 42 (81%) e no grupo controle 41 em 48 (85%); e, com 90 dias e 180 dias não foi observado mais mortes, estabilizando em 38 em 42 (90%) no grupo de intervenção e, 44 em 48 (92%) no grupo controle

(Quadro 12). Portanto, não foi observado diferença em relação ao tipo de intervenção a que o paciente foi submetido, apenas uma elevada taxa de mortalidade entre os participantes do estudo.

O estudo de Morris et al. (1994) relatou, para acompanhamento de 30 dias, tanto para o grupo de intervenção quanto para o grupo controle, 67% e 58% de taxa de mortalidade, respectivamente. Não houve acompanhamento neste estudo para a mortalidade em 90 e 180 dias (Quadro 12). Apesar dos resultados encontrados, não foi observada diferença significativa entre os tratamentos em relação à mortalidade (30 dias), conforme demonstrado nos gráficos de floresta (Figuras 13 e 14). Em Morris et al. (1994), assim como, também, foi observado em Zapol et al. (1979), foi relatado um alto índice de mortalidade em ambos os grupos, provavelmente, devido ao desconhecimento do uso de técnicas de ventilação protetora, ou seja, redução do ajuste do parâmetro de volume corrente.

Peek et al. (2009) avaliaram a mortalidade apenas para 180 dias e com os seguintes desfechos: 33 mortes em 90 participantes (37%) para o grupo intervenção e 45 mortes em 90 participantes (50%) para o grupo controle (Quadro 12). Aqui, não foi observado diferença entre os grupos. O trabalho de Bein et al. (2013) também teve avaliação de apenas um período que foi de 60 dias e, apresentou 7 mortes em 40 participantes (18%) para o grupo de intervenção e, para o grupo controle, 6 mortes em 39 participantes (15%), não apresentando, diferença entre os grupos intervenção e controle.

Em Combes et al. (2018b) os números registrados de mortalidade foram para 30 dias, sendo que para o grupo de intervenção ocorreram 32 mortes em 124 participantes (26%) e, para o grupo controle, 46 mortes em 125 participantes (37%). Para 60 dias, o grupo intervenção apresentou 44 mortes em 124 participantes (35%) e, o grupo controle apresentou 57 mortes em 125 participantes (46%). Para 90 dias, os dados de grupo de intervenção foram de 46 mortes em 124 participantes (37%) e, para o grupo controle, 59 mortes em 125 participantes (47%) (Quadro 12). Este ensaio, assim como os anteriores, não apresentou uma diferença estatística favorável a nenhum dos grupos em relação ao desfecho de mortalidade, apesar de ser observado uma tendência nos valores de mortalidade menor para o grupo de intervenção.

McNamee et al. (2021) realizaram uma avaliação com dados de 30 e 90 dias em relação à mortalidade. Os dados para 30 dias resultaram em 76 mortes em 200 participantes (38%) para o grupo de intervenção e, 74 mortes em 207 participantes (36%) para o grupo de controle. Para a mortalidade de 90 dias foram relatadas 83 mortes em 200 participantes (42%) para o grupo de intervenção e, 81 mortes em 205 participantes (40%) para o grupo controle. Neste trabalho, não foi possível observar uma diferença estatística no índice de mortalidade entre os grupos de intervenção e controle. Esses dados com dias e número de mortes podem ser encontrados no Quadro 12.

Diante dos dados apresentados pelos estudos, verifica-se uma tendência na redução da taxa de mortalidade ao longo dos anos nos dois grupos de acompanhamento (Quadro 12). A taxa de mortalidade variou entre 15 e 92%, sendo maior nos dois primeiros ensaios (MORRIS et al., 1994; ZAPOL et al., 1979). Como esta redução também ocorreu no grupo controle, pode se

sugerir que as alterações na forma de ventilação mecânica do paciente, poderiam estar ajudando a reduzir este índice de mortalidade, provavelmente, como consequência da ventilação protetora.

Morris et al. (1994) utilizaram um volume corrente médio de  $9,5 \pm 0,4$  ml/kg em ambos os grupos. No entanto, a ARDSNET (2000), observou-se que em pacientes com lesão pulmonar aguda e síndrome de angústia respiratória aguda, a ventilação mecânica com volume corrente menor ( $< 7,0$  ml/kg) resultou na redução do índice de mortalidade. Em um estudo realizado por Bein et al. (2013), o volume corrente foi de  $5,9 \pm 1,2$  ml/kg para o grupo de intervenção e  $6,0 \pm 0,6$  ml/kg para o grupo controle (Quadro 11), sendo observado um menor índice na mortalidade em ambos os grupos.

Para avaliar a qualidade da evidência em relação à mortalidade, foram analisados os desfechos de 30, 60, 90 e 180 dias. No que se refere ao desfecho de mortalidade de 30 dias, a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, principalmente devido à avaliação do risco de viés, que foi classificado como muito grave. Isso ocorreu porque os estudos de Combes et al. (2018b) e McNamee et al. (2021) realizaram análises *post hoc* dos resultados, o que poderia ter produzido algum tipo de influência nos resultados apresentados, em relação ao protocolo inicial da pesquisa. Além disso, a imprecisão dos resultados também contribuiu para a classificação baixa, sofrendo influência de intervalos de confiança maiores dos estudos e do número de amostras reduzido (Figura 13). Portanto, a qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade de 30 dias foi considerada muito baixa devido ao risco de viés classificado como muito grave e devido a imprecisão dos resultados (Quadro 14).

A qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade em 60 dias foi classificada como baixa. Isso se deve, em parte, à classificação grave recebida pelo risco de viés, especialmente, devido à análise *post hoc* realizada no estudo de Combes et al. (2018b), o que poderia ter gerado interferência nos resultados em relação ao protocolo inicial da pesquisa. Além disso, a imprecisão dos resultados também contribuiu para a classificação baixa, com intervalos de confiança maiores e do número de amostras reduzido (Figura 15). Em resumo, a baixa qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade em 60 dias se deve à presença de risco de viés grave e imprecisão nos resultados (Quadro 14).

O desfecho de mortalidade de até 90 dias também recebeu uma classificação de nível muito baixo em relação à qualidade da evidência (Quadro 14). Esse desfecho apresentou as mesmas características encontradas no desfecho de até 30 dias. Com isso, sofreu das mesmas justificativas para o *downgrade*, ou seja, em relação ao risco de viés e imprecisão, para a classificação do desfecho (Figura 17).

Quanto ao observado para a mortalidade de até 180 dias, a qualidade da evidência foi classificada como moderada (Quadro 14). O único fator que contribuiu para o *downgrade* deste desfecho foi a imprecisão, como já mencionado anteriormente, devido aos intervalos de confiança maior encontrado nos estudos analisados (Figura 19).

Outro ponto analisado foi em relação ao tempo de internação geral, que apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos a favor do tratamento convencional. Em dois dos ensaios isso ficou evidente (COMBES et al., 2018b; PEEK et al., 2009), refletindo



fortemente no resultado geral representado pelo diamante, gráfico de floresta, 0,41 (0,16 – 0,65) (Figura 20). Contudo, como  $I^2$  ficou acima de 50% (66%) e o valor de  $p$  abaixo de 0,10 ( $p = 0,001$ ), o resultado também indica uma heterogeneidade substancial, sugerindo uma necessidade de cautela na avaliação do resultado.

O tempo de internação em UTI também se apresentou com uma diferença significativa entre os grupos, com tendência favorável para o tratamento convencional, conforme dados apresentados por Peek et al. (2009), Bein et al. (2013) e Combes et al. (2018b). Isto refletiu na avaliação geral dos estudos que foi observado no valor do diamante 0,33 (0,05 – 0,60) (Figura 21). Contudo, assim como observado para o tempo de internação geral, o  $I^2$  ficou substancialmente alto, em 73%, com um  $p < 0,10$  ( $p = 0,02$ ), refletindo em uma condição de heterogeneidade substancial, sugerindo também uma necessidade de cuidado para com a avaliação do resultado.

Os resultados das análises indicam uma diferença significativa entre os grupos em relação aos tempos de internação geral e em UTI, favorecendo o tratamento convencional em relação ao grupo de intervenção. Além disso, a certeza da evidência para esse desfecho foi classificada como moderada (Quadro 15) devido à inconsistência apresentada em relação à heterogeneidade (Figuras 20 e 21) entre os ensaios clínicos.

O risco de viés de publicação é uma questão crucial a ser considerada em revisões sistemáticas, especialmente ao utilizar técnicas como o gráfico de funil e testes estatísticos. No entanto, essas técnicas são mais efetivas em meta-análises que incluem dez ou mais estudos, devido à precisão e estimativa envolvidas no processo (BRASIL, 2012; GRADE, 2013; HIGGINS; THOMPSON, 2002). É importante lembrar que ensaios clínicos com amostras pequenas podem apresentar resultados positivos ou negativos por simples acaso, o que dificulta a avaliação do risco de viés de publicação (PEREIRA; GALVÃO, 2014). Como este trabalho incluiu apenas seis ensaios clínicos randomizados, não foi possível avaliar o risco de viés de publicação com precisão.

Analisados os riscos de viés dos estudos incluídos, bem como, identificadas as análises da qualidade de evidência destes, é importante avaliar também a qualidade de vida dos participantes destes estudos após o tratamento recebido. Segundo o trabalho de Knudson et al. (2019), os sobreviventes de experiência com ECMO relataram situações mais rotineiras que foram afetadas e que foram relatadas como, por exemplo, a ocupação profissional, 29% pré e 44% pós ECMO (com aumento de 15%); função sexual, 25% pré e 41% pós ECMO (com aumento de 16%); tarefas domésticas, 18% pré e 31% pós ECMO (com aumento de 13%); e, hobbies, 31% pós-ECMO. Essas informações destacam a importância de se considerar não apenas os desfechos clínicos, mas também o impacto do tratamento na vida dos pacientes.

Também foi relatado por Knudson et al. (2019) que as experiências de maior impacto na vida estavam associadas aos piores aspectos mentais e físicos. Um fator que contribuiu para isso, como a pior autorreferência para os sobreviventes de doença crítica foi associada à incapacidade de retornar ao local de residência original. Descobriu-se que cerca de metade dos pacientes foram hospitalizados ou precisaram de serviços de reabilitação fora de casa por

períodos superiores a 30 dias. Além disso, a participação em atividades sociais e o retorno ao trabalho são elementos importantes na percepção da qualidade de vida (KNUDSON et al., 2019).

Zapol et al. (1979) limitaram-se a informar que após 180 dias da randomização, dos 8 sobreviventes, 7 deles estavam se aproximando da função pulmonar normal sem limitação de suas atividades. Peek et al. (2009), ao final de 180 dias, relataram que 57 pacientes sobreviveram à terapia de intervenção e 45 à terapia convencional. Dentre os 57 que sobreviveram utilizando-se da terapia com ECMO, todos responderam ao formulário EQ-50, sendo que 5 responderam de forma incompleta. Dentre os 45 que sobreviveram à terapia convencional, 40 responderam ao questionário, sendo 8 com informações incompletas.

Os resultados das respostas dos pacientes (Quadro 16) mostram que, após seis meses, 46% dos sobreviventes do grupo de intervenção apresentaram algum tipo de problema de mobilidade, enquanto esse índice foi de 53% no grupo de tratamento convencional. Em relação ao autocuidado, 26% dos pacientes do grupo de intervenção apresentaram queixas, em comparação com 33% no grupo convencional. Para atividades de rotina, houve queixas em 60% dos pacientes do grupo de intervenção e em 70% do grupo convencional. Quanto a dor e desconforto, 56% dos pacientes do grupo de intervenção relataram esses sintomas, enquanto no grupo convencional esse número foi de 61%. Em relação à ansiedade e depressão, o grupo de intervenção apresentou um maior número de casos (56%) em comparação ao grupo de tratamento convencional (36%), sugerindo uma tendência favorável à terapia convencional (PEEK et al., 2009).

Portanto, comparando o trabalho de Knudson et al. (2019) com o de Peek et al. (2009), percebe-se a tendência de um quadro com convergência de melhores resultados voltados para os pacientes submetidos ao grupo de intervenção em relação ao grupo controle. Contudo, estatisticamente, não foi observada diferença entre esses grupos. O trabalho de Knudson et al. (2019) incluiu 31 estudos com 913 pacientes e relatou que os sobreviventes, frequentemente, experimentaram complicações físicas, limitações funcionais, ansiedade, depressão e sintomas de estresse pós-traumático, mas que melhoraram ao longo do tempo. Este trabalho concluiu que a identificação precoce destas complicações pode melhorar esses quadros de saúde física e mental. O estudo de Peek et al. (2009) não faz menção quanto a importância da precocidade de início do tratamento com o intuito de reverter as complicações encontradas.

Outro ponto interessante do trabalho de Peek et al. (2009) refere-se ao preenchimento do formulário SF-36 (*Short form – 36*). Este é um formulário utilizado para medir a qualidade de vida dos pacientes com escala variando de 0 a 100. No estudo, foi definido que todos os pacientes tivessem a pontuação em zero referente à qualidade de vida no momento da randomização. E assim, realizar uma comparação para a análise referente ao estado de saúde dos participantes 24 meses após a randomização. O resultado ao final do período foi que não ocorreram alterações das respostas dos participantes, em comparação com os dados médios da população do Reino Unido.

Os tópicos com maiores pontuações observado com o preenchimento do formulário SF-36 foram, respectivamente, em relação aos grupos de intervenção e de tratamento convencional,

quanto ao papel emocional [72,6 (4,3) *versus* 71,4 (5,6)] e quanto a avaliação da saúde mental [70,5 (3,0) *versus* 65,5 (3,7)]. E a pior pontuação foi em relação à vitalidade [52,9 (3,3) *versus* 47,7 (4,1)]. Como apresentado no Quadro 17, foram perdidos dados de 2 participantes vinculados ao grupo de intervenção e de 1 participante relacionado ao grupo de tratamento convencional, os quais não comprometeram o resultado encontrado. Como relatado, os dados também não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos (PEEK et al., 2009).

No entanto, uma limitação do estudo de Peek et al. (2009) é o pequeno tamanho da amostra e a falta de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, o que sugere que o estudo pode ter sido subestimado em poder estatístico. Além disso, a escolha de pontuar todos os pacientes com zero no início do estudo pode ter limitado a capacidade do formulário SF-36 de detectar mudanças ao longo do tempo.

Embora os demais artigos não tenham incluído uma avaliação da qualidade de vida dos pacientes, alguns deles, como o estudo de Bein et al. (2013), citaram o ensaio clínico NCT 00538928 como uma possível fonte de informações. No entanto, os resultados deste ensaio clínico corroboram apenas com a avaliação da ventilação protetora em casos de pacientes com SDRA.

É importante destacar que a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento depende, em grande parte, da prevenção de eventos adversos que podem causar sequelas ou até mesmo levar à morte, dependendo da gravidade do evento. Portanto, o controle de eventos adversos é uma parte essencial do processo de tratamento que deve ser levada em consideração para garantir a melhor qualidade de vida possível para os pacientes. É importante ressaltar, no entanto, que a avaliação da qualidade de vida dos pacientes também deve ser considerada em estudos futuros para obter uma compreensão mais completa dos efeitos do tratamento.

Nos estudos analisados, foram observados diversos eventos adversos relacionados à ECMO, que podem estar associados ao estado do paciente, ao equipamento ou ao processo/procedimento utilizado. Alguns exemplos desses eventos incluem hemorragia, isquemia, formação de trombos, falhas na bomba ou no oxigenador, e problemas na inserção da cânula (ALLEN et al., 2011). Em suma, a análise dos diferentes estudos apresentados no texto destaca a complexidade e os desafios envolvidos na avaliação de eventos adversos em pacientes submetidos à terapia ECMO, ressaltando a necessidade de estudos mais robustos para a avaliação de segurança e eficácia dessa terapia.

No estudo realizado por Zapol et al. (1979), foram relatadas mortes logo após a randomização dos pacientes, antes mesmo do início do processo de *bypass*. No entanto, não há muitos detalhes disponíveis sobre essas mortes. No grupo ECMO, o evento adverso mais comum foi a diminuição das concentrações de plaquetas e leucócitos no sangue, o que resultou em taxas mais elevadas de infusão de sangue e plasma. Esses eventos adversos são muito graves e precisam ser cuidadosamente monitorados durante o uso da ECMO em pacientes críticos. O conhecimento desses riscos é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento adequadas, com o objetivo de minimizar os danos aos pacientes.

Os estudos de Zapol et al. (1979) e Morris et al. (1994) relataram uma quantidade considerável de casos de coagulação do circuito de ECMO. Esse resultado pode ser atribuído pelo fato de que as cânulas utilizadas nos sistemas ainda não eram heparinizadas na época. Com o avanço da tecnologia dos sistemas de circulação extracorpórea, foi implementado o recurso de heparinização com o intuito de minimizar a ocorrência de hemorragias durante o processo de canulação.

No estudo de Morris et al. (1994), além da coagulação (19% dos casos do circuito ECMO), também foi registrado um alto número de casos de barotrauma, inclusive nos pacientes submetidos ao tratamento de intervenção. Dos 21 participantes no grupo de intervenção, 16 apresentaram barotrauma, enquanto no grupo de tratamento convencional, foram 11 casos em 19 participantes. Essa situação poderia ter sido minimizada se técnicas de ventilação protetora pulmonar tivessem sido aplicadas naquele momento, como observado no trabalho de Bein et al. (2013). Em síntese, os avanços tecnológicos têm permitido melhorias nos sistemas de circulação extracorpórea, incluindo a heparinização das cânulas para reduzir a coagulação (MULDER; FAWZY; LANCÉ, 2018) e o uso de técnicas de ventilação protetora pulmonar para minimizar o risco de barotrauma (ARDSNET, 2000, 2008; BEIN et al., 2013).

Os estudos de Morris et al. (1994), Combes et al. (2018b) e McNamee et al. (2021) apresentaram resultados relevantes sobre o evento adverso de sangramento em pacientes tratados com ECMO. Morris et al. (1994) relatou que todos os participantes do grupo de intervenção apresentaram sangramento, enquanto nenhum caso foi registrado no grupo de tratamento convencional, desconsiderando o sistema nervoso central. Isso indica uma alta ocorrência de sangramento em pacientes tratados com ECMO, que pode estar relacionado às particularidades do próprio tratamento, como a utilização de anticoagulantes.

Já Combes et al. (2018b) também identificou uma alta incidência de sangramento (53%) nos participantes do grupo de intervenção. O estudo de McNamee et al. (2021) apontou que todos os eventos de sangramento ocorreram durante a inserção da cânula e, portanto, ocorreram no grupo de intervenção, totalizando 8 casos. Esses resultados destacam a importância da atenção e dos cuidados específicos durante o processo de canulação. Esses dados são importantes porque destaca a seriedade da atenção e dos cuidados específicos durante esses processos para minimizar os riscos e a ocorrência de sangramentos.

Portanto, a partir desses estudos, pode-se inferir que o sangramento é um evento adverso comum em pacientes tratados com ECMO e que é necessário tomar precauções específicas para minimizar sua ocorrência. Essa conclusão é importante para a prática clínica, pois destaca a importância de um cuidado individualizado e de um monitoramento constante dos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento.

Outro fator de análise sobre eventos adversos é o transporte dos pacientes para os centros de ECMO. Segundo Ericsson; Frenckner; Broman, (2017), existem poucos relatos de dados referentes a eventos adversos ocorridos durante o transporte de pacientes. Isto acontece, pois, a aplicação da técnica de ECMO deve ocorrer em centros especializados e com

profissionais capacitados e treinados para a operacionalização adequada dos protocolos de terapia e tratamento devido as especificidades de sua aplicação (CAMARGO et al., 2018).

Em relação aos eventos adversos durante o transporte, Peek et al. (2009) relataram duas mortes de pacientes. A primeira foi atribuída a uma falha no sistema de oxigenação, enquanto a segunda foi decorrente do quadro clínico do paciente, conforme descrito pelos autores. Nesse sentido, Ericsson; Frenckner; Broman, (2017) identificaram que em 536 transportes realizados de pacientes em ECMO, 514 foram devidamente registrados. Nestes apontamentos, observou-se a ocorrência de 206 eventos adversos em 163 transportes, sendo que em 34, foram relatados dois ou mais eventos adversos. Nenhuma morte foi registrada nos transportes, mas 134 complicações foram relacionadas aos pacientes, como perda de volume corrente, com ou sem inundação dos espaços intersticiais e dos alvéolos pulmonares. Outro tipo comum de registro, foi referente a falha dos usuários, relacionada ao controle do equipamento, ou ainda, eventos como tamanho errado da ambulância ou mesmo pane elétrica, os quais também foram relatados.

Logo, é importante ressaltar que o transporte de pacientes em ECMO apresenta riscos e requer cuidados específicos, incluindo a avaliação individualizada de cada caso e a manutenção adequada do equipamento utilizado durante o transporte. É essencial que a equipe responsável pelo transporte esteja adequadamente treinada e preparada para lidar com possíveis eventos adversos, a fim de garantir a segurança e bem-estar dos pacientes.

## CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Os ensaios clínicos randomizados controlados são considerados os estudos de maior qualidade metodológica, embora sua execução possa ser complexa. É encorajador ver que existem muitos ensaios clínicos randomizados em andamento, o que sugere que novas e importantes descobertas sobre o uso de ECMO em casos de SDRA moderada ou severa poderão ser divulgadas nos próximos anos. Esses resultados indicam a necessidade de continuar investindo em pesquisas rigorosas e bem estruturadas para melhorar a compreensão e o tratamento de doenças graves.

As implicações obtidas nesta pesquisa destacam a utilização de duas técnicas de terapia respiratória encontradas em seis ensaios clínicos randomizados. Foram observados dois tipos de circulação extracorpórea: a ECMO tradicional (COMBES et al., 2018b; PEEK et al., 2009; ZAPOL et al., 1979), que pode ser veno-venosa, veno-arterial ou arteriovenosa; e o ECCO<sub>2</sub>-R, encontrado nos estudos de Morris et al. (1994), Bein et al. (2013) e McNamee et al. (2021). Esses resultados destacam a importância da utilização de diferentes modalidades de terapia respiratória no tratamento de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. Essa diversidade de opções terapêuticas é fundamental para garantir que cada paciente receba o tratamento mais adequado às suas necessidades individuais, proporcionando melhores resultados clínicos e melhor qualidade de vida.

Contudo, os resultados demonstraram que a intervenção por membrana extracorpórea não favoreceu a nenhum dos grupos em relação ao desfecho mortalidade, não sendo possível, portanto, estabelecer uma relação, estatisticamente, favorável a qualquer dos grupos, intervenção ou controle. A heterogeneidade encontrada entre os grupos foi baixa para este desfecho, contudo, a avaliação da qualidade da evidência variou entre “muito baixa” até “moderada”, em consonância com cada desfecho primário analisado. O resultado mais consistente encontrado foi em relação à mortalidade de 180 dias, mesmo que este resultado seja sem diferença entre os grupos. Esses resultados destacam a importância de continuar a pesquisa nessa área para melhorar o entendimento dos efeitos da intervenção por membrana extracorpórea em pacientes com doenças graves e garantir que as melhores opções de tratamento sejam oferecidas aos pacientes.

Os resultados desta pesquisa mostraram que houve uma consistência, estatisticamente, favorável em relação ao tempo de internação geral e de UTI no grupo controle. Portanto, os pacientes do grupo controle apresentaram um tempo de internação menor em comparação com os pacientes que receberam a intervenção por membrana extracorpórea. No entanto, a heterogeneidade encontrada entre os estudos incluídos para este desfecho foi substancial, o que significa que há uma grande variabilidade nos resultados dos diferentes estudos. Isso pode ser causado por diferenças nas características dos pacientes, na duração da intervenção ou em outros fatores que não foram, uniformemente, controlados nos estudos incluídos. Por essa razão, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para os dois tipos de tempo de internação. Embora a consistência nos resultados seja encorajadora, é importante considerar a

heterogeneidade encontrada e continuar a investigar a eficácia da intervenção por membrana extracorpórea em diferentes populações de pacientes e condições clínicas.

Com relação à qualidade de vida dos pacientes, não foram encontradas diferenças, estatisticamente, significativas entre os grupos de tratamento avaliados. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de realizar novos estudos nessa área para complementar as evidências já disponíveis.

Com relação aos eventos adversos, é possível minimizar a frequência por meio do treinamento adequado das equipes responsáveis pelo tratamento. Portanto, é recomendado que estudos que envolvam a aplicação de ECMO sejam conduzidos em um número reduzido de centros de saúde especializados, permitindo a aplicação de protocolos bem definidos e de treinamentos mais eficientes das equipes envolvidas. É crucial que os profissionais envolvidos no manuseio e na manutenção das tecnologias estejam bem treinados e sigam os protocolos de cuidado adequados durante a inserção e a manutenção das cânulas e, no tratamento dos pacientes, uma vez que esses cuidados podem fazer toda a diferença na aplicação efetiva da tecnologia de ECMO.

Como sugestão para trabalhos futuros, seria interessante continuar a avaliar e comparar o índice de mortalidade, em pacientes com SDRA, tratados com ventilação protetora, em relação àqueles tratados com a terapia de ECMO. Além disso, outra possibilidade seria verificar a eficácia do uso de terapia extracorpórea para extração de dióxido de carbono em comparação à terapia convencional de ECMO, responsável apenas pela oxigenação. Para garantir resultados mais precisos, é importante padronizar os protocolos de drogas e outros fatores que possam interferir nos resultados. Também seria valioso avaliar a qualidade de vida dos pacientes pós-internação, incluindo o suporte oferecido e a promoção de tratamento adequado para fragilidades mentais, físicas ou sociais identificadas. Ademais, é viável explorar outras áreas de pesquisa para o desenvolvimento/aperfeiçoamento de novas tecnologias em ECMO, ECCO<sub>2</sub>-R e ventilação mecânica, com o intuito de avaliar tanto os processos quanto os equipamentos utilizados, a fim de aprimorar os resultados alcançados pelos pacientes que sofrem de SDRA.

## REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, Peta M. A.; THIAGARAJAN, Ravi R. Pediatric oncology—The final frontier for extracorporeal membrane oxygenation in children? **Pediatric Blood and Cancer**, P.M.A. Alexander, Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, United States, v. 67, n. 10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28521>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005834828&from=export>.
- ALLEN, Steve; HOLENA, Daniel; MCCUNN, Maureen; KOHL, Benjamin; SARANI, Babak. A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients. **Journal of intensive care medicine**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 13–26, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066610384061>.
- ALMEIDA, Beatriz Moschiar. **Intervenções para o tratamento de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter de longa permanência em pacientes em hemodiálise de manutenção: revisão sistemática Cochrane**. 2021. Tese (doutorado) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2021.
- AMIB. **Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica**. 2013. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes\\_Brasileiras\\_de\\_Ventilacao\\_Mecanica\\_2013\\_AMIB\\_SBPT\\_Arquivo\\_Eletronico\\_Oficial.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes_Brasileiras_de_Ventilacao_Mecanica_2013_AMIB_SBPT_Arquivo_Eletronico_Oficial.pdf). Acesso em: 2 out. 2021.
- ANVISA. **Infecções do trato respiratório Orientações para prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde**. 2009. Disponível em: [https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/control/manual\\_trato\\_respirat%F3rio.pdf](https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/control/manual_trato_respirat%F3rio.pdf). Acesso em: 8 dez. 2021.
- ARABI, Yaseen M.; FOWLER, Robert; HAYDEN, Frederick G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 315–328, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5>. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05943-5>.
- ARDSNET. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 342, n. 18, p. 1301–1308, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
- ARDSNET. **Mechanical Ventilation Protocol Summary**. 2008. Disponível em: [http://www.ardsnet.org/files/ventilator\\_protocol\\_2008-07.pdf](http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf). Acesso em: 2 out. 2021.
- ASHBAUGH, David G.; BOYD BIGELOW, D.; PETTY, Thomas L.; LEVINE, Bernard E. Acute respiratory distress in adults. **The Lancet**, [S. l.], v. 290, n. 7511, p. 319–323, 1967. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673667901687>.
- ATALLAH, Alvaro Nagib; CASTRO, Aldemar Araujo. **Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica**. 1998. Disponível em: [http://www.centrocochranedobrasil.com.br/cms/apl/artigos/artigo\\_530.pdf](http://www.centrocochranedobrasil.com.br/cms/apl/artigos/artigo_530.pdf). Acesso em: 24 set. 2021.
- ATTAWAY, Amy H.; SCHERAGA, Rachel G.; BHIMRAJ, Adarsh; BIEHL, Michelle; HATIPOĞLU, Umur. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. **BMJ**, [S. l.], p. n436, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>.
- BADHEKA, Aditya; MICHNA, Tricia; RUDOLPH, Kristina; NAKAMURA, Yuki; AUSLENDER, Marcelo; RICCI, Marco; ALLAREDDY, Veerajalandhar. Successful use of va ECMO in a patient with LV berlin heart in shock. **Critical Care Medicine**, A. Badheka, University of Iowa Hospital



and Clinics, Iowa City, IA, United States, v. 47, n. 1, 2019. Disponível em:  
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629630701&from=export>.

BADULAK, Jenelle et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. **ASAIO Journal**, [S. l.], v. 67, n. 5, p. 485–495, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422>. Disponível em:  
<https://journals.lww.com/10.1097/MAT.0000000000001422>.

BARBARO, Ryan P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 396, n. 10257, p. 1071–1078, 2020. DOI:  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0).

BARBAS, Carmen Sílvia Valente et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S. l.], v. 26, n. 2, 2014. DOI:  
<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>. Disponível em:  
<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20140017>.

BARBAS, Carmen Sílvia Valente; MATOS, Gustavo Faissol Janot; AMATO, Marcelo Britto Passos; CARVALHO, Carlos Roberto Ribeiro. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical care research and practice**, [S. l.], v. 2012, p. 952168, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/952168>.

BEHRENDT, Carolyn E. Acute Respiratory Failure in the United States. **Chest**, [S. l.], v. 118, n. 4, p. 1100–1105, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.118.4.1100>. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921537714X>.

BEIN, Thomas et al. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 847–856, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2787-6>.

BELLANI, Giacomo et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. **JAMA**, [S. l.], v. 315, n. 8, p. 788, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>. Disponível em:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0291>.

BENDITT, Joshua O. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. **Respiratory care**, [S. l.], v. 51, n. 8, p. 829–37; discussion 837-9, 2006.

BERNARD, G. R. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [S. l.], v. 149, n. 3 Pt 1, p. 818–24, 1994. DOI:  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509706>.

BERWANGER, Otávio; SUZUMURA, Erica Aranha; BUEHLER, Anna Maria; OLIVEIRA, João Bosco. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 475–480, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000400012>. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2007000400012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000400012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).

BHUTTA, Beenish S.; ALGHOULA, Faysal; BERIM, Ilya. **Hypoxia**. [s.l.: s.n.].

BORDONI, Bruno; PURGOL, Shahin; BIZZARRI, Annalisa; MODICA, Maddalena; MORABITO, Bruno. The Influence of Breathing on the Central Nervous System. **Cureus**, [S. l.], 2018. DOI: 10.7759/cureus.2724.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. 2012. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistematica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf). Acesso em: 25 set. 2021.

BRASIL. **Oxigenação Extracorpórea (ECMO) para Suporte de Pacientes com Insuficiência Respiratória Grave e Refratária**. 2021a. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517\\_Relatorio\\_OxigenacaoExtracorp\\_InsufRespGrave\\_CP\\_38.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_OxigenacaoExtracorp_InsufRespGrave_CP_38.pdf). Acesso em: 2 out. 2021.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2021. b. Disponível em: [http://www.rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/20210622\\_Diretriz\\_Revisao\\_Sistematica\\_2021.pdf](http://www.rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf). Acesso em: 16 jul. 2022.

BTS. **BTS Guideline: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure**. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746282/pdf/v057p00192.pdf>. Acesso em: 2 out. 2021.

BUHLER, Anna Maria. **Efeito do controle intensivo de glicemia versus controle convencional em pacientes com Diabetes Mellitus tipo II: uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. 2010. Universidade de São Paulo, [S. l.], 2010.

CALVO, Franz; KARRAS, Bryant T.; PHILLIPS, Richard; KIMBALL, Ann Marie; WOLF, Fred. Diagnoses, syndromes, and diseases: a knowledge representation problem. **AMIA ... Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium**, [S. l.], p. 802, 2003.

CAMARGO, Spencer Marcantonio; SODER, Stephan Adamour; PERIN, Fabiola Adelia; NASCIMENTO, Douglas Zaione; SCHIO, Sadi Marcelo. Oxigenação por membrana extracorpórea em paciente acordado como ponte para o transplante pulmonar. **J Bras Pneumol.**, [S. l.], v. 44(1), p. 69–70, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/Z4MqkCDpTh69q7cXWmnHbcd/?lang=pt&format=pdf>.

CARDOSO, Elysabeth da Cruz. **Fisiologia Respiratória**. 2021. Disponível em: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/358/2019/10/Fisiologia-do-respiratorio.pdf>. Acesso em: 1 out. 2021.

CARLIN, JB; DOYLE, LW. 3: Basic concepts of statistical reasoning: Standard errors and confidence intervals. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [S. l.], v. 36, n. 5, p. 502–505, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00588.x>.

CARVALHO, Alan Pedrosa Viegas De; SILVA, Valter; GRANDE, Antonio José. **Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane**. 2013. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>. Acesso em: 25 set. 2021.

CARVALHO, Carlos Roberto Ribeiro De; TOUFEN JUNIOR, Carlos; FRANCA, Suelene Aires. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 33, n. suppl 2, p. 54–70, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800002>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132007000800002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000800002&lng=pt&tlng=pt).

CFM. **Parecer CFM n.42: Suporte respiratório e cardiovascular extracorpóreo através da Circulação Extracorpórea com Oxigenação por Membrana (ECMO)**. 2017. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2017/42>. Acesso em: 25 set. 2021.

CHAVES, Renato Carneiro de Freitas; RABELLO FILHO, Roberto; TIMENETSKY, Karina Tavares; MOREIRA, Fabio Tanzillo; VILANOVA, Luiz Carlos da Silva; BRAVIM, Bruno de Arruda; SERPA NETO, Ary; CORRÊA, Thiago Domingos. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 410–424, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190063>.

CHING, Carly; ORUBU, Ebiwei S. F.; WIRTZ, Veronika J.; ZAMAN, Muhammad H. Bacterial antibiotic resistance development and mutagenesis following exposure to subminimal inhibitory concentrations of fluoroquinolones in vitro: a systematic literature review protocol. **BMJ Open**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e030747, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030747>.

COHEN, Jacob. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. **Educational and Psychological Measurement**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 37–46, 1960. DOI: <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/001316446002000104>.

COIMBRA, R.; SILVERIO, C. C. Novas estratégias de ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda e na Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 47, n. 4, p. 358–364, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000400040>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302001000400040&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000400040&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).

COLAFRANCESCHI, Alexandre Siciliano; MATOS, Ligia Neres; ALVES, Herica; MEIER, Milton. **Oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO)**. 2016. Disponível em: <https://www.anm.org.br/oxigenacao-por-membrana-extra-corporea-ecmo/>. Acesso em: 22 ago. 2021.

COMBES, Alain et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. **American journal of respiratory and critical care medicine**, United States, v. 190, n. 5, p. 488–496, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0630CP>.

COMBES, Alain et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 378, n. 21, p. 1965–1975, 2018. a. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385.

COMBES, Alain et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 378, n. 21, p. 1965–1975, 2018. b. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800385>.

COMBES, Alain; PEEK, Giles J.; HAJAGE, David; HARDY, Pollyanna; ABRAMS, Darryl; SCHMIDT, Matthieu; DECHARTRES, Agnès; ELBOURNE, Diana. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 46, n. 11, p. 2048–2057, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>.

CONITEC. **Oxigenação extracorpórea (ECMO) para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refretária**. Brasília. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210629\\_ReSoc266\\_ECMO\\_SARA\\_FINAL.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210629_ReSoc266_ECMO_SARA_FINAL.pdf). Acesso em: 14 maio. 2023.

COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 5. ed.: ELSEVIER, Rio de Janeiro, 2014.

CRUCEAN, Adrian C.; PEEK, Giles J. CESAR study: Justification of extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. **IRBM**, G. J. Peek, Glenfield Hospital, University Hospitals of Leicester, NHS Trust, United Kingdom, v. 31, n. SUPPL. 1, p. S46–S51, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1959-0318\(10\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S1959-0318(10)70009-9). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359717414&from=export>.

- DANTAS, Heitor Abreu de Oliveira. **Sistema respiratório**. 2021. Disponível em: <https://ulbrato.br/morfologia/2011/08/17/Sistema-Respiratorio>. Acesso em: 20 set. 2021.
- DARSKI, Caroline et al. **Bioestatística Quantitativa Aplicada**. UFRGS ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/213116/001117616.pdf?seq>. Acesso em: 27 mar. 2023.
- DAVIES, Andrew; MOORES, Carl. Structure of the respiratory system, related to function. *Em: The Respiratory System*. [s.l.] : Elsevier, 2010. p. 11–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3370-4.00002-5>.
- DE SOUZA, Daniel Balduino; DE OLIVEIRA ANDRADE, Adriano; MILAGRE, Selma Terezinha; PEREIRA, Adriano Alves. Possible solutions for oxygenation support in critically ill patients with COVID-19. **Research on Biomedical Engineering**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 389–402, 2021. DOI: [10.1007/s42600-020-00124-1](https://doi.org/10.1007/s42600-020-00124-1).
- DEL SORBO, Lorenzo et al. Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study. **Critical care medicine**, United States, v. 48, n. 12, p. 1771–1778, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004637>.
- EGGER, Matthias; EBRAHIM, Shah; SMITH, George Davey. Where now for meta-analysis? **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 1–5, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.1>.
- EGGER, Matthias; SMITH, George Davey; SCHNEIDER, Martin. Systematic Reviews of Observational Studies. *Em: Systematic Reviews in Health Care*. London, UK: BMJ Publishing Group, 2001. p. 211–227. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470693926.ch12>.
- ELSO. **ELSO Guidance document: use of ECMO in COVID-19 patients during the pandemic**. 2020. Disponível em: [https://www.else.org/Portals/0/Files/Guideline/ELSO\\_COVID-19\\_Guidance\\_Document.Portugeuse\(1\).pdf](https://www.else.org/Portals/0/Files/Guideline/ELSO_COVID-19_Guidance_Document.Portugeuse(1).pdf). Acesso em: 22 ago. 2021.
- ELSO. **Extracorporeal Life Support Organization**. 2023. Disponível em: <https://www.else.org/Membership/CenterDirectory.aspx>. Acesso em: 2 out. 2021.
- ERICSSON, Anders; FRENCKNER, Björn; BROMAN, L. Mikael. Adverse Events during Inter-Hospital Transports on Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Prehospital Emergency Care**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 448–455, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/10903127.2017.1282561>.
- FALLAT, R. J.; HILL, J. D.; EBERHART, R. C. Treatment of acute respiratory failure with prolonged extracorporeal oxygenation. **CHEST**, Pacific Med. Cent., San Francisco, Calif., v. 66, n. 1 sup, p. 38–40, 1974. DOI: [https://doi.org/10.1378/chest.66.1\\_Supplement.38S](https://doi.org/10.1378/chest.66.1_Supplement.38S). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L5082510&from=export>.
- FAN, Eddy et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 195, n. 9, p. 1253–1263, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
- FAN, Eddy; BRODIE, Daniel; SLUTSKY, Arthur S. Acute Respiratory Distress Syndrome. **JAMA**, [S. l.], v. 319, n. 7, p. 698, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2673154>.
- FICHTE, J. K. M.; SCHOEFFNER, M.; ULLRICH, S.; STARL, A.; ERNST, A.; HOPF, H. B. The mobile ECMO team to retrieve refractory ADRS patients-justify the results the efforts? **Intensive Care Medicine Experimental**, J.K.M. Fichte, Anesthesia and Perioperative Medicine, Asklepios

Klinik Langen, Langen (Hessen), Germany, v. 8, n. SUPPL 2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00354-8>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634008426&from=export>.

FIORETTO, José R.; DE CARVALHO, Werther B. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. **Jornal de Pediatria, [S. l.]**, v. 89, n. 6, p. 523–530, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.02.023>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755713001642>.

GAJIC, Ognjen et al. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, [S. l.]**, v. 183, n. 4, p. 462–470, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0549OC>. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201004-0549OC>.

GATTINON, Luciano; CARLESSO, Eleonora. **Acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome**. [s.l.] : Oxford University Press, 2018. v. 1 DOI: 10.1093/med/9780199687039.003.0064\_update\_001. Disponível em: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199687039.001.0001/med-9780199687039-chapter-64>.

GOLIGHER, Ewan C.; AMATO, Marcelo B. P.; SLUTSKY, Arthur S. Reply to Morales-Quinteros et al.: Precision Medicine for Extracorporeal CO(2) Removal for Acute Respiratory Distress Syndrome: CO(2) Physiological Considerations. **American journal of respiratory and critical care medicine**, United States, v. 197, n. 8, p. 1091–1092, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2226LE>.

GÓMEZ-CARO, Abel; BADIA, Joan Ramon; AUSIN, Pilar. Extracorporeal Lung Assist in Severe Respiratory Failure and ARDS. Current Situation and Clinical Applications. **Archivos de Bronconeumología (English Edition), [S. l.]**, v. 46, n. 10, p. 531–537, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(11\)60006-2](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(11)60006-2). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1579212911600062>.

GONZAGA, Luiz. **Controle da respiração**. 2016. Disponível em: <https://www.ufjf.br/nfbio/files/2016/06/Controle-da-Respiração.pdf>. Acesso em: 1 out. 2021.

GRADE. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations**. [s.l.] : The GRADE Working Group, 2013.

GRADEPRO GDT. **GRADEPRO GDT: Gradepro Guideline Development Tool [Software]**. Universidade McMaster e Evidence Prime, , 2022. Disponível em: [gradepr.org](http://gradepr.org). Acesso em: 8 jul. 2022.

GREYNET, Grey Literature Network Service. Fourth International Conference on Grey Literature: New Frontiers in Grey Literature. *Em*: (Grey Literature Network Service GreyNet, Org.)GL'99 CONFERENCE PROGRAM 1999, Washington. **Anais [...]**. Washington

GUIMARÃES, Guilherme Veiga; BELLI, Juliana Fernanda Canhadas; BACAL, Fernando; BOCCHI, Edimar Alcides. Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S. l.]**, v. 96, n. 2, p. 161–167, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000003>.

GUYATT, Gordon H.; OXMAN, Andrew D.; VIST, Gunn E.; KUNZ, Regina; FALCK-YTTER, Yngve; ALONSO-COELLO, Pablo; SCHÜNEMANN, Holger J. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ, [S. l.]**, v. 336, n. 7650, p. 924–926, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

GUYTON, AC; HALL, JE. **Tratado de fisiologia médica**. 13 ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier editora Ltda, 2017.

HANSEN, Jens et al. Re-assessment of 30-, 60- and 90-day mortality rates in non-metastatic prostate cancer patients treated either with radical prostatectomy or radiation therapy. **Canadian Urological Association Journal**, [S. l.], v. 8, n. 1–2, p. 75, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5489/cuaj.749>.

HARITON, Eduardo; LOCASCIO, Joseph J. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, [S. l.], v. 125, n. 13, p. 1716–1716, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.15199>.

HEGENBERG, L. **Doença: um estudo filosófico [online]**. FIOCRUZ ed. Rio de Janeiro: Scielo Books, 1998. DOI: <https://doi.org/10.7476/9788575412589>. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/pdj2h/pdf/hegenberg-9788575412589-06.pdf>. Acesso em: 1 out. 2022.

HIGGIN, Julian PT; GREEN, Sally. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acesso em: 3 out. 2021.

HIGGINS, Julian P. T.; THOMPSON, Simon G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.1186>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.1186>.

HIGGINS, Julian PT; GREEN, Sally. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

HIGGINS, Julian PT; SAVOVIĆ, Jelena; PAGE, Matthew J.; STERNE, Jonathan AC. **Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL\\_71IPJERWK/view](https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view).

HIGGINS, Julian; THOMAS, James. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. version 6.3 ed. [s.l.] : Cochrane, 2022. v. Version 6.3 Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Acesso em: 16 jul. 2022.

HIJIKATA, Wataru; SHINSHI, Tadahiko; ASAMA, Junichi; LI, Lichuan; HOSHI, Hideo; TAKATANI, Setsuo; SHIMOKOUBE, Akira. A Magnetically Levitated Centrifugal Blood Pump With a Simple-structured Disposable Pump Head. **Artificial Organs**, [S. l.], v. 32, n. 7, p. 531–540, 2008. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2008.00576.x.

HILL, J. D.; O'BRIEN, T. G.; MURRAY, J. J.; DONTIGNY, L.; BRAMSON, M. L.; OSBORN, J. J.; GERBODE, F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. **The New England journal of medicine**, United States, v. 286, n. 12, p. 629–634, 1972. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197203232861204>.

HOOIJMANS, Carlijn R.; ROVERS, Maroeska M.; DE VRIES, Rob BM; LEENAARS, Marlies; RITSKES-HOITINGA, Merel; LANGENDAM, Miranda W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 43, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>.

JULIUS KÜHN-INSTITUT. **Cadima**. Quedlinburg, Germany, 2021.

KEAI. Interpretation of the diagnosis and treatment plan of Corona Virus Disease 2019 (tentative fifth revised edition). **Global Health Journal**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 6–8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2020.03.002>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2414644720300063>.

KEENAN, S. P. et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting.

- Canadian Medical Association Journal**, [S. l.], v. 183, n. 3, p. E195–E214, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.100071>.
- KNUDSON, Krista A.; GUSTAFSON, Carolina M.; SADLER, Lois S.; WHITTEMORE, Robin; REDEKER, Nancy S.; ANDREWS, Laura K.; MANGI, Abeel; FUNK, Marjorie. Long-term health-related quality of life of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An integrative review. **Heart & Lung**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 538–552, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2019.08.016>.
- KOHL, Christian; MCINTOSH, Emma J.; UNGER, Stefan; HADDAWAY, Neal R.; KECKE, Steffen; SCHIEMANN, Joachim; WILHELM, Ralf. Online tools supporting the conduct and reporting of systematic reviews and systematic maps: a case study on CADIMA and review of existing tools. **Environmental Evidence**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 8, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13750-018-0115-5>.
- KUMAR, Prem; PRABHAKAR, Nanduri R. Peripheral Chemoreceptors: Function and Plasticity of the Carotid Body. *Em: Comprehensive Physiology*. [s.l.] : Wiley, 2012. p. 141–219. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c100069>.
- LAI, Chih-Cheng; TSENG, Kuei-Ling; HO, Chung-Han; CHIANG, Shyh-Ren; CHEN, Chin-Ming; CHAN, Khee-Siang; CHAO, Chien-Ming; HSING, Shu-Chen; CHENG, Kuo-Chen. Prognosis of patients with acute respiratory failure and prolonged intensive care unit stay. **Journal of Thoracic Disease**, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 2051–2057, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.84>.
- LANDIS, J. Richard; KOCH, Gary G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 159, 1977. DOI: <https://doi.org/10.2307/2529310>. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2529310?origin=crossref>.
- LEE, P. L.; JERNG, J. S.; CHANG, Y. L.; CHEN, C. F.; HSUEH, P. R.; YU, C. J.; YANG, P. C.; LUH, K. T. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. **European Respiratory Journal**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 141–147, 2003. DOI: 10.1183/09031936.03.00038703.
- LEITE, Laura. **Fisiologia Respiratória. Controle da Respiração**. 2021. Disponível em: [https://www.ufjf.br/laura\\_leite/files/2019/03/Controle-da-respiração-2019.031.pdf](https://www.ufjf.br/laura_leite/files/2019/03/Controle-da-respiração-2019.031.pdf). Acesso em: 2 out. 2021.
- LEWIS, Kimberley; PITICARU, Joshua; CHAUDHURI, Dipayan; BASMAJI, John; FAN, Eddy; MØLLER, Morten Hylander; DEVLIN, John W.; ALHAZZANI, Waleed. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Acutely Ill Adults Requiring Noninvasive Ventilation. **Chest**, [S. l.], v. 159, n. 6, p. 2274–2288, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.052>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369221000325>.
- LIMA, Keite Oliveira De. **Avaliação dos Efeitos Agudos da Estimulação Transcraniana por Corrente Direta em Indivíduos Sadios: um Estudo Randomizado, single-blind, Placebo-controlado**. 2013. Universidade de Brasília, [S. l.], 2013.
- LUIS CABEZÓN, N.; SÁNCHEZ CASTRO, I.; BENGOTXEA URIARTE, U. X.; RODRIGO CASANOVA, M. P.; GARCÍA PEÑA, J. M.; AGUILERA CELORRIO, L. [Acute respiratory distress syndrome: a review of the Berlin definition]. **Revista española de anestesiología y reanimación**, Spain, v. 61, n. 6, p. 319–327, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2014.02.007>.
- LUNARDELLI, Elizabeth Buss; MACHADO, Fernando Osni. **Protocolo clínico – Síndrome do desconforto respiratório agudo**. 2016. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/medicina-intensiva/wp-content/uploads/sites/35/2016/03/Protocolo-SDRA-2016.pdf>. Acesso em: 2 out. 2021.

MARHONG, Jonathan D.; MUNSHI, Laveena; DETSKY, Michael; TELESNICKI, Teagan; FAN, Eddy. Mechanical ventilation during extracorporeal life support (ECLS): a systematic review. **Intensive care medicine**, United States, v. 41, n. 6, p. 994–1003, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3716-2>.

MARSHALL, J. M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 74, n. 3, p. 543–594, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.3.543>.

MCNAMEE, James J. et al. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. **JAMA**, [S. l.], v. 326, n. 11, p. 1013–1023, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13374>.

MENDES, Pedro Vitale; MELRO, Livia Maria Garcia; LI, Ho Yeh; JOELSONS, Daniel; ZIGALB, Rogerio; RIBEIRO, José Mauro da Fonseca Pestana; BESEN, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro; PARK, Marcelo. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adult patients: a systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 548–554, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190077>.

MERKUS, Peter J. F. M. Effects of childhood respiratory diseases on the anatomical and functional development of the respiratory system. **Paediatric Respiratory Reviews**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 28–39, 2003. DOI: [10.1016/S1526-0542\(02\)00311-1](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(02)00311-1).

MHRA. **Guidance Rapidly manufactured ventilator system specification**. 2020. Disponível em: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/876167/RMVS001\\_v3.1.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/876167/RMVS001_v3.1.pdf). Acesso em: 2 out. 2021.

MIOT, Hélio Amante. **Agreement analysis in clinical and experimental trials**. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/DVPVnQPdt8qGj8Ryhx7j8yk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 set. 2021.

MIRANDA-VILELA, Ana Luisa. **Fisiologia da respiração**. 2019. Disponível em: <https://afh.bio.br/sistemas/respiratorio/2.php>. Acesso em: 1 out. 2021.

MOON, Yuko S.; OHTSUBO, Satoshi; GOMEZ, Michael R.; MOON, Jon K.; NOSE, Yukihiko. Comparison of Centrifugal and Roller Pump Hemolysis Rates at Low Flow. **Artificial Organs**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 579–581, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1996.tb04485.x>.

MORALES-QUINTEROS, Luis; ARTIGAS, Antonio. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome: does it really help? **Journal of thoracic disease**, [S. l.], v. 10, n. Suppl 26, p. S3166–S3168, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.110>.

MORALES-QUINTEROS, Luis; ARTIGAS, Antonio; KAUFMAN, David A. Precision Medicine for Extracorporeal CO(2) Removal for Acute Respiratory Distress Syndrome: CO(2) Physiological Considerations. **American journal of respiratory and critical care medicine**, United States, v. 197, n. 8, p. 1090–1091, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2124LE>.

MORALES-QUINTEROS, Luis; DEL SORBO, Lorenzo; ARTIGAS, Antonio. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. **Annals of Intensive Care**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 79, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0551-6>.

MORRIS, A. H. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, United States, v. 149, p. 295–305, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306022>.

MULDER, M. M. G.; FAWZY, I.; LANCÉ, M. D. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. **Neth J Crit Care**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 6–13, 2018. Disponível em:



[https://www.researchgate.net/profile/Mark-Mulder/publication/323112579\\_ECMO\\_and\\_anticoagulation\\_A\\_comprehensive\\_review/links/633474dbff870c55cee369de/ECMO-and-anticoagulation-A-comprehensive-review.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Mark-Mulder/publication/323112579_ECMO_and_anticoagulation_A_comprehensive_review/links/633474dbff870c55cee369de/ECMO-and-anticoagulation-A-comprehensive-review.pdf). Acesso em: 18 mar. 2023.

MULROW, Cynthia D. Systematic Reviews: Critical Links in the Great Chain of Evidence. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 126, n. 5, p. 389, 1997. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00008>.

MUNSHI, Laveena; TELESNICKI, Teagan; WALKEY, Allan; FAN, Eddy. Extracorporeal life support for acute respiratory failure. A systematic review and metaanalysis. **Annals of the American Thoracic Society**, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 802–810, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201401-012OC>.

MUNSHI, Laveena; WALKEY, Allan; GOLIGHER, Ewan; PHAM, Tai; ULERYK, Elizabeth M.; FAN, Eddy. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Respiratory medicine**, England, v. 7, n. 2, p. 163–172, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30452-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30452-1).

NATTIE, Eugene; LI, Aihua. Central Chemoreceptors: Locations and Functions. *Em: Comprehensive Physiology*. [s.l.] : Wiley, 2012. p. 221–254. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c100083>.

NIH. **Lung disease**. 2022. Disponível em: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/conditions/lung-disease/index.cfm>. Acesso em: 7 mar. 2023.

OPAS. **Emergência de oxigênio devido à COVID-19 afeta mais de meio milhão de pessoas em países de baixa e média renda todos os dias**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/25-2-2021-emergencia-oxigenio-devido-covid-19-afeta-mais-meio-milhao-pessoas-em-paises>. Acesso em: 7 mar. 2023.

ØRBO, Marte Christine; KARLSEN, Sidsel Fredheim; PEDERSEN, Ellinor Phillips; HERMANSEN, Stig Eggen; RØNNING, Per Bjørnerud; NERGAARD, Kathrine Aas; NAESHEIM, Torvind; MYRMEL, Truls. Health-related quality of life after extracorporeal membrane oxygenation: a single centre's experience. **ESC heart failure**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 701–710, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12433>.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [S. l.], p. n71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PARREIRA, Verônica F.; BUENO, Carolina J.; FRANÇA, Danielle C.; VIEIRA, Danielle S. R.; PEREIRA, Dirceu R.; BRITTO, Raquel R. Padrão respiratório e movimento toracoabdominal em indivíduos saudáveis: influência da idade e do sexo. **Rev Bras Fisioter**, [S. l.], v. v. 14, n., n. ISSN 1413-3555, p. 411–6, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010000500010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/gsyXpLD5C8LPktT8bnBkcKG/?format=pdf&lang=pt>.

PATEL, Bhakti K. **Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (IRHA, SARA)**. 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/medicina-de-cuidados-criticos/insuficiencia-respiratoria-e-ventilacao-mecanica/insuficiencia-respiratoria-hipoxemica-aguda-irha,-sara>. Acesso em: 23 ago. 2021.

PEEK, Giles J. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. **LANCET**, STE 800, 230 PARK AVE, NEW YORK, NY 10169 USA, v. 374, n. 9698, p. 1351–1363, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).

- PENG, Fujun et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. **Canadian Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 36, n. 6, p. 915–930, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.010>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X20303950>.
- PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 369–371, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000200019>. Disponível em: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742014000200019&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000200019&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
- PETERSON, Destiny; KEELEY, Jared W. Syndrome, Disorder, and Disease. *Em: The Encyclopedia of Clinical Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2015. p. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp154>.
- PINHEIRO, Bruno Valle; MURAOKA, Fabiana Sayuri; ASSIS, Raimunda Violante Campos; LAMIN, Raul; PINTO, Sérgio Paulo dos Santos; RIBEIRO JÚNIOR, Paulo Justiniano; OLIVEIRA, Júlio César Abreu De. Precisão do diagnóstico clínico da síndrome do desconforto respiratório agudo quando comparado a achados de necropsia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 423–428, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400011>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132007000400011&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000400011&lng=pt&tlng=pt).
- RAE, John. **Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo**. 2019. Disponível em: <https://resources.wfsahq.org/atotw/sindrome-do-desconforto-respiratorio-agudo/>. Acesso em: 2 out. 2021.
- RAMANATHAN, Kollengode; ANTOGNINI, David; COMBES, Alain; PADEN, Matthew; ZAKHARY, Bishoy; OGINO, Mark; MACLAREN, Graeme; BRODIE, Daniel; SHEKAR, Kiran. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 518–526, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020301211>.
- RANIERI, V. Marco; RUBENFELD, Gordon D.; THOMPSON, B. Taylor; FERGUSON, Niall D.; CALDWEL, L Ellen; FAN, Eddy; CAMPOROTA, Luigi; SLUTSKY, Arthur S. Acute Respiratory Distress Syndrome. **JAMA**, [S. l.], v. 307, n. 23, 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>.
- RODRIGUES, Caroline Legramanti; ZIEGELMANN, Patrícia Klarmann. **Metanálise: um guia prático**. 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/24862>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- ROTTA, Alexandre Tellechea; KUNRATH, Cláudia Laura Barberio; WIRYAWAN, Budi. O manejo da síndrome do desconforto respiratório agudo - Management of the acute respiratory distress syndrome. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 79, p. S149–S160, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000800004>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572003000800004&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572003000800004&lang=pt).
- RYU, Yon Ju; KOH, Won-Jung; KANG, Eun Hae; SUH, Gee Young; CHUNG, Man Pyo; KIM, Hojoong; KWON, O. Jung. Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. **Respirology**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 406–411, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.01007.x>.
- SACKETT, David Lawrence; ROSENBERG, W. M. On the need for evidence-based medicine. **Journal of public health medicine**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 330–4, 1995.
- SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andruccioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search.

**Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en).

SCHETTINO, Guilherme P. P.; REIS, Marco Antonio Soares; GALAS, Filomena; PARK, Marcelo; FRANCA, Suelene; OKAMOTO, Valdelis. **Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva**. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/bV9MrhGy4fqRHBdW96hZm3k/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 1 out. 2021.

SEGURA MUÑOZ, Susana Inés; TAKAYANAGU, Angela Maria Magosso; SANTOS, Cláudia Benedita Dos; SANCHEZ-SWEATMAN, Otto. **Systematic literature review and meta-analysis: basic notions about its design, interpretation and application in health research**. 2002. Disponível em: [http://www.proceedings.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_isoref&pid=MSC00000005200200020010&lng=en](http://www.proceedings.scielo.br/scielo.php?script=sci_isoref&pid=MSC00000005200200020010&lng=en). Acesso em: 26 set. 2021.

SHAMSEER, Larissa; MOHER, David; CLARKE, Mike; GHERSI, Davina; LIBERATI, Alessandro; PETTICREW, Mark; SHEKELLE, Paul; STEWART, Lesley A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, [S. l.], v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g7647>.

SHELLY, Maire. P.; NIGHTINGALE, Peter. ABC of intensive care: Respiratory support. **BMJ**, [S. l.], v. 318, n. 7199, p. 1674–1677, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7199.1674>. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.318.7199.1674>.

SILVA, Marisa Passos et al. Extracorporeal membrane oxygenation in circulatory and respiratory failure - A single-center experience. **Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology**, Portugal, v. 36, n. 11, p. 833–842, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.01.003>.

SINGH, Jatinder. Mendeley: A free research management tool for desktop and web. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 62–63, 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-500X.64539>.

SMITH, Curtis. A.; BLAIN, Grégory M.; HENDERSON, Kathleen S.; DEMPSEY, Jerome A. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO<sub>2</sub>: role of carotid body CO<sub>2</sub>. **The Journal of Physiology**, [S. l.], v. 593, n. 18, p. 4225–4243, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP270114>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Insuficiência Respiratória Aguda**. 2017. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/Terapia\\_-\\_Insuficiencia\\_Respiratoria\\_Aguda.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Terapia_-_Insuficiencia_Respiratoria_Aguda.pdf).

SOUZA, Daniel Balduino De; FRONDANA, Fernanda Vieira; SILVA, Fábila. Comparison between technical parameters recommended by regulatory agencies and relevant institutions for ventilatory therapy equipment used in patients with COVID-19. [S. l.], 2021.

STERNE, Jonathan A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, [S. l.], p. i4898, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4898>.

STERNE, Jonathan AC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, [S. l.], p. i4919, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

SURI, H. S.; LI, G.; GAJIC, O. Epidemiology of Acute Respiratory Failure and Mechanical Ventilation. *Em: Intensive Care Medicine*. New York, NY: Springer New York, 2008. p. 193–202. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-77383-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77383-4_18).

TOOMASIAN, John M.; SCHREINER, Robert J.; MEYER, David E.; SCHMIDT, Monica E.; HAGAN, Sarah E.; GRIFFITH, Grant W.; BARTLETT, Robert H.; COOK, Keith E. A Polymethylpentene Fiber Gas Exchanger for Long-Term Extracorporeal Life Support. *ASAIO Journal*, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 390–397, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000169111.66328.a8>. Disponível em: <http://journals.lww.com/00002480-200507000-00014>.

TRAMM, R.; ILIC, D.; DAVIES, A. R.; PELLEGRINO, V. A.; ROMERO, L.; HODGSON, C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, R. Tramm, Monash University, Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre (ANZIC-RC), Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Level 6 The Alfred Centre, 99 Commercial Road, Melbourne, VIC, Australia, v. 2017, n. 6, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD010381.pub2. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616517330&from=export>.

UFCSPA. **Gerenciamento de Referências com o Mendeley**. 2020. Disponível em: <https://www.ufcspa.edu.br/documentos/biblioteca/tut-mendeley.pdf>. Acesso em: 8 jul. 2022.

URTIGA, Livia Maria Pordeus Coura; VALENTINI, Ana Paula; ALMEIDA, Ketly Yngrid; FORMIGA, Rafaela Carneiro de Almeida; LIMA, Laís Barreto de Araújo Holanda; PEREIRA, Arthur Ribeiro Coutinho da Franca. Uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com COVID-19 / Use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 24883–24888, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-102>.

VAQUER, Sergi; DE HARO, Candelaria; PERUGA, Paula; OLIVA, Joan Carles; ARTIGAS, Antonio. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 51, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0275-4>.

VARGAS, Frédéric; THILLE, Arnaud; LYAZIDI, Aissam; MASTER, Biomed Eng; ROCHE CAMPO, Ferran; BROCHARD, Laurent. Helmet with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation\*. *Critical Care Medicine*, [S. l.], v. 37, n. 6, p. 1921–1928, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fff93>.

VIEIRA, Anthony J.; GARRETT, Joanne M. Understanding interobserver agreement the Kappa statistic. *Farm. Med.*, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 360–363, 2005.

VISWANATHAN, Meera; PATNODE, Carrie D.; BERKMAN, Nancy D.; BASS, Eric B.; CHANG, Stephanie; HARTLING, Lisa; MURAD, M. Hassan; TREADWELL, Jonathan R.; KANE, Robert L. Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions. *Journal of Clinical Epidemiology*, [S. l.], v. 97, p. 26–34, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.12.004>.

VUYLSTEKE, Alain; BRODIE, Daniel; COMBES, Alain; FOWLES, Jo-Anne; PEEK, Giles. **ECMO in the adult patient. Core critical care.** [s.l.: s.n.].

WAN, Xiang; WANG, Wenqian; LIU, Jiming; TONG, Tiejun. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 135, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>.

XU, Kaijin et al. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University*.

**Medical sciences**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 147–157, 2020. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.

ZAPOL, W. M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 242, n. 20, p. 2193–2196, 1979. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.242.20.2193>.

# APÊNDICES

## APÊNDICE A – Descritores e os sinônimos utilizados na busca nos bancos de dados

**Descritores: Pesquisa realizada em 03/05/2021**

### [A] - Descritores DECS

#### [1] - Descritores

- Português: Oxigenação por Membrana Extracorpórea
- Inglês: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
- Espanhol: *Oxigenación por Membrana Extracorpórea*
- Francês: *Oxygénation extracorporelle sur oxygénateur à membrane*

#### Termos alternativos:

- Circulação Extracorpórea com Oxigenador de Membrana
- ECMO
- Oxigenação com Membrana Extracorpórea
- Suporte Vital Extracorpóreo
- Tratamento ECLS
- Tratamento ECMO

E02.880.301; E04.292.451

#### [2] - Descritores

- Português: Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto
- Inglês: *Respiratory Distress Syndrome, Adult*
- Espanhol: *Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto*
- Francês: *Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte*

#### Termos alternativos:

- ARDS Humano
- Pulmão de Choque
- SDRA Humano
- Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
- Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
- Síndrome do Desconforto Respiratório em Adultos

C08.381.840; C08.618.840

#### [3] - Descritores

- Português: Ventiladores mecânicos
- Inglês: *Ventilators mechanical*
- Espanhol: *Ventiladores Mecánicos*
- Francês: *Respirateurs artificiels*

#### Termo alternativo:

- Respiradores
- Respiradores Mecânicos
- Respiradores Pulmonares
- Ventiladores Pulmonares

E07.950

**[4] - Descritor**

- Português: Ensaio Clínico Controlado Aleatório
- Inglês: *Randomized Controlled Trial*
- Espanhol: *Ensayo Clínico Controlado Aleatorio*
- Francês: *Essai contrôlé randomisé*

Termo alternativo:

- Ensaio Clínico Controlado Randomizado
- Ensaio Controlado Aleatório

V03.175.250.500.500

**[B] - MESH** - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

**[1] - Descritor**

*Entry Terms:*

- *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
- *Extracorporeal Membrane Oxygenations*
- *Membrane Oxygenation, Extracorporeal*
- *Oxygenation, Extracorporeal Membrane*
- *ECMO Treatment*
- *ECMO Treatments*
- *Treatment, ECMO*
- *ECLS Treatment*
- *ECLS Treatments*
- *Treatment, ECLS*
- *ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation*
- *Extracorporeal Life Support*
- *Extracorporeal Life Supports*
- *Life Support, Extracorporeal*
- *Venoarterial ECMO*
- *ECMO, Venoarterial*
- *Venoarterial ECMOs*
- *Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*
- *Venovenous ECMO*
- *ECMO, Venovenous*
- *Venovenous ECMOs*
- *Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation*

E02.880.301; E04.292.451

**[2] - Descritor**

*Entry Terms:*

- *Respiratory Distress Syndrome*
- *Distress Syndrome, Respiratory*
- *Distress Syndromes, Respiratory*
- *Respiratory Distress Syndromes*
- *Syndrome, Respiratory Distress*
- *Shock Lung*
- *Lung, Shock*
- *Respiratory Distress Syndrome, Acute*
- *Acute Respiratory Distress Syndrome*
- *ARDS, Human*
- *Human ARDS*
- *Respiratory Distress Syndrome, Pediatric*
- *Pediatric Respiratory Distress Syndrome*
- *Respiratory Distress Syndrome, Adult*
- *RAdult Respiratory Distress Syndrome*

C08.381.840; C08.618.840

### **[3] - Descritor**

*Entry Terms:*

- *Mechanical Ventilator*
- *Mechanical Ventilators*
- *Ventilator, Mechanical*
- *Pulmonary Ventilators*
- *Ventilators, Pulmonary*
- *Pulmonary Ventilator*
- *Respirators*
- *Respirator*
- *Ventilator, Pulmonary*
- *Ventilators*
- *Ventilator*

E07.950

### **[4] - Descritor**

*Entry Terms:*

- *Randomized Controlled Trial*
- *Clinical Trials, Randomized*
- *Trials, Randomized Clinical*
- *Controlled Clinical Trials, Randomized*

E05.318.372.250.250.365.500;

N05.715.360.330.250.250.365.500;

N06.850.520.450.250.250.365.500

**[C]** – *Emtree Terms* (Pesquisa realizada em 19/01/2022).

### **[1] – Descritor**



*extracorporeal oxygenation:*

- *arterio-venous ECMO*
- *veno-arterial ECMO*
- *veno-venous ECMO*

*“History: This term was added to Emtree in 1974.*

*Synonyms: ECLS (extracorporeal life support); ECLS therapy; ECLS treatment; ECMO (extracorporeal membrane oxygenation); ECMO support; ECMO therapy; ECMO treatment; extra corporal membrane oxygenation; extra corporeal life support; extra corporeal membrane oxygen support; extra corporeal membrane oxygenation; extra corporeal membrane oxygenator support; extra corporeal membrane oxygenator therapy; extra corporeal membranous oxygenation; extra corporeal oxygenation; extra-corporeal membrane oxygenation; extra-pulmonary oxygen therapy; extra-pulmonary oxygenation; extra-pulmonic oxygenation; extracorporeal membrane oxygenation; extracorporeal oxygenation; extracorporeal oxygenization; extracorporeal circulation membrane oxygen support; extracorporeal life support; extracorporeal membran-oxygenation; extracorporeal membrane oxygen (therapy); extracorporeal membrane oxygen support; extracorporeal membrane oxygen-ation; extracorporeal membrane oxygenation; extracorporeal membrane oxygenator; extracorporeal membranous oxygenation; extracorporeal membranes oxygenation; extracorporeal membranooxygenation; extracorporeal membranous oxygen support; extracorporeal membranous oxygenation; extracorporeal membranous oxygenator support; extracorporeal membranooxygenation; extracorporeal pump oxygenation; extrapulmonary blood oxygenation; extrapulmonary membrane oxygenation; extrapulmonary oxygen therapy; extrapulmonary oxygenation; membrane oxygenation, extracorporeal; oxygenation, extracorporeal.*

*Dorland's dictionary: extracorporeal membrane oxygenation = extracorporeal life support.*

*Definition from Dorland's Medical Dictionary, 32nd edition, copyright © 2011 by Elsevier. For more information please go to [www.dorlands.com](http://www.dorlands.com)”.*

## **[2] – Descriptor**

*adult respiratory distress syndrome*

*“History: This term was added to Emtree in 1981.*

*Synonyms: acute respiration distress syndrome; acute respiratory disease syndrome; acute respiratory distress syndrome; adult respiration distress; adult respiratory distress; ARDS; lung shock; posttraumatic lung failure; posttraumatic pulmonary insufficiency; respiratory distress syndrome, acute; respiratory distress syndrome, adult; respiratory distress, adult; shock lung.*

*Dorland's dictionary: acute respiratory distress syndrome = fulminant pulmonary interstitial and alveolar edema, which usually develops within a few days after an initiating trauma; it is thought to result from alveolar injury that has led to increased capillary permeability. Called also adult respiratory distress s. and shock lung.*

*adult respiratory distress syndrome = acute respiratory distress s.*

*shock lung = acute respiratory distress syndrome.*

*Definition from Dorland's Medical Dictionary, 32nd edition, copyright © 2011 by Elsevier. For more information please go to [www.dorlands.com](http://www.dorlands.com)”.*

## **[3] – Descriptor**

*mechanical ventilator*

*“History: This term was added to Emtree in 2013.*

*Synonyms: BT-V2S; Elisee (mechanical ventilator); Elisee 150; Life2000; mechanical ventilators; PLV-100; Respironics V60; SERVO-air; Servo-i; Tangens 2C; Trilogy 100; ventilators, mechanical”.*

#### **[4] – Descriptor**

*Randomized Controlled Trial*

- *equivalence trial*
- *non-inferiority trial*
- *pragmatic trial*
- *superiority trial*

*“History: This term was added to Emtree in 1993.*

*Synonyms: controlled trial, randomized; randomised controlled study; randomised controlled trial; randomized controlled study; trial, randomized controlled.*

*Dorland's dictionary*

*randomized controlled trial = a test in which subjects are assigned to groups in a random manner. In a clinical trial, an appropriate control group is used, such as to receive placebo or sham treatment or the standard well-established therapy, and this is compared with a group receiving experimental therapy; patients are assigned in a random manner to one of the groups, usually with blinding (see blind t.). This method is generally considered to yield the strongest scientific evidence of any well-designed trial.*

*Definition from Dorland's Medical Dictionary, 32nd edition, copyright © 2011 by Elsevier. For more information please go to [www.dorlands.com](http://www.dorlands.com)”.*

*EMTREE Scope Note*

*randomized controlled trial = Used for original reports of clinical trials using a control group (e.g. placebo, sham or no treatment, standard intervention) for comparison with the experimental intervention, with random allocation of subjects to experimental and control groups”.*

APÊNDICE B – Utilização dos operadores lógicos booleanos nos bancos de dados.

Banco de dados	Revisor (1)	Revisor (2)
<u>Web of Science</u>	<p>Pesquisa 2 Data: 2022-01-19 Resultados: 259</p> <p>#1. ((Randomized Controlled Trial) OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) ) (Todos os campos) #2. Extracorporeal Membrane Oxygenation (Todos os campos) or Membrane Oxygenation, Extracorporeal (Todos os campos) or Oxygenation, Extracorporeal Membrane (Todos os campos) or ECMO Treatment (Todos os campos) or Treatment, ECMO (Todos os campos) or ECLS Treatment (Todos os campos) or Treatment, ECLS (Todos os campos) or ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation (Todos os campos) or Extracorporeal Life Support (Todos os campos) or Life Support, Extracorporeal (Todos os campos) or Venous Arterial ECMO (Todos os campos) or ECMO, Venous Arterial (Todos os campos) or Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (Todos os campos) or Venous Arterial ECMO (Todos os campos) or Venous Arterial ECMOs (Todos os campos) or Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (Todos os campos) #3. Respiratory Distress Syndrome (Todos os campos) or Distress Syndrome, Respiratory (Todos os campos) or Syndrome, Respiratory Distress (Todos os campos) or Shock Lung (Todos os campos) or Lung, Shock (Todos os campos) or Respiratory Distress Syndrome, Acute (Todos os campos) or Acute Respiratory Distress Syndrome (Todos os campos) or ARDS, Human (Todos os campos) or Human ARDS (Todos os campos) or Respiratory Distress Syndrome, Pediatric (Todos os campos) or Pediatric Respiratory Distress Syndrome (Todos os campos) or Respiratory Distress Syndrome, Adult</p>	<p>Pesquisa 2 Data: 2022-01-18 Resultados: 146</p> <p>((Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR ECLS Treatment OR ECLS Treatments OR ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Life Support OR Extracorporeal Life Supports OR Venous Arterial ECMO OR Venous Arterial ECMOs OR Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venous Arterial ECMOs OR Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenator OR Membrane Oxygenators) AND (Mechanical Ventilation OR Mechanical Ventilations OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilators OR Pulmonary Ventilator OR Pulmonary Ventilators OR Respirator OR Respirators OR Ventilator OR Ventilators) AND (Respiratory Distress Syndrome OR Respiratory Distress Syndromes OR Shock Lung OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Human ARDS OR Pediatric Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome) AND (Randomized Controlled Trial OR Randomized Clinical Trials OR Randomized Controlled Clinical Trials))</p>

*(Todos os campos) or Adult  
Respiratory Distress Syndrome (Todos  
os campos) #4 #3 AND #2 AND #1*

Pesquisa 1  
Data: 2021-07-28  
Resultados: 143

*((Extracorporeal Membrane  
Oxygenation OR Extracorporeal  
Membrane Oxygenations OR ECMO  
Treatment OR ECMO Treatments OR  
ECLS Treatment OR ECLS  
Treatments OR ECMO Extracorporeal  
Membrane Oxygenation OR  
Extracorporeal Life Support OR  
Extracorporeal Life Supports OR  
Venoarterial ECMO OR Venoarterial  
ECMOs OR Venoarterial  
Extracorporeal Membrane  
Oxygenation OR Venovenous ECMO  
OR Venovenous ECMOs OR  
Venovenous Extracorporeal  
Membrane Oxygenation OR  
Membrane Oxygenator OR Membrane  
Oxygenators) AND (Mechanical  
Ventilation OR Mechanical Ventilations  
OR Artificial Respiration OR Artificial  
Respirations OR Mechanical Ventilator  
OR Mechanical Ventilators OR  
Pulmonary Ventilator OR Pulmonary  
Ventilators OR Respirator OR  
Respirators OR Ventilator OR  
Ventilators) AND (Respiratory Distress  
Syndrome OR Respiratory Distress  
Syndromes OR Shock Lung OR Acute  
Respiratory Distress Syndrome OR  
Human ARDS OR Pediatric  
Respiratory Distress Syndrome OR  
Adult Respiratory Distress Syndrome)  
AND (Randomized Controlled Trial OR  
Randomized Clinical Trials OR  
Randomized Controlled Clinical  
Trials))*

Pesquisa 1  
Data: 2021-06-19  
Resultados: 255

*((Randomized Controlled Trial) OR  
(Clinical Trials, Randomized) OR  
(Trials, Randomized Clinical) OR  
(Controlled Clinical Trials,  
Randomized)) AND ((Extracorporeal  
Membrane Oxygenation) OR  
(Membrane Oxygenation,  
Extracorporeal) OR (Oxygenation,  
Extracorporeal Membrane) OR (ECMO  
Treatment) OR (Treatment, ECMO)  
OR (ECLS Treatment) OR (Treatment,  
ECLS) OR (ECMO Extracorporeal  
Membrane Oxygenation) OR  
ALL=(Extracorporeal Life Support) OR  
ALL=(Life Support, Extracorporeal) OR  
ALL=(Venoarterial ECMO) OR  
(ECMO, Venoarterial) OR  
(Venoarterial Extracorporeal  
Membrane Oxygenation) OR  
(Venovenous ECMO) OR (ECMO,  
Venovenous) OR (Venovenous  
ECMOs) OR (Venovenous  
Extracorporeal Membrane  
Oxygenation)) AND ((Respiratory  
Distress Syndrome) OR (Distress  
Syndrome, Respiratory) OR  
(Syndrome, Respiratory Distress) OR  
(Shock Lung) OR (Lung, Shock) OR  
(Respiratory Distress Syndrome,  
Acute) OR (Acute Respiratory Distress  
Syndrome) OR (ARDS, Human) OR  
(Human ARDS) OR (Respiratory  
Distress Syndrome, Pediatric) OR  
(Pediatric Respiratory Distress  
Syndrome) OR (Respiratory Distress  
Syndrome, Adult) OR (Adult  
Respiratory Distress Syndrome))*

**Cochrane  
Library**

Pesquisa 2  
Data: 2022-01-19  
Resultados: 153

*#1. (Extracorporeal Membrane  
Oxygenation):ti,ab,kw OR  
(Extracorporeal Membrane  
Oxygenations):ti,ab,kw OR (Membrane  
Oxygenation, Extracorporeal):ti,ab,kw  
OR (Oxygenation, Extracorporeal  
Membrane):ti,ab,kw OR (ECMO  
Treatment):ti,ab,kw #2. (ECMO  
Treatments):ti,ab,kw OR (Treatment,  
ECMO):ti,ab,kw OR (ECLS  
Treatment):ti,ab,kw OR (ECLS*

Pesquisa 2  
Data: 2022-01-19  
Resultados: 221

*((Extracorporeal Membrane  
Oxygenation OR Extracorporeal  
Membrane Oxygenations OR ECMO  
Treatment OR ECMO Treatments OR  
ECLS Treatment OR ECLS  
Treatments OR ECMO Extracorporeal  
Membrane Oxygenation OR  
Extracorporeal Life Support OR  
Extracorporeal Life Supports OR  
Venoarterial ECMO OR Venoarterial  
ECMOs OR Venoarterial*

Treatments):ti,ab,kw OR (Treatment, ECLS):ti,ab,kw #3.(ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation):ti,ab,kw OR (Extracorporeal Life Support):ti,ab,kw OR (Extracorporeal Life Supports):ti,ab,kw OR (Life Support, Extracorporeal):ti,ab,kw OR (Venoarterial ECMO):ti,ab,kw #4.(ECMO, Venoarterial):ti,ab,kw OR (Venoarterial ECMOs):ti,ab,kw OR (Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation):ti,ab,kw OR (Venovenous ECMO):ti,ab,kw OR (ECMO, Venovenous):ti,ab,kw #5.(Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation):ti,ab,kw OR (Venovenous ECMOs):ti,ab,kw #6.(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) #7.(Respiratory Distress Syndrome):ti,ab,kw OR (Distress Syndrome, Respiratory):ti,ab,kw OR (Distress Syndromes, Respiratory):ti,ab,kw OR (Respiratory Distress Syndromes):ti,ab,kw OR (Syndrome, Respiratory Distress):ti,ab,kw #8.(Shock Lung):ti,ab,kw OR (Lung, Shock):ti,ab,kw OR (Respiratory Distress Syndrome, Acute):ti,ab,kw OR (Acute Respiratory Distress Syndrome):ti,ab,kw OR (ARDS, Human):ti,ab,kw #9.(Human ARDS):ti,ab,kw OR (Respiratory Distress Syndrome, Pediatric):ti,ab,kw OR (Pediatric Respiratory Distress Syndrome):ti,ab,kw OR (Respiratory Distress Syndrome, Adult):ti,ab,kw OR (Adult Respiratory Distress Syndrome):ti,ab,kw #10.(#7) OR (#8) OR (#9) #11.(Randomized Controlled Trial):ti,ab,kw OR (Clinical Trials, Randomized):ti,ab,kw OR (Trials, Randomized Clinical):ti,ab,kw OR (Controlled Clinical Trials, Randomized):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12.(#6) AND (#10) AND (#11)

Pesquisa 1  
Data: 2021-07-28  
Resultados: 207

((Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR ECLS Treatment OR ECLS Treatments OR ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation OR

Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venovenous ECMO OR Venovenous ECMOs OR Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Membrane Oxygenator OR Membrane Oxygenators) AND (Mechanical Ventilation OR Mechanical Ventilations OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilators OR Pulmonary Ventilator OR Pulmonary Ventilators OR Respirator OR Respirators OR Ventilator OR Ventilators) AND (Respiratory Distress Syndrome OR Respiratory Distress Syndromes OR Shock Lung OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Human ARDS OR Pediatric Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome))

Pesquisa 1  
Data: 2021-06-19  
Resultados: 138

((Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Extracorporeal Membrane Oxygenations) OR (Membrane Oxygenation, Extracorporeal) OR (Oxygenation, Extracorporeal Membrane) OR (ECMO Treatment)) AND ((ECMO Treatments)

*Extracorporeal Life Support OR Extracorporeal Life Supports OR Venoarterial ECMO OR Venoarterial ECMOs OR Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venovenous ECMO OR Venovenous ECMOs OR Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Membrane Oxygenator OR Membrane Oxygenators) AND (Mechanical Ventilation OR Mechanical Ventilations OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilators OR Pulmonary Ventilator OR Pulmonary Ventilators OR Respirator OR Respirators OR Ventilator OR Ventilators) AND (Respiratory Distress Syndrome OR Respiratory Distress Syndromes OR Shock Lung OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Human ARDS OR Pediatric Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome))*

*OR (Treatment, ECMO) OR (ECLS Treatment) OR (ECLS Treatments) OR (Treatment, ECLS)) AND ((ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Extracorporeal Life Support) OR (Extracorporeal Life Supports) OR (Life Support, Extracorporeal) OR (Venoarterial ECMO)) AND ((ECMO, Venoarterial) OR (Venoarterial ECMOs) OR (Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Venovenous ECMO) OR (ECMO, Venovenous)) AND ((Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Venovenous ECMOs)) AND ((Respiratory Distress Syndrome) OR (Distress Syndrome, Respiratory) OR (Distress Syndromes, Respiratory) OR (Respiratory Distress Syndromes) OR (Syndrome, Respiratory Distress)) AND ((Shock Lung) OR (Lung, Shock) OR (Respiratory Distress Syndrome, Acute) OR (Acute Respiratory Distress Syndrome) OR (ARDS, Human)) AND ((Human ARDS) OR (Respiratory Distress Syndrome, Pediatric) OR (Pediatric Respiratory Distress Syndrome) OR (Respiratory Distress Syndrome, Adult) OR (Adult Respiratory Distress Syndrome)) AND ((Randomized Controlled Trial) OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized))*

**Embase**

Pesquisa 2  
 Data: 2022-01-19  
 Resultados: 352

*#4. #1 AND #2 AND #3 #3. respiratory AND distress AND syndrome OR (distress AND syndrome, AND respiratory) OR (distress AND syndromes, AND respiratory) OR (respiratory AND distress AND syndromes) OR (syndrome, AND respiratory AND distress) OR (shock AND lung) OR (lung, AND shock) OR (respiratory AND distress AND syndrome, AND acute) OR (acute AND respiratory AND distress AND syndrome) OR (ards, AND human) OR (human AND ards) OR (respiratory AND distress AND syndrome, AND pediatric) OR (pediatric AND respiratory AND distress AND syndrome) OR (respiratory AND*

Pesquisa 2  
 Data: 2022-01-18  
 Resultados: 13

*((extracorporeal AND oxygenation OR 'veno arterial') AND ecmo OR 'veno venous') AND ecmo OR extracorporeal) AND membrane AND oxygenation AND device AND (((mechanical AND ventilation OR artificial) AND ventilation OR mechanical) AND ventilator OR ventilator OR invasive) AND ventilation OR noninvasive) AND ventilation AND (((respiratory AND distress AND syndrome OR adult) AND respiratory AND distress AND syndrome OR ards OR neonatal) AND respiratory AND distress AND syndrome OR pediatric) AND respiratory AND distress AND 'randomized controlled trial'*

*distress AND syndrome, AND adult*  
*OR (adult AND respiratory AND*  
*distress AND syndrome) #2.*  
*randomized AND controlled AND trial*  
*OR (clinical AND trials, AND*  
*randomized) OR (trials, AND*  
*randomized AND clinical) OR*  
*(controlled AND clinical AND trials,*  
*AND randomized) #1. extracorporeal*  
*AND ('membrane'/exp OR*  
*membrane)AND ('oxygenation'/exp OR*  
*oxygenation) OR (extracorporeal AND*  
*('membrane'/exp OR membrane) AND*  
*oxygenations) OR (('membrane'/exp*  
*OR membrane) AND oxygenation,*  
*AND extracorporeal) OR (oxygenation,*  
*AND extracorporeal AND*  
*('membrane'/exp OR membrane)) OR*  
*(ecmo AND ('treatment'/exp OR*  
*treatment)) OR (ecmo AND*  
*treatments) OR (treatment, AND*  
*ecmo) OR (ecls AND ('treatment'/exp*  
*OR treatment)) OR (ecls AND*  
*treatments) OR (treatment, AND ecls)*  
*OR (ecmo AND extracorporeal AND*  
*('membrane'/exp OR membrane) AND*  
*('oxygenation'/exp OR oxygenation))*  
*OR (extracorporeal AND ('life'/exp OR*  
*life) AND ('support'/exp OR support))*  
*OR (extracorporeal AND ('life'/exp OR*  
*life) AND supports) OR (('life'/exp OR*  
*life) AND support, AND extracorporeal)*  
*OR (venoarterial AND ecmo) OR*  
*(ecmo, AND venoarterial) OR*  
*(venoarterial AND ecmos) OR*  
*(venoarterial AND extracorporeal AND*  
*('membrane'/exp OR membrane) AND*  
*('oxygenation'/exp OR oxygenation))*  
*OR (venovenous AND ecmo) OR*  
*(ecmo, AND venovenous) OR*  
*(venovenous AND ecmos) OR*  
*(venovenous AND extracorporeal AND*  
*('membrane'/exp OR membrane) AND*  
*('oxygenation'/exp OR oxygenation))*

Pesquisa 1  
 Data: 2021-06-19  
 Resultados: 318

*(respiratory AND distress AND*  
*syndrome OR (distress AND*  
*syndrome, AND respiratory) OR*  
*(distress AND syndromes, AND*  
*respiratory) OR (respiratory AND*  
*distress AND syndromes) OR*  
*(syndrome, AND respiratory AND*  
*distress) OR (shock AND lung) OR*  
*(lung, AND shock) OR (respiratory*  
*AND distress AND syndrome, AND*  
*acute) OR (acute AND respiratory*

Pesquisa 1  
 Data: 2022-08-29  
 Resultados: 30

*((extracorporeal oxygenation OR veno-*  
*arterial ECMO OR veno-venous*  
*ECMO OR extracorporeal membrane*  
*oxygenation device) AND (mechanical*  
*ventilation OR artificial ventilation OR*  
*mechanical ventilator OR ventilator OR*  
*invasive ventilation OR noninvasive*  
*ventilation) AND (respiratory distress*  
*syndrome OR adult respiratory*  
*distress syndrome OR ARDS OR*

AND distress AND syndrome) OR (ards, AND human) OR (human AND ards) OR (respiratory AND distress AND syndrome, AND pediatric) OR (pediatric AND respiratory AND distress AND syndrome) OR (respiratory AND distress AND syndrome, AND adult) OR (adult AND respiratory AND distress AND syndrome)) AND (randomized AND controlled AND trial AND trials, AND randomized) OR (trials, AND randomized AND clinical) OR (controlled AND clinical AND trials, AND randomized)) AND (extracorporeal AND ('membrane'/exp OR membrane) AND ('oxygenation'/exp OR oxygenation) OR (extracorporeal AND ('membrane'/exp OR membrane) AND oxygenations) OR (('membrane'/exp OR membrane) AND oxygenation, AND extracorporeal) OR (oxygenation, AND extracorporeal AND ('membrane'/exp OR membrane)) OR (ecmo AND ('treatment'/exp OR treatment)) OR (ecmo AND treatments) OR (treatment, AND ecmo) OR (ecls AND ('treatment'/exp OR treatment)) OR (ecls AND treatments) OR (treatment, AND ecls) OR (ecmo AND extracorporeal AND ('membrane'/exp OR membrane) AND ('oxygenation'/exp OR oxygenation)) OR (extracorporeal AND ('life'/exp OR life) AND ('support'/exp OR support)) OR (extracorporeal AND ('life'/exp OR life) AND supports) OR (('life'/exp OR life) AND support, AND extracorporeal) OR (venoarterial AND ecmo) OR (ecmo, AND venoarterial) OR (venoarterial AND ecmos) OR (venoarterial AND extracorporeal AND ('membrane'/exp OR membrane) AND ('oxygenation'/exp OR oxygenation)) OR (venovenous AND ecmo) OR (ecmo, AND venovenous) OR (venovenous AND ecmos) OR (venovenous AND extracorporeal AND ('membrane'/exp OR membrane) AND ('oxygenation'/exp OR oxygenation))

neonatal respiratory distress syndrome OR pediatric respiratory distress))

**Medline /  
Pubmed**

Pesquisa 2  
Data: 2022-01-19  
Resultados: 93

Pesquisa 2  
Data: 2022-01-18  
Resultados: 37

#1 - Search (((Randomized Controlled Trial) OR Clinical Trials, Randomized) OR Trials, Randomized Clinical) OR Controlled Clinical Trials, Randomized): #2 - Search

(((Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR ECLS Treatment OR ECLS



(((((((((((Mechanical Ventilator) OR  
 Mechanical Ventilators) OR Ventilator,  
 Mechanical) OR Pulmonary  
 Ventilators) OR Ventilators,  
 Pulmonary) OR Pulmonary Ventilator)  
 OR Respirators) OR Respirator) OR  
 Ventilator, Pulmonary) OR Ventilators)  
 AND Ventilator) #3 - Search  
 (((((((((((Respiratory Distress  
 Syndrome) OR Distress Syndrome,  
 Respiratory) OR Distress Syndromes,  
 Respiratory) OR Respiratory Distress  
 Syndromes) OR Syndrome,  
 Respiratory Distress) OR Shock Lung)  
 OR Lung, Shock) OR Respiratory  
 Distress Syndrome, Acute) OR Acute  
 Respiratory Distress Syndrome) OR  
 ARDS, Human) OR Human ARDS)  
 OR Respiratory Distress Syndrome,  
 Pediatric) OR Pediatric Respiratory  
 Distress Syndrome) OR Respiratory  
 Distress Syndrome, Adult) OR Adult  
 Respiratory Distress Syndrome) #4 -  
 Search (((((((((((((((Extracorporeal  
 Membrane Oxygenation) OR  
 Extracorporeal Membrane  
 Oxygenations) OR Membrane  
 Oxygenation, Extracorporeal) OR  
 Oxygenation, Extracorporeal  
 Membrane) OR ECMO Treatment) OR  
 ECMO Treatments) OR Treatment,  
 ECMO) OR ECLS Treatment) OR  
 ECLS Treatments) OR Treatment,  
 ECLS) OR ECMO Extracorporeal  
 Membrane Oxygenation) OR  
 Extracorporeal Life Support) OR  
 Extracorporeal Life Supports) OR Life  
 Support, Extracorporeal) OR ECMO,  
 Venarterial) OR Venarterial ECMOs)  
 OR Venarterial Extracorporeal  
 Membrane Oxygenation) OR  
 Venovenous ECMO) OR ECMO,  
 Venovenous) OR Venovenous  
 ECMOs) OR Venovenous  
 Extracorporeal Membrane  
 Oxygenation #5 - Search (((#1) AND  
 #2) AND #3) AND #4

Pesquisa 1  
 Data: 2021-07-29  
 Resultados: 34

(((Extracorporeal Membrane  
 Oxygenation OR Extracorporeal  
 Membrane Oxygenations OR ECMO  
 Treatment OR ECMO Treatments OR  
 ECLS Treatment OR ECLS  
 Treatments OR ECMO Extracorporeal  
 Membrane Oxygenation OR  
 Extracorporeal Life Support OR

Treatments OR ECMO Extracorporeal  
 Membrane Oxygenation OR  
 Extracorporeal Life Support OR  
 Extracorporeal Life Supports OR  
 Venarterial ECMO OR Venarterial  
 ECMOs OR Venarterial  
 Extracorporeal Membrane  
 Oxygenation OR Venovenous ECMO  
 OR Venovenous ECMOs OR  
 Venovenous Extracorporeal  
 Membrane Oxygenation OR  
 Membrane Oxygenator OR Membrane  
 Oxygenators) AND (Mechanical  
 Ventilation OR Mechanical Ventilations  
 OR Artificial Respiration OR Artificial  
 Respirations OR Mechanical Ventilator  
 OR Mechanical Ventilators OR  
 Pulmonary Ventilator OR Pulmonary  
 Ventilators OR Respirator OR  
 Respirators OR Ventilator OR  
 Ventilators) AND (Respiratory Distress  
 Syndrome OR Respiratory Distress  
 Syndromes OR Shock Lung OR Acute  
 Respiratory Distress Syndrome OR  
 Human ARDS OR Pediatric  
 Respiratory Distress Syndrome OR  
 Adult Respiratory Distress Syndrome))

Pesquisa 1  
 Data: 2021-06-19  
 Resultados: 140

(extracorporeal membrane  
 oxygenation) AND (respiratory distress  
 syndrome) and (randomized controlled  
 trials)

*Extracorporeal Life Supports OR  
Venoarterial ECMO OR Venoarterial  
ECMOs OR Venoarterial  
Extracorporeal Membrane  
Oxygenation OR Venovenous ECMO  
OR Venovenous ECMOs OR  
Venovenous Extracorporeal  
Membrane Oxygenation OR  
Membrane Oxygenator OR Membrane  
Oxygenators) AND (Mechanical  
Ventilation OR Mechanical Ventilations  
OR Artificial Respiration OR Artificial  
Respirations OR Mechanical Ventilator  
OR Mechanical Ventilators OR  
Pulmonary Ventilator OR Pulmonary  
Ventilators OR Respirator OR  
Respirators OR Ventilator OR  
Ventilators) AND (Respiratory Distress  
Syndrome OR Respiratory Distress  
Syndromes OR Shock Lung OR Acute  
Respiratory Distress Syndrome OR  
Human ARDS OR Pediatric  
Respiratory Distress Syndrome OR  
Adult Respiratory Distress Syndrome))*

**Bireme**

Data: 2022-01\_10  
Resultados: 4

*((extracorporeal membrane  
oxygenation OR extracorporeal  
membrane oxygenations OR ecmo  
treatment OR ecmo treatments OR  
ecls treatment OR ecls treatments OR  
ecmo extracorporeal membrane  
oxygenation OR extracorporeal life  
support OR extracorporeal life  
supports OR venoarterial ecmo OR  
venoarterial ecmos OR venoarterial  
extracorporeal membrane oxygenation  
OR venovenous ecmo OR  
venovenous ecmos OR venovenous  
extracorporeal membrane oxygenation  
OR membrane oxygenator OR  
membrane oxygenators) ) AND  
((mechanical ventilation OR  
mechanical ventilations OR artificial  
respiration OR artificial respirations  
OR mechanical ventilator OR  
mechanical ventilators OR pulmonary  
ventilator OR pulmonary ventilators  
OR respirator OR respirators OR  
ventilator OR ventilators) ) AND  
((respiratory distress syndrome OR  
respiratory distress syndromes OR  
shock lung OR acute respiratory  
distress syndrome OR human ards OR  
pediatric respiratory distress syndrome  
OR adult respiratory distress  
syndrome) ) AND (  
type\_of\_study:(*"clinical\_trials"*))*

<p><b>Scielo</b></p>	<p>Data: 2022-01-19 Resultados: 0</p> <p>#1 ((Respiratory Distress Syndrome) OR (Distress Syndrome, Respiratory) OR (Distress Syndromes, Respiratory) OR (Respiratory Distress Syndromes) OR (Syndrome, Respiratory Distress) OR (Shock Lung) OR (Lung, Shock) OR (Respiratory Distress Syndrome, Acute) OR (Acute Respiratory Distress Syndrome) OR (ARDS, Human) OR (Human ARDS) OR (Respiratory Distress Syndrome, Pediatric) OR (Pediatric Respiratory Distress Syndrome) OR (Respiratory Distress Syndrome, Adult) OR (Adult Respiratory Distress Syndrome))</p> <p>#2 ((Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Extracorporeal Membrane Oxygenations) OR (Membrane Oxygenation, Extracorporeal) OR (Oxygenation, Extracorporeal Membrane) OR (ECMO Treatment) OR (ECMO Treatments) OR (Treatment, ECMO) OR (ECLS Treatment) OR (ECLS Treatments) OR (Treatment, ECLS) OR (ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Extracorporeal Life Support) OR (Extracorporeal Life Supports) OR (Life Support, Extracorporeal) OR (Venoarterial ECMO) OR (ECMO, Venoarterial) OR (Venoarterial ECMOs) OR (Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation) OR (Venovenous ECMO) OR (ECMO, Venovenous) OR (Venovenous ECMOs) OR (Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation))</p> <p>#3 ((Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Randomized Controlled Trial))</p> <p>#4 (#1) AND (#2) AND (#3)</p>	<p>Data: 2021-07-29 Resultados: 1</p> <p>((Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR ECLS Treatment OR ECLS Treatments OR ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Life Support OR Extracorporeal Life Supports OR Venoarterial ECMO OR Venoarterial ECMOs OR Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venovenous ECMO OR Venovenous ECMOs OR Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Membrane Oxygenator OR Membrane Oxygenators) AND (Mechanical Ventilation OR Mechanical Ventilations OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilators OR Pulmonary Ventilator OR Pulmonary Ventilators OR Respirator OR Respirators OR Ventilator OR Ventilators) AND (Respiratory Distress Syndrome OR Respiratory Distress Syndromes OR Shock Lung OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Human ARDS OR Pediatric Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome) AND (Randomized Controlled Trial OR Randomized Clinical Trials OR Randomized Controlled Clinical Trials))</p>
<p><b>Lilacs</b></p>	<p>Data: 2022-01-19 Resultados: 0</p> <p>#1 Randomized Controlled Trial [Palavras] and Respiratory Distress Syndrome [Palavras] and Extracorporeal Membrane Oxygenation [Palavras]</p> <p>#2 Randomized Controlled Trial [Descritor de assunto] and Respiratory Distress Syndrome [Descritor de assunto] and Extracorporeal</p>	<p>Data: 2021-07-28 Resultados: 10</p> <p>(Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR ECLS Treatment OR ECLS Treatments OR ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Life Support OR Extracorporeal Life Supports OR</p>

*Membrane Oxygenation [Descritores de assunto]  
#3 Randomized Controlled Trial [Palavras] and Respiratory Distress Syndrome [Palavras] and Extracorporeal Membrane Oxygenation [Palavras]  
#4 Oxigenação por Membrana Extracorpórea [Palavras] and Síndrome do Desconforto Respiratório [Palavras] and Ensaio Clínico Controlado [Palavras]*

*Venoarterial ECMO OR Venoarterial ECMOs OR Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venovenous ECMO OR Venovenous ECMOs OR Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Membrane Oxygenator OR Membrane Oxygenators) [Words] and (Mechanical Ventilation OR Mechanical Ventilations OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilators OR Pulmonary Ventilator OR Pulmonary Ventilators OR Respirator OR Respirators OR Ventilator OR Ventilators) [Words] and (Respiratory Distress Syndrome OR Respiratory Distress Syndromes OR Shock Lung OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Human ARDS OR Pediatric Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome) [Words]*

## APÊNDICE C - Ficha clínica de avaliação de elegibilidade

Oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com insuficiência respiratória aguda. Revisão sistemática com metanálise.

### FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

#### 1. REVISOR

- Daniel Baldoino de Souza                       Cassiana Gabriela Lima Barreto

#### 2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

Sobrenome do autor (primeiro autor):

Nome do jornal (abreviação comumente utilizada):

Ano de Publicação:

Volume:

No. da 1ª. Página do artigo:

No. do artigo na base do "RevMan":

#### 3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- a) Trata-se de pacientes  $\geq 25$  anos?  
 SIM                       NÃO
- b) Trata-se de pacientes com SDRA?  
 SIM                       NÃO
- c) Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado?  
 SIM                       NÃO
- d) O estudo compara o uso de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) com ECMO?  
 SIM                       NÃO
- e) O estudo apresenta comparação dos índices de mortalidade entre os grupos estudados?  
 SIM                       NÃO

#### 4. CONFIRMAÇÃO DE ELEGIBILIDADE

Considerando a população envolvida, o desenho do estudo, a intervenção e os resultados apresentados, estudo pode ser incluído?

- SIM                       NÃO                       Não está claro

## APÊNDICE D - Ficha clínica de extração de dados

### Oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com insuficiência respiratória aguda. Revisão sistemática com metanálise.

#### FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

#### 1. PARTICIPANTES

- a. Número de pacientes randomizados por braço de tratamento
- b. Número de perdas de seguimento por braço de tratamento
- c. Idade
- d. Sexo
- e. Histórico de doenças
- f. Comorbidades
- g. Parâmetros clínicos de interesse para a situação clínica ( $PaO_2/FiO_2$  etc.)

#### 2. INTERVENÇÕES

- h. Descrição da intervenção experimental e controle
- i. Tipos de terapia realizada e tempo de internação

#### 3. MÉTODOS

- j. Tempo de seguimento por braço de tratamento: \_\_\_\_\_
- k. Randomização adequada:  SIM  NÃO
- l. Alocação sigilosa:  SIM  NÃO
- m. Esquema de cegamento:
  - Investigadores:  SIM  NÃO
  - Participantes:  SIM  NÃO
  - Avaliadores de desfecho:  SIM  NÃO

- n. Análise por intenção de tratar:       SIM       NÃO  
o. Perdas de seguimento:               SIM       NÃO  
p. Interrupção precoce por benefício:    SIM       NÃO

#### 4. DESFECHOS

q. Mortalidade

durante a internação hospitalar

após 30 dias da alta hospitalar

após 60 dias da alta hospitalar

após 90 dias da alta hospitalar

após 180 dias da alta hospitalar

r. Estratégia de ventilação mecânica antes do tratamento

s. Hora de iniciar o tratamento com ECMO

t. Tempo de internação hospitalar, conforme relatado pelos autores

u. Qualidade de vida conforme relatado pelos autores após a alta hospitalar

v. Desfechos adversos, conforme relatado pelos autores

w. Possíveis deficiências que possam surgir na sobrevida, conforme relatado pelos autores

#### 5. RESULTADOS

x. Estudo específico

- Geral       H1N1       MERS       SARS-CoV  
 SARS-CoV2    Outro: \_\_\_\_\_

y. Para cada desfecho: coleta de variáveis é categórica e/ou numérica

z. Subgrupos a serem avaliados: número de eventos sobre o total de pacientes em cada braço

APÊNDICE E - Artigos previamente selecionados para leitura completa com as razões de exclusão.

Artigo ID	Título	Autor(es)	Comentário - Exclusão
3	Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study.	Del Sorbo, Lorenzo; Goffi, Alberto; Tomlinson, George; et al.	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação.
4	Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial.	Hodgson, Carol L; Cooper, D James; Arabi, Yaseen; et al.	- ECMO - Oxigenação da membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Mortalidade (Desfecho); - Tipos de estratégias de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva durante o tratamento de ECMO.
11	Mechanical Ventilation Strategy Guided by Transpulmonary Pressure in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Treated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation.	Wang, Rui; Sun, Bing; Li, Xuyan; Tang, Xiao; et al.	- Comparando técnicas de ventilação em dois grupos ECMO.
12	Control of Respiratory Drive and Effort in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Recovering from Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.	Mauri, Tommaso; Grasselli, Giacomo; Suriano, Grazia; et al.	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação hospitalar.
13	Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial.	Self, Wesley H; Semler, Matthew W; Leither, Lindsay M; et al.	- ARDS - Síndrome do desconforto respiratório agudo (População); - Mortalidade (Desfecho); - Qualidade de vida após alta hospitalar. - A intervenção é hidroxiclороquina e o comparador é o placebo.
16	A novel strategy to improve systemic oxygenation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: the "χ-configuration".	Bonacchi, Massimo; Harmelin, Guy; Peris, Adriano; Sani, Guido	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação."
18	CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane	Peek, Giles J; Clemens, Felicity; Elbourne, Diana; et al.	- Protocolo de estudo;



	oxygenation for severe adult respiratory failure.		- Resultado deste estudo é o artigo classificado #1964.
30	Progress in veno-venous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit.	Knoch, M; Köllen, B; Dietrich, G; Müller, E; Mottaghy, K; Lennartz, H	- População ≥ 12 nos (População); - Mortalidade (Desfecho); - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação.
33	Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.	Rozenchwajg, Sacha; Guihot, Amélie; Franchineau, Guillaume; et al.	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar.
50	pProtective vEntilation with veno-venouS lung assisT in respiratory failure: A protocol for a multicentre randomised controlled trial of extracorporeal carbon dioxide removal in patients with acute hypoxaemic respiratory failure	McNamee, J.J.; Gillies, M.A.; Barrett, N.A.; Agus, A.M.; et al.	- Protocolo de estudo; - Resultados deste artigo em nº 1526.
58	Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). The EOLIA (ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS) trial: A multicenter, international, randomized, controlled open trial	Combes, A.	- Protocolo de estudo; - Referindo-se ao artigo nº 23.
59	CESAR study: Justification of extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure	Crucean, A.C.; Peek, G.J.	- Artigo francês referente ao artigo #1964.
85	Mechanical Ventilation Strategy Guided by Transpulmonary Pressure in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Treated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation	Wang, R; Sun, B; Li, X; Tang, X; He, H; Li, Y; Yuan, X; Li, H; Chu, H; Tong, Z	- Repetido com o artigo #11.
89	Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome	NCT01470703	- Repetido com o artigo #58.
92	Comparison of extracorporeal membrane oxygenation and mechanical ventilation for inter-hospital transport of	Xu, L; Wang, Z; Li, T; Li, Z; Hu, X; Feng, Q; Duan, D; Gao, X	- Mortalidade (Desfecho); - Texto completo não disponível.

	severe acute respiratory distress syndrome patients		
110	Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome: why is the EOLIA trial important?	not set	- Texto completo não disponível.
133	Effects of different ECMO gas flows on the breathing pattern of severe ARDS patients during pressure support and NAVA	Mauri, T; Suriano, G; Grasselli, G; Giuffrida, A; Battistini, M; Bronco, A; Pozzi, M; Patroniti, N; Bellani, G; Pesenti, A	- Texto completo não disponível.
169	Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial	Dioh, W; Chabane, M; Tourette, C; Azbekyan, A; Morelot-Panzini, C; Hajjar, LA; Lins, M; Nair, GB; Whitehouse, T; Mariani, J; et al.	- Não tem dados primários.
175	High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation	Lewandowski, K; Rossaint, R; Pappert, D; Gerlach, H; Slama, KJ; Weidemann, H; Frey, DJ; Hoffmann, O; Keske, U; Falke, KJ	- Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos).
180	administration of protein C in patients with severe sepsis	EUCTR2011-004834-32-IT	- Texto completo não disponível.
193	An open prospective randomized therapeutic trial using ANAKINRA or TOCILIZUMAB alone or in combination with RUXOLITINIB in severe stage 2b and 3 COVID-19 disease	EUCTR2020-001754-21-FR	- Não tem dados primários.
194	Ultra-Low Tidal Volume Mechanical Ventilation in ARDS Through ECMO	NCT04832789	- Não tem dados primários.
201	Trial to be conducted in more sites, with drug known to both patient and Investigator, in which patients will be assigned randomly to receive the drug or not in order to assess the efficacy and tolerability of the drug (porcine surfactant, Curosurf®) in hospitalized patients with SARS-COV-19 (COVID-19 INFECTION) acute respiratory distress syndrome	EUCTR2020-002632-75-GB	- Não tem dados primários.

207	Fostamatinib for Hospitalized Adults With COVID-19	NCT04579393	- Não tem dados primários.
208	Sigh in Acute Hypoxemic Respiratory Failure	NCT03201263	- ECMO - Oxigenação da membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar.
214	Safety and efficacy assessment of allogeneic human dental pulp stem cells to treat patients with severe COVID-19: structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial (Phase I/II)	Ye, Q; Wang, H; Xia, X; Zhou, C; Liu, Z; Xia, Z-E; Zhang, Z; Zhao, Y; Yehenala, J; Wang, S; et al.	- Não tem dados primários.
217	The clinical application of extracellular histones in the treatment of ARDS by ECMO with the new lung ventilation strategies guided by transpulmonary pressure	ChiCTR1800017384	- Não tem dados primários.
219	Pilot Study on Cytokine Filtration in COVID-19 ARDS	NCT04361526	- ECMO - Oxigenação da membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Tipos de estratégias de ventilação mecânica invasiva ou não invasivas durante o tratamento de ECMO.
221	Extracorporeal Lung Assist Device in Acute Lung Impairment	NCT02550600	Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo Tipos de estratégias de ventilação mecânica invasiva ou não invasivas durante o tratamento de ECMO.
225	X06 to rescue acute respiratory distress syndrome during Covid-19 pneumonia : FX-COVID	EUCTR2020-002056-20-FR	- Não tem dados primários.
233	Efficacy and safety study of IVIG in hospitalized subjects with COVID-19	EUCTR2020-001696-32-ES	- Não tem dados primários.
234	Clinical trial of Sarilumab in adults hospitalized with COVID-19	EUCTR2020-001531-27-ES	- Não tem dados primários.
236	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Prolastin in Hospitalized	EUCTR2020-001953-36-ES,	- Não tem dados primários.

	Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)		
240	SFX-01 treatment for Acute Respiratory Infections (STAR-Covid19)	EUCTR2020-003486-19-GB,	- Não tem dados primários.
241	VERU-111 for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	NCT04388826	- ECMO - Oxigenação da membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Ventilador mecânico (Comparador - Mortalidade (Desfecho); - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tipos de estratégias de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva durante o tratamento de ECMO.
245	Efficacy and safety of ANAkinra during Adult « COVID-19 » with Aggravating respiratory symptoms: a multicenter open-label controlled randomized trial	EUCTR2020-001734-36-FR	- Não tem dados primários.
247	Clinical study to assess the efficacy and safety of maraviroc in coronavirus lung infection (COVID-19)	EUCTR2020-002011-21-ES	- Não tem dados primários.
251	Clinical trial of the investigational drug AMY-101 for the treatment of patients with severe COVID-19	EUCTR2020-004408-32-GR	- Não tem dados primários.
253	A Randomised Controlled Trial of Early Intervention in Patients Hospitalised with COVID-19: favipiravir versus Hydroxychloroquine & Azithromycin & Zinc versus Standard Care	EUCTR2020-001449-38-GB	- Não tem dados primários.
256	DEFIBROTIDE AS PREVENTION AND TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS AND CYTOKINE RELEASE SYNDROME OF COVID-19	EUCTR2020-001409-21-ES	- Não tem dados primários.
259	Angiotensin-(1,7) Treatment in COVID-19: the ATCO Trial	NCT04332666,	- Não tem dados primários.
328	Model-based PEEP titration versus standard practice in mechanical ventilation: a randomised controlled trial	Kim, K T; Morton, S; Howe, S; Chiew, Y S; Knopp, J L; et al.	- Não tem dados primários.

365	ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure	Grasso, S; Terragni, P; Birocco, A; Urbino, R; Del Sorbo, L; Filippini, C; Mascia, L; Pesenti, A; Zangrillo, A; Gattinoni, L; Ranieri, V M	- Mortalidade (Desfecho); - Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação hospitalar.
383	Indications for extracorporeal support: why do we need the results of the EOLIA trial?	Combes, A; Brechot, N; Luyt, C E; Schmidt, M	- Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos). - Referência ao artigo nº 23.
389	Treatment of severely ill COVID-19 patients with anti-interleukin drugs (COV-AID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial	Maes, B; Bosteels, C; De Leeuw, E; Declercq, J; Van Damme, K; et al.	- Não tem dados primários.
404	Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: Propensity Score Matching	Chiu, L C; Chuang, L P; Leu, S W; Lin, Y; et al.	- Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos).
436	Extracorporeal Carbon Dioxide Removal for Acute Respiratory Distress Syndrome	NCT00000572	- Duplicado com o artigo #5.
507	Early LA Venting During Venovenous ECMO Support	NCT03740711	- Não tem dados primários.
605	Flow controlled ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome associated with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial	Roehrig, S.; Ait Hssain, A.; Shallik, N.A.H.; Elsaid, I.M.A.; Mustafa, S.F.; Smain, O.A.M.; Molokhia, A.A.; Lance, M.D.	- ECMO - Oxigenação da membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação; - Tipos de estratégias de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva durante o tratamento de ECMO.
650	Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor-β1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in	Xie, Y.; Wang, Y.; Liu, K.; Li, X.	- ECMO - Oxigenação de membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos).

	pulmonary structural remodeling		
672	ECMO in severe acute respiratory distress syndrome: a light at the end of the tunnel?	Derwall, M.; Rossaint, R.	- Não tem dados primários.
675	Severe acute respiratory distress syndrome: Does ECMO have a role?	Chauhan, S.	- Não tem dados primários.
829	Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in severe adult respiratory distress syndrome	Brindley, P.G.; Cave, D.; Lequier, L.	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo.
1214	Double-blind, randomized, controlled, trial to assess the efficacy of allogenic mesenchymal stromal cells in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 (COVID-AT): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled	Payares-Herrera, Concepción; Martínez-Muñoz, María E; Vallhonrat, Inés Lipperheide; et al.	- Não tem dados primários.
1225	[Treatment of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)].	Gerlach, H	- Não tem dados primários.
1229	A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.	Rilinger, Jonathan; Kern, Winfried V; Duerschmied, Daniel; et al.	- Não tem dados primários.
1293	Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome	NCT01470703	- Duplicado com o artigo #23.
1298	A Randomized Controlled Trial to Investigate The Role of Adjuvant Inhalable Sodium Bicarbonate Solution 8.4% in Treatment of COVID-19	NCT05035524	- Não tem dados primários.
1328	EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy?	Sameed, M; Meng, Z; Marciniak, ET	- Revisão do artigo #23.
1538	Extracorporeal carbon dioxide removal for treatment of exacerbated chronic obstructive	Tonetti, T.; Pisani, L.; Cavalli, I.; Vega, M.L.; Maietti, E.; Filippini, C.; Nava, S.; Ranieri, V.M.	- Data da estimativa para conclusão do

	pulmonary disease (ORION): study protocol for a randomised controlled trial		recrutamento: Dezembro 31, 2023.
1541	Multi-Arm Trial of Inflammatory Signal Inhibitors (MATIS) for Hospitalised Patients with Mild or Moderate COVID-19 Pneumonia: A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomised Controlled Trial	Charania, A.; Vergis, N.; Phillips, R.; Cornelius, V.; et al.	- Não tem dados primários.
1923	A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation	Panigada, M; Cucino, A; Spinelli, E; Occhipinti, G; et al.	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação hospitalar.
1944	Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR)	Peek, GJ; Elbourne, D; Mugford, M; Tiruvoipati, R; et al.	- Repetido com o artigo #1964
2040	Ave, CESAR, morituri te salutant! (Hail, CESAR, those who are about to die salute you!)	Wallace, DJ; Milbrandt, EB; Boujoukos, A	- Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos).
2206	Effects in Oxygenation and Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in ARDS Secondary to SARS-CoV2	NCT04998253	- Texto completo não encontrado.
2223	Ultra-Protective Lung Ventilation With Extracorporeal CO2 Removal for Moderate ARDS	NCT04903262	- Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação hospitalar.
2252	Early Versus Late Initiation of ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) Trial (ELIEO-Trial)	NCT04208126	- Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação hospitalar.
2253	Applied Research of New Lung Ventilation Strategies Guided by Transpulmonary Pressure in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome	NCT02439151	- Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação.

2266	Enhanced Lung Protective Ventilation for ARDS Patients With PrismaLung	NCT03004885	- Mortalidade (Desfecho); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação hospitalar.
2392	Amantadine for COVID-19	NCT04894617	- Não tem dados primários.
2394	Evaluation of efficacy and safety of an tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia	EUCTR2020-001408-41-DE	- ECMO - Oxigenação da membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Ventilador mecânico (Comparador).
2395	A clinical study to test if a drug called PLX-PAD is both safe and can help in the treatment of COVID-19 patients	EUCTR2020-001857-31-DE	- Texto completo não encontrado.
2402	Efficacy and safety of convalescent plasma in the treatment of COVID-19	IRCT20200404046948N1	- ECMO - Oxigenação de membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição).
2413	Impact of Colchicine To Improve long-COVID-19 or ARDS Outcomes	ACTRN12621000637842	- ECMO - Oxigenação de membrana extracorpórea (Intervenção/Exposição); - Ventilador mecânico (Comparador); - Desfechos adversos relatados pelos autores do estudo; - Qualidade de vida após alta hospitalar; - Tempo de internação; - Tipos de estratégias de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva durante o tratamento de ECMO.
2465	Inpatient Mortality Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome at ECMO and Non-ECMO Centers in the United States	Maine, R G; Strassle, P; Orleans, B; Bryant, M K; Raff, L; Reid, T; Charles, A	- Ensaio Clínico Randomizado (Outros conceitos).



APÊNDICE F - Características resumida dos estudos elegíveis para este trabalho.

Zapol et al. (1979). Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.

<b>Métodos</b>	<b>Informações</b>	Estudo randomizado, prospectivo e colaborativo.
	<b>Critérios de inclusão</b>	<p>Rápido: PaO<sub>2</sub> &lt; 50 mmHg (&gt; 2 hrs, FiO<sub>2</sub> = 1,0) e PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O;</p> <p>Lento: após terapia médica máxima por 48 hrs e com os seguintes critérios: PaO<sub>2</sub> &lt; 50 mmHg (&gt;12 hrs, FiO<sub>2</sub> = 0,6 e PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O), e QS/QT &gt; 30% débito cardíaco (FiO<sub>2</sub> = 1,0 e PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O).</p>
	<b>Critérios de exclusão</b>	<p>Idade &lt; 12 ou &gt; 65 anos; duração do insulto pulmonar &gt; 21 dias; pressão capilar pulmonar &gt; 25 mmHg; doença sistêmica crônica, incluindo lesão irreversível do SNC, doença pulmonar crônica, malignidade rapidamente fatal e insuficiência cardíaca, hepática ou renal crônica; queimaduras graves no corpo; ou, falta de consentimento do médico ou paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<b>Características</b>	Os pacientes eram obrigados a atenderem a qualquer conjunto de critérios de inclusão e a nenhum dos critérios de exclusão.
	<b>Distribuição</b>	90 pacientes com hipoxemia arterial foram tratados com ventilação mecânica convencional (48 pacientes) ou ventilação mecânica com suplemento de oxigenação parcial extracorpórea venoarterial (42 pacientes).
<b>Intervenção</b>		Os nove centros colaboradores adotaram um protocolo clínico comum, embora possa ter havido diferenças nos padrões específicos de ventilação mecânica utilizados. Cada paciente recebeu tratamento em uma unidade de terapia intensiva estabelecida, seguindo regimes amplamente aceitos de terapia, como intubação traqueal, ventilação, PEEP e, quando necessário, paralisia muscular com sedação, hipotermia leve, cardiotônicos, diuréticos e antibióticos. A derivação parcial venoarterial foi realizada nos nove centros usando quatro tipos diferentes de oxigenador de membrana, incluindo os modelos Kolobow, Lande-Edwards, Bramson e General Electric-Pierce. O sangue venoso foi bombeado por meio do oxigenador de membrana e reintroduzido na circulação sistêmica. A heparina intravenosa foi administrada e o tempo de coagulação ativado foi monitorado pelo menos uma vez a cada hora.
	<b>Desfechos</b>	Neste estudo randomizado, o objetivo foi determinar se há tipos específicos de pacientes com lesão pulmonar aguda que podem se beneficiar com o uso da terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em combinação com a ventilação mecânica, aumentando assim as taxas de sobrevivência.
<b>Notas</b>		Este estudo foi apoiado pela Divisão de Doenças Pulmonares, Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.

**Morris et al. (1994). Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome.**

<b>Métodos</b>	<b>Informações</b>	Ensaio clínico randomizado, controlado e não transversal realizado na unidade de tratamento intensivo respiratório do LDS Hospital, Salt Lake City.
	<b>Critérios de inclusão</b>	Rápido: PaO <sub>2</sub> < 50 mmHg (FiO <sub>2</sub> = 1.0 e PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O por > 2 horas) OU Lento: PaO <sub>2</sub> < 50 mmHg (> 12 hours com FiO <sub>2</sub> = 0.6 e PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O com uma fração de shunt acima 30%).
	<b>Critérios de exclusão</b>	Idade < 12 ou > 65 anos; pacientes com SDRA e em ventilação mecânica > 21 dias; pacientes com imunossupressão; teste positivo para vírus da imunodeficiência humana (HIV).
<b>Participantes</b>	<b>Características</b>	Definição de ARDS: PaO <sub>2</sub> < 0,2 mmHg; radiografia do peito com infiltrado bilateral; complacência peitoral total < 50 ml/cmH <sub>2</sub> O, Pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg (ou sem evidência de falha cardíaca).
	<b>Distribuição</b>	249 pacientes com SDRA foram identificados e 41 preencheram os critérios de entrada da ECMO. 40 participantes foram inscritos (1 sem consentimento) e foram aleatoriamente designados de 25 de agosto de 1987 a 24 de abril de 1991. Desses 40 participantes aleatoriamente designados, 5 foram originalmente admitidos no Hospital LDS e 35 foram transferidos para lá de outros hospitais: 6 de hospitais de Salt Lake City, 6 de hospitais de Utah fora de Salt Lake City e 23 por via aérea de hospitais de fora do estado. Os encaminhamentos de pacientes foram solicitados ativamente de dentro do Hospital LDS e de outros centros médicos. Todos os pacientes do Hospital LDS foram rastreados para SDRA. Para o estudo a distribuição ficou: 21 pacientes tratados com ECMO e 19 com ventilação convencional.

Intervenção	<p>Os pesquisadores desenvolveram um sistema extracorpóreo utilizando uma configuração paralela e em série de dois pulmões de membrana Sci-Med, com uma área total de 3,5 m<sup>2</sup> para o fluxo de gás e sangue, respectivamente. Caso houvesse falha no suporte PCIRV em manter a PaO<sub>2</sub> ou pH arterial, foi iniciado o uso do LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R como uma alternativa.</p> <p>Um total de 21 participantes foram submetidos à intervenção (LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R). Após 3 a 6 horas do início do LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R, a pressão de pico (Ppico) foi reduzida de 45,4 ± 1,7 cmH<sub>2</sub>O (média ± erro padrão da média - SEM, com o número de observações entre parênteses) para 35,8 ± 0,5 cmH<sub>2</sub>O nos primeiros 10 participantes da terapia com suporte extracorpóreo. Para os 19 novos participantes, a meta de baixa Ppico desejada foi mantida no primeiro dia de LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R, visto que a Ppico foi de apenas 41,2 cmH<sub>2</sub>O 24 a 27 horas após o início da intervenção. Ao longo de todo o período de LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R, a Ppico média foi de 54,1 ± 0,2 cmH<sub>2</sub>O (2865 observações). Além disso, a frequência respiratória (VR) foi reduzida para 3 a 5/min em todos os participantes durante o início do LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R, e foi mantida em 3,3 ± 0,1/min durante as primeiras 3 a 6 horas de LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R em todos os participantes.</p> <p>Todos os 21 participantes que receberam a nova terapia apresentaram uma Ppico média de 49,5 ± 0,2 cmH<sub>2</sub>O (6331 observações) durante todos os modos de suporte de ventilação mecânica utilizados (PCIRVb + LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R + CPAP). Em contraste, para os 19 participantes do grupo de controle, a Ppico média durante todo o período de CPPV foi de 57,8 ± 0,2 cmH<sub>2</sub>O. Os protocolos de oxigenação arterial adotados mantiveram consistentemente a FiO<sub>2</sub> e a PEEP nos valores mais baixos necessários para atingir o <i>endpoint</i> comum de PaO<sub>2</sub> de 59 mmHg em todos os participantes.</p>
Desfechos	<p><b>Primário:</b> sobrevivência 30 dias após a randomização.  <b>Secundário:</b> custos hospitalares; dados fisiológicos; tempo de internação hospitalar; consumo de produtos sanguíneos.</p>
Notas	<p>O estudo foi interrompido após a participação de 40 indivíduos, pois concluiu-se que a diferença entre as terapias novas e as tradicionais era tão pequena que seria improvável demonstrar uma diferença significativa na sobrevivência com a inclusão de mais 20 participantes selecionados aleatoriamente.</p> <p>O estudo foi apoiado pelo Grant No. HL36787 do National Institutes of Health e pela Deseret Foundation, Respiratory Distress Syndrome Foundation e LDS Hospital/IHC, Inc.</p>

**Peek et al. (2009). Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.**

<b>Métodos</b>	<b>Informações</b>	<p>Ensaio clínico randomizado multicêntrico com objetivo de delinear a segurança, eficácia clínica e custo-benefício da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em comparação com o suporte ventilatório convencional.</p>
	<b>Critérios de inclusão</b>	<p>Para participar do estudo, os pacientes devem atender aos seguintes critérios: ter idade entre 18 e 65 anos, apresentar um quadro grave com insuficiência respiratória potencialmente reversível e uma pontuação de Murray igual ou superior a 3,0, considerando fatores como a razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, a pressão expiratória final, a complacência pulmonar, a aparência da radiografia e uma FiO<sub>2</sub> de 1. Além disso, podem ser considerados pacientes com hipercapnia descompensada e pH inferior a 7,20 mesmo após tratamento convencional, desde que a reversibilidade seja avaliada por um dos três consultores de ECMO em serviço.</p> <p>Outra condição de inclusão é a presença de uma pontuação de Murray de 2,5 ou superior, o que permite uma entrada mais rápida no estudo caso o quadro do paciente continue a se deteriorar. Todos os casos são discutidos previamente para garantir a seleção adequada dos pacientes.</p> <p>Os pacientes foram excluídos se:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- estivessem sob pressão alta (pressão inspiratória de pico &gt; 30 cmH<sub>2</sub>O) ou FiO<sub>2</sub> alta (&gt; 0,8) ventilação por mais de 168 h (7 dias);</li><li>- sinais de sangramento intracraniano;</li><li>- qualquer outra contraindicação para heparinização; ou</li><li>- qualquer contraindicação à continuação de tratamento ativo.</li></ul> <p>Os parâmetros de ventilação foram avaliados em uma base horária para alta pressão (pressão de pico das vias aéreas &gt;30 cmH<sub>2</sub>O) ou ventilação alta FiO<sub>2</sub> (&gt; 0,8).</p>
	<b>Critérios de exclusão</b>	
<b>Participantes</b>	<b>Características</b>	<p>O CESAR foi projetado para ser um estudo pragmático, semelhante ao estudo do Reino Unido de ECMO neonatal, em que a melhor prática padrão foi comparada com um protocolo que incluía ECMO. Para pacientes com insuficiência respiratória grave, mas potencialmente reversível, a hipótese primária era que um protocolo baseado em ECMO aumentaria a sobrevivência sem incapacidade grave em 6 meses após a randomização em comparação com a ventilação convencional e seria custo-efetivo do ponto de vista do NHS e da sociedade. Os protocolos para o RCT e para o estudo econômico concorrente foram publicados separadamente.</p>

	<p>O estudo contou com a participação de 180 pacientes distribuídos em três tipos de centros: o Centro de ECMO do Glenfield Hospital em Leicester, que tratou todos os pacientes que foram selecionados aleatoriamente para consideração de receber ECMO; unidades terciárias de cuidados intensivos que seguiram o tratamento convencional; e hospitais de referência, que encaminharam pacientes para os centros de tratamento convencional caso fossem alocados aleatoriamente para receber o tratamento convencional contínuo. Um total de 103 hospitais foram aprovados pelo comitê de ética para colaborar no estudo, sendo 92 centros de tratamento convencional e 11 hospitais de referência. Ao final do estudo, 90 pacientes receberam tratamento convencional e outros 90 foram tratados com ECMO.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>Distribuição</b></p>	<p>Os pacientes alocados aleatoriamente para consideração de tratamento por ECMO foram transferidos para o Glenfield Hospital.</p> <p>Protocolo: ventilação mecânica com restrição de pressão a 30 cmH<sub>2</sub>O, pressão expiratória final positiva titulada para SaO<sub>2</sub> ótima, FiO<sub>2</sub> titulada para manter SaO<sub>2</sub> &gt; 90%, diurese para peso seco, volume de hemácias alvo de 40%, posição prona e nutrição completa.</p> <p>Se os pacientes não responderam a este protocolo em 12 horas (FiO<sub>2</sub> &gt; 0,9 necessária para manter SaO<sub>2</sub> &gt; 90%, acidose respiratória ou metabólica &lt; 7,2) ou estavam hemodinamicamente instáveis, eles receberam canulação e ECMO.</p> <p>Todas as ECMO foram feitas no modo veno-venoso com canulação percutânea.</p> <p>Bombas de roletes servocontroladas (Stockert, Freiburg, Alemanha) e oxigenadores de polimetilpenteno (Medos Medizintechnik, Stolberg, Alemanha) foram usados.</p> <p>A ventilação foi fornecida no modo de controle de pressão com ventiladores Siemens Servo 300 (Solna, Suécia); as configurações de repouso pulmonar foram pressão inspiratória de pico de 20 a 25, pressão expiratória final positiva de 10 a 15, frequência de 10 e FiO<sub>2</sub> de 0,3.</p> <p>A ECMO foi continuada até a recuperação pulmonar ou até a falência de múltiplos órgãos aparentemente irreversíveis.</p> <p>Os participantes alocados aleatoriamente para receber tratamento convencional ganharam as melhores práticas de cuidados intensivos disponíveis em seus centros de tratamento convencionais.</p> <p>Como um estudo pragmático, um protocolo de manejo específico não foi obrigatório, mas os centros de tratamento foram aconselhados a seguir uma estratégia de ventilação de baixo volume e baixa pressão, ou seja, volume corrente de 4 a 8 mL/kg de peso corporal e platô pressórico &lt; 30 cmH<sub>2</sub>O.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>Intervenção</b></p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>Desfechos</b></p>	<p><b>Primário:</b> óbito ou incapacidade grave aos 6 meses após a randomização.</p> <p>A incapacidade grave foi definida como confinamento ao leito e incapacidade de lavar ou vestir-se sozinho; de acordo com essa definição, todos os pacientes estavam severamente incapacitados no momento da randomização.</p> <p>O estado de saúde aos 6 meses após a randomização foi avaliado a partir de atividades de vida diária, qualidade de vida, sintomas respiratórios, estado cognitivo psicológico e função pulmonar.</p> <p><b>Secundário:</b> duração da ventilação; uso de oscilação de alta frequência ou ventilação a jato; usar de óxido nítrico; posicionamento prono; uso de esteroides; tempo de permanência em terapia intensiva; e duração de Internação hospitalar.</p> <p>Para pacientes que recebem apenas ECMO, desfechos secundários também incluíram método de ECMO (venovenosa ou venoarterial), duração da ECMO, fluxo e fluxo de varredura.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>Notas</b></p>	<p>Apoiado pela UK NHS Health Technology Assessment, English National Specialist Commissioning Advisory Group, Scottish Department of Health e Welsh Department of Health.</p>

**Bein et al. (2013). Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS.**

<b>Métodos</b>	<b>Informações</b>	Ensaio clínico randomizado multicêntrico. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário de Regensburg e pelos comitês de ética de todos os centros de estudo envolvidos.
	<b>Critérios de inclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença de SDRA de acordo com a <i>American-European Consensus Conference</i> definida por infiltrados bilaterais na radiografia de tórax e uma <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 200</math> presentes por pelo menos 2 hrs. No momento da triagem, os pacientes não podiam apresentar qualquer evidência de insuficiência ventricular esquerda;</li> <li>- idade <math>\geq 18</math> anos;</li> <li>- história de ventilação mecânica <math>&lt; 7</math> dias;</li> <li>- pressão de platô <math>&gt; 25</math> cmH<sub>2</sub>O;</li> <li>- ausência de instabilidade hemodinâmica grave com alta demanda de vasopressores (pressão arterial média <math>\geq 70</math> mmHg com infusão contínua de norepinefrina <math>\leq 0,4</math> <math>\mu</math>g/kg/min).</li> </ul>
	<b>Critérios de exclusão</b>	Insuficiência cardíaca descompensada, síndrome coronariana aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, neoplasia avançada com expectativa de vida $< 6$ meses, tratamento crônico de diálise, pacientes transplantados de pulmão, trombocitopenia induzida por heparina (TIH) comprovada, obesidade mórbida (índice de massa corporal) $> 40$ kg/m <sup>2</sup> ), cirrose hepática <i>Classe Child <math>\geq B</math></i> (escores de <i>Child-Pugh <math>\geq 7</math></i> ), ou insuficiência hepática aguda fulminante, doença arterial oclusiva periférica grave, ausência de pulso doppler nos membros e lesão cerebral aguda (Coma de Glasgow Escala $\leq 9$ ).
<b>Participantes</b>	<b>Características</b>	Para identificar os pacientes com SDRA estabelecida e ajudar a descartar ainda mais pacientes com edema agudo de pulmão cardiogênico, a triagem foi seguida por um período de estabilização por 24 hrs, caracterizado por ventilação mecânica protetora pulmonar com PEEP elevada ( $\geq 12$ cmH <sub>2</sub> O), o uso de medidas de suporte e avaliação hemodinâmica (ecocardiografia). Os pacientes que apresentavam critérios de SDRA ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ) após 24 hrs, apesar do tratamento de suporte ideal, foram identificados como aqueles com SDRA estabelecida.
	<b>Distribuição</b>	Entre setembro de 2007 e dezembro de 2010, 40 pacientes foram randomizados para av-ECCO <sub>2</sub> -R e 39 pacientes para controle. Os pacientes foram inscritos em oito unidades de terapia intensiva (UTI) na Alemanha e duas UTIs na Áustria.
<b>Intervenção</b>		<p>Após o início do av-ECCO<sub>2</sub>-R, a adaptação da estratégia de ventilação de acordo com o protocolo do estudo foi realizada da seguinte forma: uma titulação rápida até <math>V_t = 3</math> ml/kg/PBW, PEEP seguindo ARDSNet "high-PEEP/<math>FiO_2</math>", frequência respiratória 10 – 25 /min com razão inspiratória / expiratória de 1:1.</p> <p>A terminação da terapia com av-ECCO<sub>2</sub>-R e a decanulação foram realizadas de acordo com um algoritmo definido.</p> <p>O manejo ventilatório seguiu o algoritmo do grupo de estudo, exceto pelo uso de um <math>V_t = 6</math> ml/kg/PBW.</p> <p>As gasometrias alvo para ambos os grupos foram: <math>PaO_2 \geq 60</math> mmHg e pH arterial <math>\geq 7,2</math>.</p> <p>O uso de tampão (tris-(hidroximetil) aminometano [TRIS]) foi permitido se o paciente apresentasse hipercapnia e acidose respiratória (pH <math>&lt; 7,2</math>).</p>

**Desfechos**

**Primário:** proporção de dias sem ventilação assistida em um período de 28 dias ("sem ventilação" em 28 dias [28-VFD]) e em um período de 60 dias ("sem ventilação" em 60 dias [60-VFD]).  
**Secundário:** níveis de pressão de platô inspiratório (Pplat), a proporção de respiração espontânea como porcentagem da ventilação minuto (calculada automaticamente pelo software do ventilador), o escore RASS, alterações hemodinâmicas, a incidência de complicações ou reações adversas, a frequência e duração de outras medidas terapêuticas adjuvantes, necessidades de transfusão [transfusões de glóbulos vermelhos embalados (unidades), unidades de plasma fresco congelado, transfusão de plaquetas], o valor cumulativo diário doses de analgésicos e sedativos, necessidades cumulativas de catecolaminas / 24 hrs durante todo o período do estudo, frequência e duração da terapia de substituição renal, número de órgãos em falência, os "dias livres de falência de órgãos" dentro de 28 dias após a randomização e mortalidade "no hospital".

**Notas**

T. Bein e A. Slutsky são consultores da Novalung e recebem honorários. A. Slutsky também é consultor da Maquet Medical. Os demais autores declaram não haver conflitos de interesse.



<b>Informações</b>	<p>Estudo prospectivo, randomizado-controlado, multicêntrico realizado com metodologia de desenho sequencial de acordo com o teste triangular. O estudo foi patrocinado e conduzido em grande parte na França pela <i>Direction de la Recherche Clinique et du Développement, Assistance Publique–Hôpitaux</i> de Paris, com uma bolsa do Ministério da Saúde francês. Centros internacionais que inscreveram pacientes fora da França foram os patrocinadores legais do estudo em seu próprio país.</p>
<b>Métodos</b>	<p>Pacientes elegíveis para inscrição caso cumprissem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- a definição da Conferência de Consenso Americano-Europeu para SDRA;</li><li>- fossem intubados endotraquealmente e recebendo ventilação por &lt; 7 dias; e,</li><li>- tivessem um dos seguintes critérios de gravidade da doença, apesar da otimização do ventilador (<math>FiO_2 &gt; 80\%</math>, volume corrente (VT) 6 ml/kg, peso corporal previsto (PBW) e pressão expiratória final positiva (PEEP) &gt; 10 cm de água):<ul style="list-style-type: none"><li>- relação <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 50</math> mmHg por &gt; 3 horas apesar da otimização da VM (<math>FiO_2 \geq 80\%</math>, VT = 6 ml/kg e teste de PEEP <math>\geq 10</math> cmH<sub>2</sub>O) e apesar do uso potencial de várias terapias adjuvantes usuais (óxido nítrico inalatório, manobras de recrutamento, posição prona, ventilação por oscilação de alta frequência (OAF), infusão de almitrina); ou</li><li>- <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 80</math> mmHg por &gt; 6 horas mais os outros critérios observados em #1 acima; ou,</li><li>- pH do sangue arterial &lt; 7,25 com <math>PaCO_2 &gt; 60</math> mmHg por &gt; 6 horas (com FR para 35/minuto) resultante de configurações de VM ajustadas para manter <math>Pplat \leq 32</math> cmH<sub>2</sub>O (primeiro, a redução do volume corrente em 1 mL/kg diminui para 4 mL/kg, então a redução da PEEP para um mínimo de 8 cmH<sub>2</sub>O).</li></ul></li></ul>
<b>Critérios de inclusão</b>	<p>Idade &lt; 18 anos; ventilação mecânica por &gt;7 dias; gravidez; peso &gt; 1 kg/cm (altura) ou índice de massa corporal &gt; 45 kg/m<sup>2</sup>; insuficiência respiratória crônica de longa duração tratada com oxigenoterapia ou ventilação não invasiva; insuficiência cardíaca com necessidade de ECMO-venoarterial; história de trombocitopenia induzida por heparina;</p> <p><b>Critérios de exclusão</b></p> <p>malignidade com expectativa de vida &lt; 5 anos; paciente moribundo no dia da randomização ou com escore simplificado de fisiologia aguda (SAPS II) &gt; 90; coma não induzido por drogas após parada cardíaca; lesão neurológica irreversível; decisão de suspender ou retirar terapias de sustentação da vida; dificuldade esperada na obtenção de acesso vascular para ECMO na veia femoral ou jugular; ou dispositivo ECMO não disponível imediatamente.</p>

<b>Participantes</b>	<b>Características</b>	<p>O estudo patrocinado e conduzido em grande parte na França pela <i>Direction de la Recherche Clinique et du Développement, Assistance Publique–Hôpitaux</i> de Paris, com bolsa do Ministério da Saúde francês.</p> <p>Centros internacionais que inscreveram pacientes fora da França foram os patrocinadores legais do estudo em seu próprio país.</p> <p>Um comitê independente de monitoramento de dados e segurança revisou periodicamente os resultados do estudo.</p> <p>Os membros do comitê de redação redigiram todos os rascunhos do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e tomaram a decisão de submetê-lo para publicação.</p> <p>Eles também verificaram os dados e atestaram a integridade dos dados, a precisão das análises e a fidelidade do estudo ao protocolo.</p>
	<b>Distribuição</b>	<p>Entre os 1.015 pacientes elegíveis para inclusão, 249 pacientes foram randomizados: 124 foram designados para o grupo ECMO e 125 para o grupo controle.</p> <p>Um total de 3 pacientes no grupo ECMO não receberam ECMO (1 paciente teve melhora clínica rápida e 2 morreram logo após a randomização), e 35 pacientes (28%) no grupo controle passaram para ECMO devido à hipoxemia refratária, com média (<math>\pm</math>DP) de 6,5<math>\pm</math>9,7, dias após a randomização.</p>
<b>Intervenção</b>		<p>Os pacientes designados para o grupo ECMO foram submetidos à canulação venovenosa percutânea.</p> <p>A anticoagulação foi obtida com heparina não fracionada que foi ajustada para um tempo de tromboplastina parcial ativada alvo de 40 a 55 segundos ou atividade anti-Xa entre 0,2 e 0,3 UI por mililitro.</p> <p>Os pacientes do grupo controle receberam tratamento ventilatório de acordo com a estratégia de recrutamento aumentada do estudo Express.</p> <p>Agentes bloqueadores neuromusculares e períodos prolongados de decúbito ventral foram fortemente encorajados.</p> <p>Manobras de recrutamento, óxido nítrico inalatório, prostaciclina inalatória ou almitrina intravenosa poderiam ser utilizadas quando os objetivos de oxigenação não fossem alcançados.</p> <p>O cruzamento para ECMO para pacientes do grupo controle foi permitido se tivessem hipoxemia refratária (saturação de oxigênio [SaO<sub>2</sub>] &lt; 80% por &gt; 6 horas, apesar do uso de terapias adjuvantes disponíveis e viáveis) e, caso o médico assistente identificasse que o paciente não tinha falência de múltiplos órgãos irreversíveis e, que a ECMO poderia alterar o resultado.</p> <p>Para pacientes que foram tratados em centros sem ECMO, a equipe móvel de recuperação de ECMO foi alertada.</p>
<b>Desfechos</b>		<p><b>Primário:</b> mortalidade em 60 dias.</p> <p><b>Secundário:</b> falha do tratamento, que foi definido como cruzamento para ECMO ou morte em pacientes do grupo controle e como óbito em pacientes do grupo ECMO. Outros pontos finais incluiu a mortalidade em outros momentos, o tempo até a morte (dia 60), e uma análise por tratamento em que a mortalidade foi comparada entre os pacientes que receberam ECMO e os que não receberam. Os desfechos de segurança incluíram as taxas de pneumotórax, acidente vascular cerebral, infecção no local da inserção da cápsula de ECMO, trombose da cânula, alteração no circuito de ECMO, hemólise intravascular, pneumonia associada ao ventilador, complicações hemorrágicas graves e transfusão de eritrócitos.</p>

## Notas

Alguns dos autores relatam ter recebido apoio financeiro. Este apoio pode ter sido recebido pela empresa fornecedora dos equipamentos de ECMO, de gases medicinais, farmacêutica etc. Para maiores detalhes verificar o documento de potenciais conflitos de interesses.

**McNamee et al. (2021). Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial.**

<b>Métodos</b>	<b>Informações</b>	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, de alocação oculta, aberto e pragmático. Após a randomização, os pacientes, cuidadores clínicos e pesquisadores foram revelados devido à natureza complexa da intervenção.
	<b>Critérios de inclusão</b>	Pacientes com 16 anos ou mais admitidos em uma UTI participante eram elegíveis para inclusão se apresentassem causa aguda e potencialmente reversível de hipoxemia respiratória moderada a grave; estavam recebendo ventilação mecânica invasiva com pelo menos 5 cmH <sub>2</sub> O de pressão expiratória final positiva (PEEP); e estavam dentro de 48 horas do início da hipoxemia, definida como a PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 mmHg.
	<b>Critérios de exclusão</b>	Pacientes em ventilação mecânica invasiva por mais de 7 dias, contraindicação à anticoagulação sistêmica limitada com heparina, embolia pulmonar não tratada, derrame pleural ou pneumotórax ou insuficiência respiratória aguda totalmente explicada por insuficiência ventricular esquerda ou sobrecarga hídrica. Outras razões para exclusão foram detalhadas no protocolo do estudo.
<b>Participantes</b>	<b>Características</b>	O estudo foi coordenado pela Unidade de Ensaios Clínicos da Irlanda do Norte e foi patrocinado pela <i>Belfast Health and Social Care Trust</i> . O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa na Inglaterra, País de Gales, Irlanda do Norte (16/SC/089) e Escócia (16/SS/048). O Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido convocou um comitê de julgamento independente e um comitê independente de monitoramento e ética de dados. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da Boa Prática Clínica, regulamentos locais e os princípios éticos descritos na Declaração de Helsinque.
	<b>Distribuição</b>	O estudo foi conduzido em 51 UTIs gerais para adultos dentro do Serviço Nacional de Saúde em todo o Reino Unido. Onde 412 pacientes foram elegíveis para a primeira etapa de avaliação. Por situações diversas descritas no trabalho, apenas 405 ficaram para a avaliação final, sendo 200 do grupo de intervenção e 205 do grupo controle.
<b>Intervenção</b>		Nos pacientes designados para receber ECCO <sub>2</sub> -R, um cateter de lúmen duplo foi inserido por via percutânea em uma veia central guiada por ultrassonografia. Foi então iniciado ECCO <sub>2</sub> -R venovenoso utilizando heparina intravenosa como anticoagulação sistêmica para prevenir trombose do circuito. A velocidade da bomba foi aumentada para atingir o fluxo sanguíneo máximo possível (tipicamente 350-450 mL/min), o fluxo de gás de varredura foi aumentado para 10 L/min para maximizar a remoção de dióxido de carbono e, concomitantemente, os volumes correntes foram reduzidos incrementalmente, visando um fluxo corrente volume menor ou igual a 3 mL/kg de peso corporal previsto. A intervenção foi continuada por pelo menos 48 horas, após o que os pacientes foram desmamados do ECCO <sub>2</sub> -R. Para os pacientes randomizados para receber cuidados padrão, foi recomendado que os pacientes recebessem ventilação mecânica usando um volume corrente de 6 mL/kg de peso corporal previsto com PEEP definido com base no estudo ARDSNetwork.
<b>Desfecho</b>		<b>Primário:</b> foi mortalidade por todas as causas 90 dias após a randomização. <b>Secundário:</b> foram volume corrente no dia 2 e dia 3, dias sem ventilação no dia 28, duração da ventilação mecânica invasiva nos sobreviventes, necessidade de ECMO até o dia 7, mortalidade no dia 28 e taxa de eventos adversos.
<b>Notas</b>		Dr Barret, Dr. Brodie e Dr. Boyle relataram ter recebido alguma forma de subsídios da ALung Technologies durante a realização do estudo.

## APÊNDICE G – Cronograma referente ao andamento do Doutorado.

ATIVIDADES	2021/1	2021/2	2021/3	2021/4	2022/1	2022/2	2022/3	2022/4	2023/1	2023/2
Definição do tema	Orange	Orange	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Definição dos descritores	Light Blue	Yellow	Yellow	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Critérios de inclusão/exclusão	Light Blue	Yellow	Yellow	Yellow	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Pesquisa banco de dados	Light Blue	Grey	Grey	Grey	Grey	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Levantamento dos dados	Light Blue	Brown	Brown	Brown	Brown	Brown	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Qualificação	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Levantamento estatístico	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Blue	Light Blue
Redação da tese	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue	Light Blue
Definição da banca	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Grey	Grey
Defesa	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Dark Green

## ANEXOS

ANEXO A – Itens que devem compor uma revisão sistemática com metanálise por PRISMA-P. Fonte: (SHAMSEER et al., 2015).

Seções e Tópicos	Item	Item da lista
<b>Informações administrativas</b>		
Título		
Identificação	1a	Identifique o relatório como um protocolo de uma revisão sistemática.
Atualizar	1b	Se o protocolo for para uma atualização de uma revisão sistemática anterior, identifique como tal.
Cadastro	2	Se registrado, forneça o nome do registro (como PROSPERO) e o número de registro.
Autores		
Contato	3a	Forneça o nome, afiliação institucional, endereço de e-mail de todos os autores do protocolo; forneça o endereço de correspondência físico do autor correspondente.
Contribuições	3b	Descreva as contribuições dos autores do protocolo e identifique o fiador da revisão.
Emendas	4	Se o protocolo representar uma alteração de um protocolo previamente concluído ou publicado, identifique como tal e liste as alterações; caso contrário, estabeleça um plano para documentar alterações importantes do protocolo.
Suporte		
Fonte	5a	Indique as fontes de apoio financeiro ou de outro tipo para a revisão.
Patrocinadores	5b	Forneça o nome do financiador e / ou patrocinador da revisão.
Papel do patrocinador ou financiador	5c	Descreva as funções do(s) financiador(es), patrocinador(es) e / ou instituição(ões), se houver, no desenvolvimento do protocolo.
<b>Introdução</b>		
Justificativa	6	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	7	Forneça uma declaração explícita da(s) questão(ões) que a revisão irá abordar com referência aos participantes, intervenções, comparadores e resultados (PICO).
<b>Métodos</b>		
Critérios de elegibilidade	8	Especifique as características do estudo (como PICO, desenho do estudo, cenário, prazo) e características do relatório (como anos considerado, idioma, status de publicação) para ser usado como critério de elegibilidade para a revisão.
Fontes de informações	9	Descreva todas as fontes de informação pretendidas (como bancos de dados eletrônicos, contato com os autores do estudo, registros de ensaios ou outras fontes de literatura cinzenta) com datas planejadas de cobertura.
Estratégia de pesquisa	10	Apresentar rascunho da estratégia de busca a ser usado por pelo menos um banco de dados eletrônico, incluindo limites planejados, de forma que possa ser repetido.
Registro de estudos Gestão de dados	11a	Descreva o(s) mecanismo(s) que será(ão) usado(s) para gerenciar registros e dados durante a revisão.

Processo de seleção	11b	Declare o processo que será usado para selecionar estudos (como dois revisores independentes) em cada fase da revisão (ou seja, triagem, elegibilidade e inclusão na metanálise).
Processo de coleta de dados	11c	Descreva o método planejado de extração de dados de relatórios (como formulários-piloto, feitos de forma independente, em duplicata), quaisquer processos para obtenção e confirmação de dados dos investigadores.
Itens de dados	12	Liste e defina todas as variáveis para as quais os dados serão buscados (como itens PICO, fontes de financiamento), quaisquer dados pré-planejados suposições e simplificações.
Resultados e priorização	13	Liste e defina todos os resultados para os quais os dados serão buscados, incluindo a priorização dos resultados principais e adicionais, com justificativa.
Risco de viés em estudos individuais	14	Descreva os métodos previstos para avaliar o risco de viés de estudos individuais, incluindo se isso será feito no resultado ou nível de estudo, ou ambos; indique como esta informação será usada na síntese de dados.
Síntese de dados	15a	Descreva os critérios sob os quais os dados do estudo serão sintetizados quantitativamente.
	15b	Se os dados forem apropriados para a síntese quantitativa, descreva as medidas de resumo planejadas, métodos de tratamento de dados e métodos de combinação de dados de estudos, incluindo qualquer exploração planejada de consistência (como $I^2$ , T de Kendall).
	15c	Descreva quaisquer análises adicionais propostas (como análise de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão).
	15d	Se a síntese quantitativa não for apropriada, descreva o tipo de resumo planejado.
Meta-viés (es)	16	Especifique qualquer avaliação planejada de meta-vieses (como viés de publicação em estudos, relatórios seletivos dentro de estudos).
Confiança em evidências cumulativas	17	Descreva como a força do corpo de evidências será avaliada (como GRADE).

## ANEXO B – Ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0. Fonte: (HIGGINS et al., 2019)

A RoB 2.0 é uma ferramenta da Cochrane que avalia o risco de viés de um estudo por meio da síntese dos resultados em cinco domínios principais: risco de viés decorrente do processo de randomização, risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas, risco de viés devido a dados perdidos dos desfechos, risco de viés na mensuração do desfecho e risco de viés na seleção do resultado reportado. As respostas possíveis para cada domínio são: S (Sim), PS (Provavelmente sim), PN (Provavelmente não), N (Não) e NI (Não informado). As respostas "S" e "N" indicam evidências mais robustas e as respostas "PS" e "PN" possuem as mesmas implicações de risco de viés para análise. A resposta "NI" é usada quando não é possível constatar as respostas "PS" e "PN" (HIGGINS et al., 2019).

### 1. Risco de viés decorrente do processo de randomização

Neste domínio procurou-se identificar os riscos relativos à alocação randômica, ao sigilo na sequência de alocação e a diferença nas características basais. A Figura B1 representa o modelo proposto por Higgins et al. (2019) de algoritmo para identificação de viés decorrente do processo de randomização. Neste contexto são apresentadas as questões:

- a sequência de alocação dos participantes foi aleatória? Como foi feita a randomização? Não basta dizer que o estudo é um trabalho randomizado.
  - A condição de resposta “sim”, os autores devem descrever como foi realizado o processo (exemplos: incluir números aleatórios gerados por computador; referência a uma tabela de números aleatórios; lançamentos de moedas; cartões ou envelopes embaralhados; lançamentos de dados; ou sorteios etc.);
  - a condição de resposta “não”, ocorre quando não for possível identificar a forma da randomização;
- manteve-se o sigilo na sequência de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções? É importante que os autores informem como ocorreu esse sigilo no momento da alocação; o estudo utilizou de algum método remoto ou administrado por uma central para alocar as intervenções?
  - Condição de resposta “sim”, os pesquisadores ou participante não sabiam para qual grupo o paciente seria alocado; exemplo: utilização de envelopes opacos com selos invioláveis e aberto apenas após o envelope ter sido atribuído, irreversivelmente, ao participante; o processo de alocação ocorreu por uma unidade ou organização externa, independente dos participantes/pesquisadores;
  - condição de resposta “não”, ocorre quando investigadores ou os participantes têm condições de identificar a alocação antes dela ocorrer. Como exemplo, quando o primeiro paciente é alocado para grupo controle, o segundo, grupo de tratamento, o terceiro grupo controle, e assim, sucessivamente;
- há diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção que sugeriram um problema com o processo de randomização? É uma forma de identificar se a randomização foi bem-feita, observando se ocorreu diferença nas características basais entre os grupos em estudo. Pode ser, normalmente, observado nos resultados dos artigos:
  - se há diferença entre os fatores prognósticos, ou medidas de linha de base das variáveis de interesse;
  - pode ser observado quando há diferença entre o tamanho do grupo e o tamanho esperado seja grande; ou mesmo quando ocorre diferenças estatísticas significativas na linha de base.



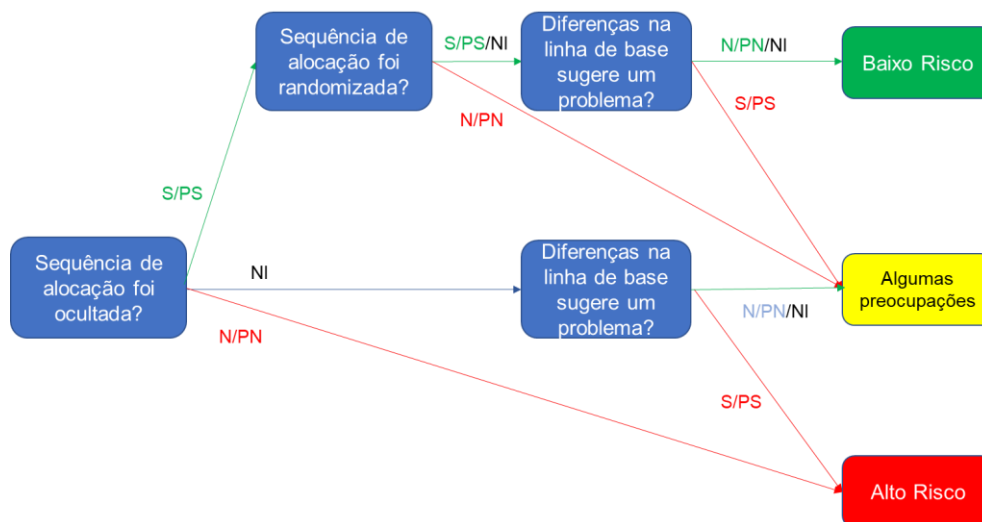


Figura B1 - Modelo de algoritmo do viés pelo processo de randomização sugerido por Higgins et al. (2019). Em que: S: sim; PS: provavelmente sim; N: Não; PN: provavelmente não; NI: nenhuma informação.

## 2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas/planejadas

Neste caso é desejável identificar qual a natureza do efeito que se quer avaliar, ou seja, qual efeito de ser alocado no grupo intervenção ou não, ou se quer identificar o efeito real de realizar a intervenção. Para avaliar o efeito de ser alocado utiliza-se a intensão de tratar, já para analisar o efeito de intervenção utiliza-se a análise por protocolo. Assim, quando um indivíduo alocado no grupo controle receber o tratamento realizado no grupo experimental, em sendo considerado avaliado como pertencente ao grupo controle (de origem), tem-se a intensão de tratar, caso contrário tem-se análise por protocolo.

### 2.1. Risco de viés por desvio na intervenção – Intensão de tratar (ITT)

Parte 1 (Figura B2):

- Os participantes tinham conhecimento em relação às intervenções recebidas por eles durante o estudo, sendo placebo ou não (cegamento)?
- A equipe (composta pelos cuidadores ou pessoas que estavam entregando as intervenções) têm conhecimento sobre a relação das intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?
  - Se ocorrer condição para “S/PS/NI” para uma das duas perguntas acima: os desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto do estudo?
    - Se ocorrer a condição de “S/PS”: os desvios, provavelmente, afetaram o desfecho?
      - Se ocorrer a condição de “S/PS”: estes desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?

Parte 2 (Figura B2):

- Uma análise apropriada foi utilizada para verificar o efeito da intervenção alocada?
  - Se “N/PN/NI”, existiu potencial para um impacto substancial (no desfecho) da falha de analisar os participantes no grupo em que foram randomizados?

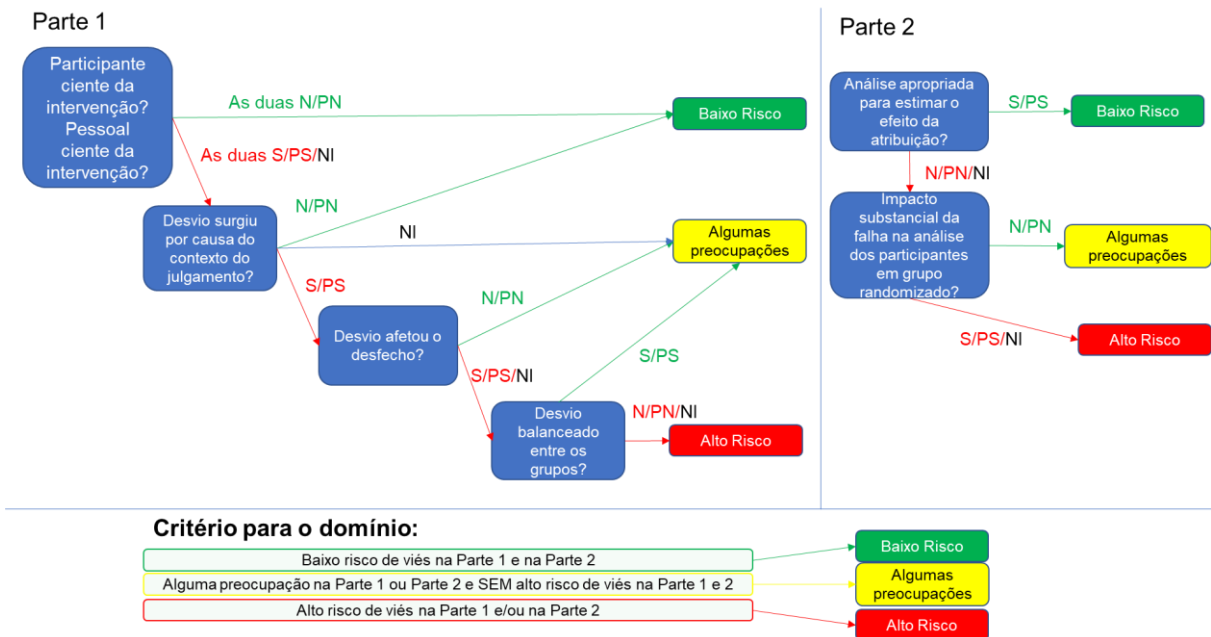


Figura B2 - Modelo de algoritmo do viés devido a desvios das intervenções pretendidas por intenção de tratar sugerido por Higgins et al. (2019). Em que: S: sim; PS: provavelmente sim; N: Não; PN: provavelmente não; NI: nenhuma informação.

## 2.2. Risco de viés por desvio na intervenção – por protocolo

Qual o efeito de realmente fazer a intervenção a qual foi designada (Figura B3)?

- Os participantes sabiam a que grupo foram designados (placebo ou não)?
- Cuidadores e pessoal que realizaram as intervenções sabiam a qual grupo o indivíduo foi alocado?
  - A. Se “S/PS/NI” para uma das duas perguntas acima: intervenções protocolares balanceadas?
  - B. Se aplicável: Falhas na implementação da intervenção podem afetar o desfecho?
  - C. Se aplicável: falta de aderência na intervenção pode afetar o desfecho?
  - Se não para A ou sim para B e C: Análise apropriada para estimar o efeito da aderência ao grupo atribuído.

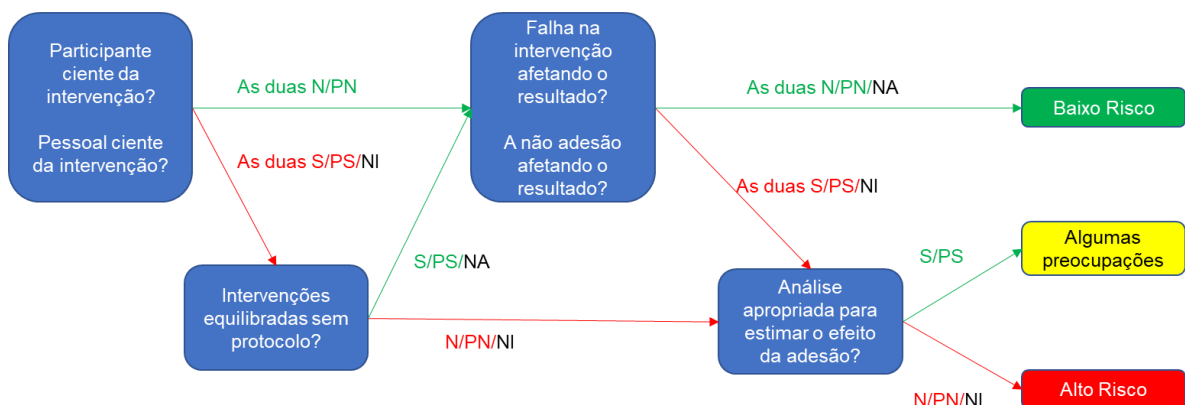


Figura B3 - Modelo de algoritmo do viés de randomização sugerido por Higgins et al. (2019). Em que: S: sim; PS: provavelmente sim; N: Não; PN: provavelmente não; NI: nenhuma informação; NA: não aplicável.

### 3. Risco de viés por perda de dados do desfecho

- Havia dados de desfecho disponível para todos ou quase todos os participantes randomizados? Os dados para o desfecho avaliado estão completos (Figura B4)?
  - Se “N/PN/NI”: Há evidências de que o resultado não foi enviesado pelos dados perdidos no desfecho? Método de análise para corrigir o viés; Análise de sensibilidade (imputando vários valores possíveis para os dados faltantes):
    - Se “N/PN”: a perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?
      - Se “S/PS/NI”: é provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?

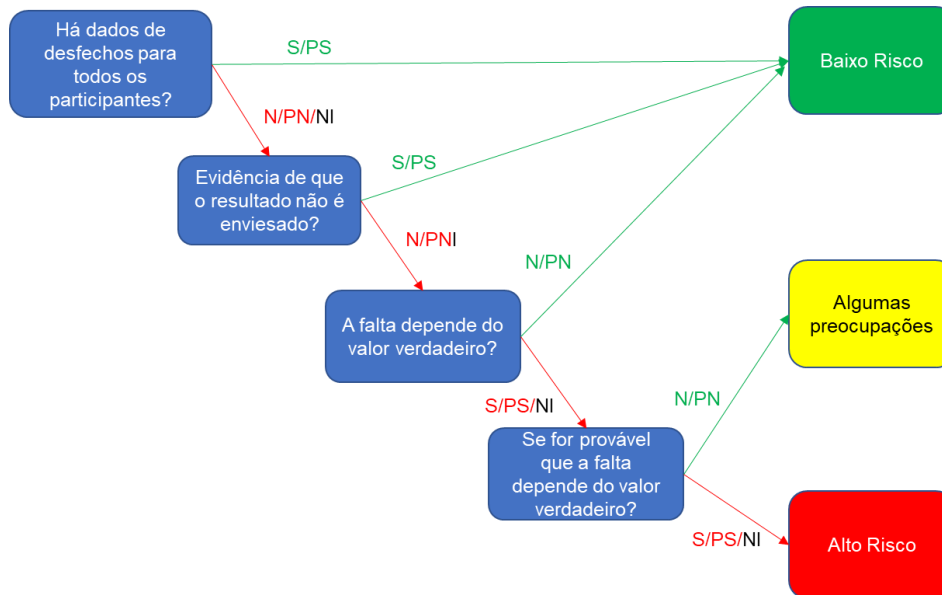


Figura B4 - Modelo de algoritmo do viés de randomização sugerido por Higgins et al. (2019). Em que: S: sim; PS: provavelmente sim; N: Não; PN: provavelmente não; NI: nenhuma informação.

### 4. Risco de viés na mensuração do desfecho

- O método de avaliação do desfecho foi inadequado (não é suficientemente sensível, validade pobre) (Figura B5)?
- O método de avaliação do desfecho pode ter sido diferente entre os grupos de intervenção?
  - Se “N/PN/NI” para as questões acima: os avaliadores do desfecho conheciam a intervenção recebida pelos participantes do estudo?
    - Se “S/PS/NI”: o conhecimento da intervenção recebida poderia influenciar na avaliação do desfecho?
      - Se S/PS/NI”: é provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?

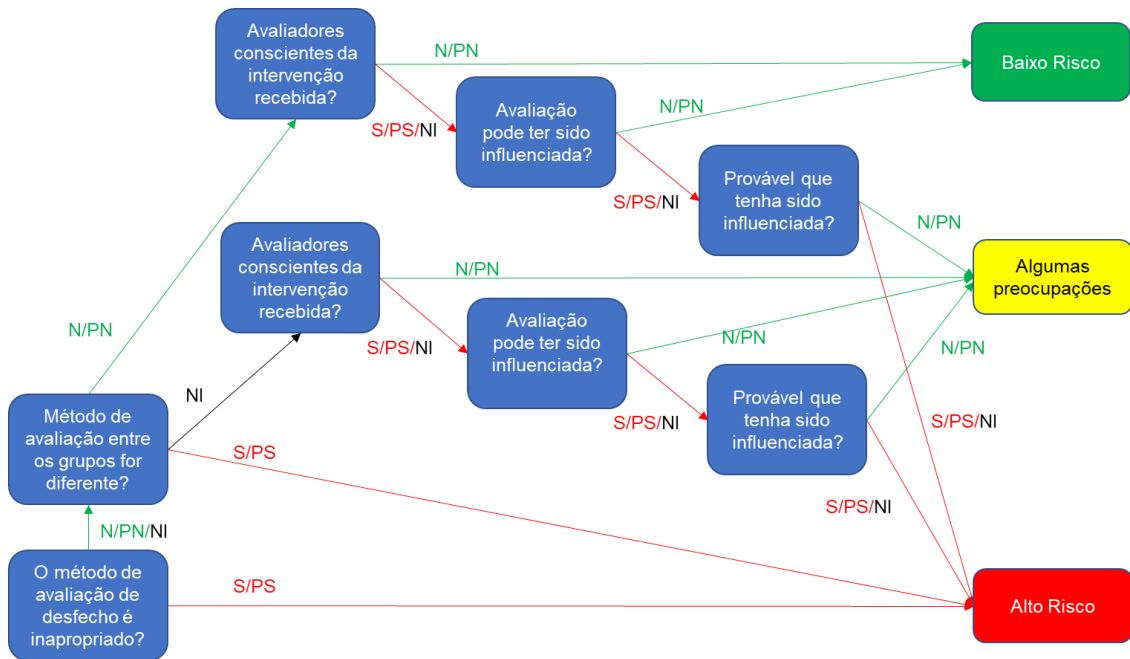


Figura B5 - Modelo de algoritmo do viés de randomização sugerido por Higgins et al. (2019). Em que: S: sim; PS: provavelmente sim; N: Não; PN: provavelmente não; NI: nenhuma informação.

### 5. Risco de viés por seleção do resultado reportado

Avalia se o resultado numérico relatado para os desfechos foi selecionado com base em sua direção, magnitude ou significância estatística. Este domínio é relacionado a seleção do resultado reportado pelos autores (Figura B6).

- Resultados analisados de acordo com o protocolo?
  - Resultados analisados antes dos dados não mascarados estarem disponíveis;
- O resultado numérico avaliado, provavelmente, foi selecionado, com base nos resultados de:
  - várias medições de resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de seguimento) do desfecho dentro do domínio do resultado (múltiplas medidas)?
  - múltiplas análises elegíveis dos dados?

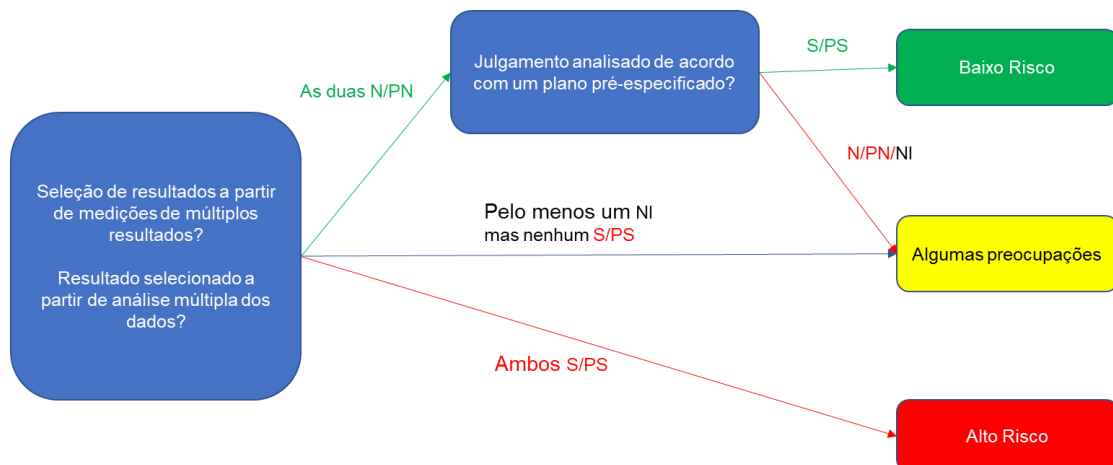


Figura B6 - Modelo de algoritmo do viés de randomização sugerido por Higgins et al. (2019). Em que: S: sim; PS: provavelmente sim; N: Não; PN: provavelmente não; NI: nenhuma informação.

