

Marcela da Silva Mendes¹, Ho Yeh-Li¹, Thiago Gomes Romano¹, Edzangela Vasconcelos Santos¹, Adriana Sayuri Hirota¹, Bruna Mitiyo Kono¹, Marília Francesconi Felício¹, Marcelo Park¹, em nome do grupo de ECMO do Hospital das Clínicas de São Paulo*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de julho de 2014

Aceito em 10 de outubro de 2014

Autor correspondente:

Marcelo Park

Disciplina de Emergência

Rua Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 5º andar

CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil

E-mail: marcelo.park@hc.fm.usp.br

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20140063

Síndrome da angústia respiratória aguda associada à varicela em paciente adulto: exemplo de suporte respiratório extracorpóreo em doenças endêmicas brasileiras

Varicella associated acute respiratory distress syndrome in an adult patient: an example for extracorporeal respiratory support in Brazilian endemic diseases

RESUMO

Descreveu-se aqui o caso de um homem de 30 anos de idade com quadro de varicela grave, hipoxemia refratária, vasculite do sistema nervoso central e insuficiência renal anúrica. Foi necessário transporte por ambulância com suporte respiratório extracorpóreo veno-venoso, sendo este utilizado até a recuperação do

paciente. Discute-se o potencial uso de oxigenação por membrana extracorpórea em países em desenvolvimento para o controle de doenças comuns nestas áreas.

Descritores: Oxigenação por membrana extracorpórea; Insuficiência respiratória; Respiração artificial; Varicela; Unidades de terapia intensiva; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

Diversas doenças infecciosas têm mundialmente uma elevada taxa de mortalidade. Três das dez principais causas de óbito listadas pela Organização Mundial de Saúde são doenças infecciosas.⁽¹⁾ Além disso, são ocasionalmente detectados novos agentes infecciosos, alguns dos quais resultam em um elevado número de fatalidades, como a influenza tipo A (H1N1), em 2009.

A varicela primária, ou catapora, é geralmente uma doença benigna da infância. Apesar do fato de que menos de 10% dos casos de varicela ocorrerem em adultos, o risco de óbito em adultos com catapora é de 23 a 29 vezes maior do que em crianças.⁽²⁾ Mais ainda, a pneumonite é a complicação mais séria e a causa mais comum de óbito em adultos com essa doença.⁽³⁾ Relatamos aqui um caso de catapora em um adulto não imunocomprometido com pneumonite grave, vasculite do sistema nervoso central e insuficiência renal aguda, que necessitou de suporte com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

APRESENTAÇÃO DO CASO

Homem de 30 anos, até então saudável, foi admitido ao pronto-socorro com histórico de 5 dias de vesículas cutâneas, febre e dispneia. Sua filha estava em fase de convalescença de varicela. O paciente encontrava-se cianótico e com moderado desconforto respiratório. A radiografia do tórax e o aspecto da pele, na ocasião da admissão do paciente, são apresentados respectivamente nas figuras 1A e 1B.

O diagnóstico clínico foi de catapora com manifestação pulmonar. Nessa ocasião, as funções renais e hemodinâmicas estavam normais. Foi iniciado tratamento com aciclovir, e o paciente foi admitido à unidade de terapia intensiva

(UTI) para monitoramento e suporte respiratório. Durante o primeiro dia de permanência na UTI, o paciente desenvolveu desconforto respiratório grave, sendo intubado e iniciada ventilação mecânica. Suas condições hemodinâmica e renal se deterioraram. Durante a primeira semana de permanência na UTI, necessitou de doses de noradrenalina de até 0,3mcg/kg/minuto, e o balanço hídrico acumulado era positivo em aproximadamente 40L, apesar do uso de diálise peritoneal. Além das disfunções hemodinâmica e renal, sua função pulmonar também deteriorou, com o paciente desenvolvendo grave hipoxemia no oitavo dia após a admissão (Tabela 1). Essa condição não respondeu à manobra de recrutamento alveolar e uso de pressão positiva expiratória final (PEEP) de 22cmH₂O (Tabela 1). Nessa ocasião, considerou-se que o paciente poderia ter pneumonia associada ao ventilador, sendo tratado com vancomicina e imipenem. A seguir, foi indicado suporte com ECMO, sendo contactado o grupo de ECMO do Hospital das Clínicas de São Paulo. O paciente foi canulado *in situ* utilizando técnica percutânea com cânulas 19 e 21F, respectivamente, pelas veias jugular esquerda (cânula atrial) e femoral (cânula de drenagem). O suporte veno-venoso com ECMO foi iniciado com 5L por minuto de fluxos de sangue e de gás. A ventilação mecânica foi ajustada com PEEP de 10cmH₂O, pressão controlada de 10cmH₂O, frequência respiratória de 10 movimentos por minuto e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) do ventilador foi progressivamente reduzida para 0,6. A infusão de noradrenalina foi interrompida prontamente em razão de melhora hemodinâmica. O paciente tinha petéquias cutâneas e conjuntivais difusas, altamente sugestivas de vasculite; assim não foi iniciada anticoagulação com heparina, em razão do risco de sangramento no sistema nervoso central, já que não havia disponibilidade local de tomografia e a pontuação na escala de agitação sedação de Richmond (RASS) era de -5.

Após 4 horas de estabilização clínica, o suporte com ECMO foi ajustado para 6L/minuto de fluxo de sangue e 8L/minuto de fluxo de gás, e os ajustes ventilatórios mantidos da mesma forma. O paciente foi transportado para a região central da cidade de São Paulo, com uma ambulância - uma distância de aproximadamente 156km percorrida em cerca de 2 horas. Para o transporte, aumentou-se a FiO₂ para 1,0.

Após o transporte, a FiO₂ do ventilador foi novamente reduzida para 0,6, e as demais variáveis da ECMO e ventilador foram similares às utilizadas durante o período de estabilização. Foi iniciada hemofiltração venovenosa contínua com taxa de ultrafiltração progressivamente maior, até 350mL/hora. Durante o primeiro dia, a saturação

periférica de oxigênio (SpO₂) caiu para 65% a despeito das elevações da FiO₂ do ventilador e do fluxo sanguíneo da ECMO, respectivamente para 1,0 e 6.500mL/minuto. Nesse momento, foi feito o diagnóstico de hipoxemia refratária à ECMO. Alguns autores definem hipoxemia refratária a ECMO como pressão parcial de oxigênio (PaO₂) <50mmHg ou uma saturação arterial persistentemente <85%.⁽⁴⁾ Como o tempo de uso da ECMO em nosso paciente foi <24 horas, a diferença de cor entre as cânulas atrial e de drenagem era significativa (apesar do elevado fluxo sanguíneo da ECMO) e a lesão pulmonar era grave (pulmão branco na radiografia, conforme Figura 1A, e complacência pulmonar estática de 1,2mL/cmH₂O, conforme Tabela 1). Foram descartados os diagnósticos de recirculação do sangue da ECMO e de disfunção do oxigenador. A hipoxemia refratária à ECMO foi atribuída à associação entre função pulmonar nativa gravemente diminuída e baixa proporção entre o fluxo sanguíneo da ECMO e o débito cardíaco.⁽⁴⁾

Assim, foi realizada manobra de recrutamento alveolar progressivo utilizando PEEP de 25 a 45cmH₂O, com uma pressão controlada de 15cmH₂O, tempo inspiratório de 3 segundos e frequência respiratória de 10 movimentos por minuto. Após a PEEP inicial de 25cmH₂O, cada fase durou 2 minutos e as PEEPs utilizadas foram sequencialmente de 30, 25, 35, 25, 40, 25, 45, 25cmH₂O.⁽⁵⁾ Finalmente, realizou-se titulação da PEEP ideal utilizando um ponto de pressão 2cmH₂O acima da melhor complacência respiratória dinâmica (C_{din}), diminuindo a PEEP de 25cmH₂O a cada 2 minutos em passos de 2cmH₂O.⁽⁶⁾ A PEEP ideal medida foi de 25cmH₂O, que foi utilizada com uma pressão controlada de 5cmH₂O, tempo inspiratório de 1 segundo e uma frequência respiratória de 10 movimentos por minuto. A SpO₂ 30 minutos após a manobra de recrutamento alveolar e titulação da PEEP aumentou para 84%.

Durante as 12 horas seguintes, a SpO₂ aumentou progressivamente para 92%. Após esse período, a FiO₂ e PEEP do ventilador foram reduzidas gradualmente, mantendo a SpO₂ ≥85%. Após 4 dias, o paciente estava confortável e sendo ventilado com PEEP de 15cmH₂O, pressão de suporte de 6cmH₂O e FiO₂ de 0,3. Foi realizado um teste de autonomia da ECMO, estabelecendo o fluxo de gás em zero litro por minuto por 1 hora.⁽⁷⁾ A radiografia do tórax realizada nessa ocasião é apresentada na figura 1C. Após decanulação da ECMO, foi realizada uma tomografia do sistema nervoso central, mostrando múltiplas áreas de sangramento, altamente sugestivas de vasculite (Figura 1D).

Foi retirada a sedação e, após 24 horas, encontrava-se não responsivo com movimentos oculares preservados. Foi realizada uma traqueostomia e retirada a ventilação

Tabela 1 - Características respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas do paciente

	Pré-ECMO	Pós-ECMO	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
Gasometria sanguínea							
pH	7,51	7,40	7,38	7,37	7,47	7,49	7,42
PaO ₂ (mmHg)	39	54	31	89	58	54	60
PaCO ₂ (mmHg)	39	51	40	44	44	32	35
SBE (mEq/L)	+8,6	+6,1	+2,0	+0,1	+7,7	+1,1	-1,3
Ventilação mecânica							
Modo do ventilador	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PSV
Volume corrente (mL)	500	12	15	110	150	160	200
FIO ₂	1,0	0,6	1,0	1,0	0,6	0,4	0,4
PEEP (cmH ₂ O)	22	10	10	25	23	19	15
Pressão de platô (cmH ₂ O)	45	20	20	30	28	24	20
Frequência respiratória (movimentos/minuto)	30	10	10	10	10	10	10
Complacência estática (mL/cmH ₂ O)	22	1,2	1,5	20	30	32	40
Suporte hemodinâmico							
Dose de noradrenalina (mcg/kg/minuto)	0	0	0,1	0,1	0,05	0	0
Suporte renal							
Balanço hídrico acumulado (mL)	-----	0	-754	-5124	-9824	-14960	-21266
Creatinina (mg/dL)	13,64	-----	11,71	10,98	6,37	2,77	2,73
Ureia (mg/dL)	187	-----	135	123	62	65	61
CVVH (dose - mL/kg)	Não	Não	37,5	37,5	50,0	50,0	37,5
Suporte com ECMO							
Fluxo sanguíneo (mL/minuto)	-----	6500	6500	4800	4000	4000	4000
Fluxo gasoso (L/minuto)	-----	11	12	10,5	8	4	1,5

A coluna Pré-ECMO indica o oitavo dia após admissão à UTI. ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; SBE - excesso de base padrão; PCV - ventilação controlada com volume; PSV - ventilação com pressão de suporte; FIO₂ - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão positiva expiratória final; CVVH - hemofiltração venovenosa contínua. A mensuração de CVVH pós-diluição foi realizada utilizando citrato de adenosina dextrose 2,2% para enfatizar a proteção do hemofiltro.

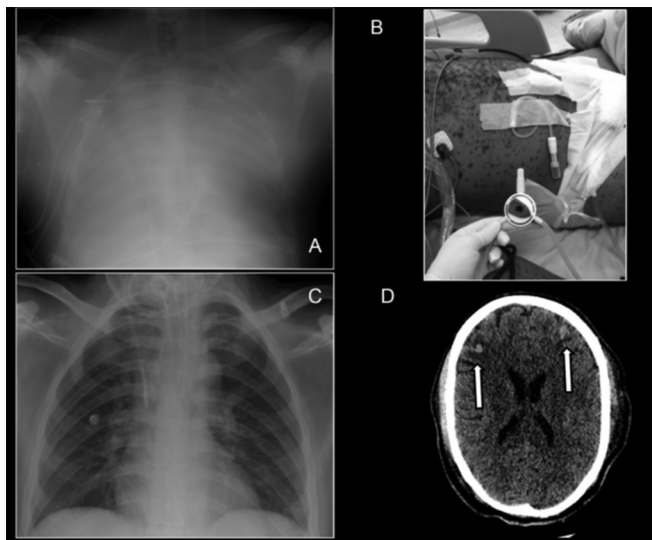


Figura 1 - Imagens torácicas e do sistema nervoso central. (A) Radiografia do tórax após canulação para oxigenação por membrana extracorpórea. (B) Aspecto cutâneo do paciente. (C) Radiografia do tórax no dia da alta da unidade de terapia intensiva. (D) Tomografia do sistema nervoso central; as setas indicam dois dos múltiplos focos de sangramento.

mecânica. Após 11 dias, o paciente recebeu alta da UTI, apresentando recuperação gradual, do ponto de vista neurológico e renal, e após 33 dias recebeu alta hospitalar.

DISCUSSÃO

O suporte respiratório com ECMO tem sido utilizado em todo o mundo para sustentar a vida de pacientes com grave falência respiratória. A mortalidade associada com as doenças infecciosas foi reduzida durante a última década no Brasil. Entretanto, as doenças infecciosas ainda são a principal causa de insuficiência respiratória grave em países em desenvolvimento.⁽⁸⁾ Assim, gostaríamos de discutir o uso de ECMO no suporte de pacientes com algumas doenças infecciosas endêmicas em países com renda baixa a média, como o Brasil.

Na Inglaterra, entre 1995 e 1997, registrou-se o óbito de 75 pacientes adultos em razão de varicela grave (9,07/1.000.000 óbitos), o que representa uma média de 25 óbitos por ano. Destes 75 pacientes, 60 morreram primariamente devido à varicela com grave insuficiência

respiratória. A maioria dos óbitos ocorreu em homens adultos jovens (81%).⁽⁹⁾ Dentre os pacientes adultos e pediátricos, a pneumonia viral foi a causa de insuficiência respiratória aguda em 27% dos pacientes que necessitaram de ECMO. Mais ainda, até 18% desses pacientes suportados com ECMO eram jovens (média de idade de 33 anos) e tiveram diagnóstico de varicela grave.⁽¹⁰⁾ A sobrevivência geral foi de 57 a 71%,^(10,11) o tempo mediano sob suporte com ECMO foi de 7 dias, e a terapia de substituição renal foi necessária em 71% dos pacientes.⁽¹¹⁾ O suporte com ECMO foi considerado como uma importante terapia adjuvante na varicela grave em países com baixa renda.⁽¹²⁾ Tanto insuficiência renal grave quanto disfunção respiratória grave contribuíram para a hipoxemia de nosso paciente. Além do mais, o suporte com ECMO permitiu transportar com segurança o paciente, além de permitir tempo suficiente para que a terapia de substituição fosse eficaz. A abordagem clínica para a hipoxemia grave, durante o suporte com ECMO, é discutida em outro artigo.⁽⁴⁾

A epidemia de influenza H1N1, ocorrida em 2009, teve um grande impacto negativo nos hospitais terciários brasileiros,⁽¹³⁾ resultando em respostas organizacionais sem precedentes.⁽¹⁴⁾ Contudo, apesar de medidas emergenciais locais e governamentais, a fatalidade foi mais elevada do que em outros países, principalmente devido à insuficiência respiratória grave.⁽¹³⁾ Em países com renda elevada, a pandemia de H1N1 levou à extrema mobilização de recursos avançados, para oferecer, concomitantemente, suporte de ECMO a um número elevado de pacientes. Na Austrália foram suspensas cirurgias eletivas, especialmente as cardíacas, para abrir leitos de UTI e para realocar dispositivos de perfusão para suporte com ECMO na UTI.^(15,16) Tal política resultou em um número elevado de pacientes recebendo suporte com ECMO e em taxas elevadas de sobrevivência (78%).⁽¹⁷⁾ Na Inglaterra foram construídos, durante a epidemia, três novos centros de ECMO, com uma elevada taxa de sobrevivência (76%).⁽¹⁸⁾ Outros países também precisaram melhorar suas instalações de suporte com ECMO durante a crise de H1N1, resultando em desfechos encorajadores.^(19,20)

A malária é outra doença comum em países com renda baixa/média que pode resultar em insuficiência respiratória com necessidade de suporte com ECMO. Tanto o *Plasmodium vivax* quanto o *Plasmodium falciparum* são etiologias da insuficiência respiratória em pacientes com necessidade de suporte com ECMO. É interessante observar que o suporte com ECMO descrito na literatura foi realizado em pacientes que imigraram de regiões de baixa

renda para regiões de alta renda, provavelmente refletindo a incapacidade cultural e econômica dos países com renda baixa a média para controlar a doença ou oferecer suporte adequado às vítimas de malária grave.^(21,22)

O quadro de síndrome respiratória do hantavírus, com hipoxemia grave e insuficiência cardiovascular refratária, associa-se com mortalidade de 100%.⁽²³⁾ No entanto, o suporte com ECMO veno-arterial foi descrito para o suporte (do ponto de vista cardiovascular e respiratório) desses pacientes com elevada probabilidade de óbito, resultando em taxas de sobrevivência de 61%.^(24,25)

A leptospirose é uma doença febril tropical frequente, que pode apresentar hipoxemia grave e hemorragia alveolar.⁽²⁶⁾ Insuficiências cardiovascular e respiratória graves podem ser refratárias ao melhor tratamento na UTI;⁽²⁶⁾ assim, nessas condições, o suporte cardiovascular e respiratório com ECMO tem sido utilizado com sucesso.⁽²⁷⁾ Gostaríamos de enfatizar que a doença pulmonar hemorrágica não impede o sucesso do suporte com ECMO.⁽²⁸⁾

A tuberculose é uma doença prevalente em países com renda baixa e média, e é uma grande questão sanitária. Contudo, não são comuns casos graves de insuficiências respiratória e cardiovascular. Esses pacientes mais graves têm recebido suporte com ECMO veno-arterial e/ou veno-venosa.^(29,30) Tais descrições de pacientes tuberculosos, com suporte de ECMO, também ocorrem em países com renda elevada.

Nos últimos 50 anos a incidência de dengue aumentou 30 vezes em todo o mundo. Em 2014, diversos Estados brasileiros observaram aumentos significantes dos casos, com mais de 200 óbitos relatados.⁽³¹⁾ Embora a hemorragia pulmonar não seja frequente na dengue grave, a presença de edema pulmonar, derrame pleural e síndrome da angústia respiratória aguda se associa com elevada mortalidade.^(32,33) A ECMO pode ser uma alternativa viável para dar suporte a pacientes nessas condições.

CONCLUSÃO

Há muitas doenças prevalentes em países com renda baixa a média (como o Brasil) que afetam a população jovem e economicamente ativa, e que potencialmente causam graves insuficiência respiratória e insuficiência cardiovascular. A principal política das autoridades sanitárias deve focar-se no controle da doença. Secundariamente, alguns centros terciários devem ter a capacidade de proporcionar suporte avançado respiratório e cardiovascular com ECMO, para permitir um transporte seguro e cuidado adequado aos pacientes gravemente enfermos.

ABSTRACT

A case of a 30 year-old man presenting with severe systemic chickenpox with refractory hypoxemia, central nervous system vasculitis and anuric renal failure is described. Ambulance transportation and support using veno-venous extracorporeal membrane oxygenation were necessary until the patient

recovered. Ultimately, the potential use of extracorporeal membrane oxygenation support in low-middle income countries to manage common diseases is discussed.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation; Respiratory failure; Respiration, artificial; Chickenpox; Intensive care units; Case reports

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The top 10 causes of death: World Health Organization; 2014 [updated 2014-05-20 19:17:4420 Jul 2014]. [cited 2014 Oct 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368(9544):1365-76. Review.
- Joseph CA, Noah ND. Epidemiology of chickenpox in England and Wales, 1967-85. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6623):673-6.
- Nunes LB, Mendes PV, Hirota AS, Barbosa EV, Maciel AT, Schettino GP, Costa EL, Azevedo LC, Park M; ECMO Group. Severe hypoxemia during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: exploring the limits of extracorporeal respiratory support. *Clinics (São Paulo)*. 2014;69(3):173-8.
- Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):268-78.
- Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007;35(1):214-21.
- Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
- Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011;377(9780):1877-89.
- Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001;323(7321):1091-3.
- Lee WA, Kolla S, Schreiner RJ Jr, Hirschl RB, Bartlett RH. Prolonged extracorporeal life support (ECLS) for varicella pneumonia. *Crit Care Med*. 1997;25(6):977-82.
- White RW, Peek GJ, Jenkins DR, Killer HM, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for chickenpox pneumonia: a single institution's experience. *ASAIO J*. 2003;49(4):378-82.
- Roberts N, Peek GJ, Jones N, Firmin RK, Elbourne D. Deaths from Chickenpox. Extracorporeal membrane oxygenation has important role. *BMJ*. 2002;324(7337):610-1.
- Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiaffa Filho HH, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil-June-September 2009. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(10):1025-30.
- Hajjar LA, Schout D, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiaffa Filho HH, et al. Guidelines on management of human infection with the novel virus influenza A (H1N1)-a report from the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(10):1015-24.
- Forrest P, Ratchford J, Burns B, Herkes R, Jackson A, Plunkett B, et al. Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):824-30.
- Nair P, Davies AR, Beca J, Bellomo R, Ellwood D, Forrest P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):648-54.
- Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68.
- Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L; REVA Research Network. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276-85.
- Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, Bonacchi M, Zagli G, Ciapetti M, et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med*. 2011;11:2.
- Alves C, Chen JT, Patel N, Abrams D, Figueiredo P, Santos L, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome in severe malaria. *Malar J*. 2013;12:306.
- Losert H, Schmid K, Wilfing A, Winkler S, Staudinger T, Kletzmayr J, et al. Experiences with severe P. falciparum malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):195-201.
- Crowley MR, Katz RW, Kessler R, Simpson SQ, Levy H, Hallin GW, et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 1998;26(2):409-14.
- Dietl CA, Wernly JA, Pett SB, Yassin SF, Sterling JP, Dragan R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(3):579-84.
- Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, Pett SB, Crandall C, Milligan K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(6):1334-40.
- Carvalho CR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med*. 2002;23(2):469-78. Review.
- Kahn JM, Müller HM, Kulier A, Keusch-Preininger A, Tscheliessnigg KH. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome caused by leptospire sepsis. *Anesth Analg*. 2006;102(5):1597-8.
- Arokianathan D, Trower K, Pooboni S, Sosnowski A, Moss P, Thaker H. Leptospirosis: a case report of a patient with pulmonary haemorrhage successfully managed with extra corporeal membrane oxygenation. *J Infect*. 2005;50(2):158-62.

29. Petrillo TM, Heard ML, Fortenberry JD, Stockwell JA, Leonard MK Jr. Respiratory failure caused by tuberculous pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2001;16(6):525-9.
30. Homan W, Harman E, Braun NM, Felton CP, King TK, Smith JP. Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory failure: treatment by membrane oxygenator and ventricle pump. *Chest*. 1975;67(3):366-9.
31. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Dengue: monitoramento até a Semana Epidemiológica (SE) 27 de 2014. *Bol Epidemiol*. 2014;45(16):1-6.
32. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1532.
33. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis*. 2007;11(3):263-7.

*** O grupo de ECMO inclui:**

Luciano Cesar Pontes Azevedo, Marcelo Park, Eduardo Leite Vieira Costa, Marcelo Brito Passos Amato, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Alexandre Toledo Maciel, Pedro Vitale Mendes, Edzângela Vasconcelos, Raquel Nardi, Wellington da Silva, Cláudio Machtans, Eliane Silva, Yeh-Li Ho, Daniel Joelsons, Fernando Godinho Zampieri, Adriana Sayuri Hirota.