

Pedro Vitale Mendes<sup>1</sup>, Livia Maria Garcia Melro<sup>1</sup>, Ho Yeh Li<sup>1</sup>, Daniel Joelsons<sup>1</sup>, Rogerio Zigaib<sup>1</sup>, José Mauro da Fonseca Pestana Ribeiro<sup>1</sup>, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen<sup>1</sup>, Marcelo Park<sup>1</sup>

# Oxigenação por membrana extracorpórea para síndrome do desconforto respiratório agudo grave em pacientes adultos: revisão sistemática e metanálise

*Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adult patients: a systematic review and meta-analysis*

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

## RESUMO

**Objetivo:** A evidência de melhora da sobrevivência com uso de oxigenação por membrana extracorpórea na síndrome do desconforto respiratório agudo ainda permanece incerta.

**Métodos:** Esta revisão sistemática e metanálise foi registrada na base de dados PROSPERO com o número CRD-42018098618. Conduzimos uma busca estruturada nas bases Medline, LILACS e ScienceDirect visando a ensaios randomizados e controlados que tivessem avaliado o uso de oxigenação por membrana extracorpórea associada com ventilação mecânica (ultra)protetora em pacientes adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo grave. Utilizamos a ferramenta de riscos de viés da Cochrane para avaliar a qualidade da evidência. O desfecho primário consistiu em avaliar o efeito do uso oxigenação por membrana extracorpórea no último relato de mortalidade. Os desfechos secundários foram: falha terapêutica, tempo de permanência no hospital e necessidade de terapia de substituição renal em ambos os grupos.

**Resultados:** Incluíram-se na metanálise dois ensaios randomizados e controlados, compreendendo 429 pacientes, dos quais 214 receberam suporte respiratório extracorpóreo. A razão mais comum para a insuficiência respiratória foi pneumonia (60% - 65%). O suporte respiratório com oxigenação por membrana extracorpórea foi associado a uma

redução na mortalidade e redução em falha terapêutica com taxas de risco (RR: 0,76; IC95% 0,61 - 0,95; RR: 0,68; IC95% 0,55 - 0,85, respectivamente). O uso de oxigenação por membrana extracorpórea reduziu a necessidade de terapia de substituição renal com uma RR de 0,88 (IC95% 0,77 - 0,99). O tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital foram maiores no grupo de pacientes que recebeu suporte com oxigenação por membrana extracorpórea, com acréscimo de 14,84 (P25°-P75°: 12,49 - 17,18) e 29,80 (P25°- P75°: 26,04 - 33,56) dias, respectivamente.

**Conclusão:** O suporte com oxigenação por membrana extracorpórea na síndrome do desconforto respiratório agudo grave está associado a uma redução da taxa de mortalidade e da necessidade de terapia de substituição renal, porém apresenta aumento substancial no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital. Nossos resultados podem ajudar no processo decisório junto ao leito quanto ao início do suporte com oxigenação por membrana extracorpórea na síndrome do desconforto respiratório agudo grave.

**Descritores:** Insuficiência respiratória; Oxigenação por membrana extracorpórea; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Unidades de terapia intensiva; Metanálise

Registro na Base de Dados PROSPERO: CRD42018098618.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 3 de novembro de 2018

Aceito em 31 de março de 2019

### Autor correspondente:

Pedro Vitale Mendes  
Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo  
Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255  
CEP: 05403-010 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: pemendes@hotmail.com

**Editor responsável:** Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20190077



## INTRODUÇÃO

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é uma modalidade de suporte respiratório que permite a manutenção da ventilação protetora durante a fase aguda da doença pulmonar de base. Nos últimos 20 anos, diversas séries de casos e ensaios observacionais demonstraram desfechos favoráveis e reduções significantes nas taxas de mortalidade, quando se utilizou o suporte com ECMO em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).<sup>(1-5)</sup>

Em 2009, o uso rotineiro de suporte com ECMO em pacientes com SDRA grave referidos a um centro especializado foi considerado custo-efetivo em um ensaio randomizado publicado no Reino Unido.<sup>(6)</sup> Embora estes resultados tenham sido muito promissores, a transferência de pacientes randomizados ao grupo ECMO para um centro de referência especializado, assim como a ausência de um protocolo padronizado para ventilação protetora no grupo controle, levantou questões referentes à validade externa de seus resultados. Além disso, metanálises e revisões sistemáticas publicadas após a divulgação desse estudo mostraram resultados conflitantes.<sup>(7,8)</sup>

Recentemente, o estudo EOLIA (*ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS*) não mostrou qualquer melhora em termos de sobrevivência com uso de suporte com ECMO em pacientes com SDRA.<sup>(9)</sup> Contudo, a alta taxa de *crossover* entre os grupos e o encerramento precoce por futilidade levantaram dúvidas quanto ao papel do uso de ECMO em pacientes com SDRA.

Neste contexto, esta metanálise teve por objetivo avaliar se o suporte respiratório com ECMO pode melhorar a sobrevivência de pacientes e reduzir a falha terapêutica em pacientes com SDRA grave em comparação com a ventilação mecânica convencional, sem ECMO. Além disto, investigamos o impacto do suporte respiratório com ECMO nas necessidades de terapia de substituição renal (TSR) e no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital.

## MÉTODOS

### CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Foram incluídos somente estudos randomizados e controlados conduzidos em pacientes adultos com SDRA que avaliaram o uso do suporte com ECMO mais ventilação mecânica protetora em comparação com ventilação mecânica protetora isoladamente. Excluíram-se os estudos publicados antes do uso rotineiro de ventilação mecânica

protetora, nos quais o suporte ventilatório não foi protetor, tanto no grupo ECMO quanto no controle. Excluíram-se também estudos em pacientes pediátricos, neonatais e referentes a dados experimentais, assim como estudos observacionais, séries e relatos de casos.

### Estratégia de busca

Incluímos publicações entre 1966 e julho de 2018. Conduzimos buscas nas bases de dados MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS<sup>®</sup>) e ScienceDirect, para identificar estudos que avaliaram o uso de ECMO em pacientes com insuficiência respiratória aguda grave. Não estabelecemos restrições quanto ao idioma. Dividimos nossa questão em dois blocos de pesquisa, com a finalidade de melhorar a sensibilidade. O primeiro bloco se referia à técnica de ECMO e consistiu em busca com utilização dos seguintes termos MeSH: *extracorporeal membrane oxygenation extracorporeal oxygenation*. O segundo bloco se referia à população e consistiu em busca na MEDLINE<sup>®</sup> com utilização dos termos MeSH: *acute respiratory distress syndrome; acute respiratory failure; shock lung*.

Os resultados obtidos foram combinados. A seguir, excluímos os resultados em duplicidade, assim como estudos realizados com animais, pacientes pediátricos e neonatais, estudos de caso-controle, relatos de casos e artigos de revisão. Os artigos restantes foram avaliados quanto à elegibilidade, de forma independente, por dois dos investigadores. Eventuais discordâncias entre os investigadores foram resolvidas por um terceiro investigador. Fizemos também buscas quanto a outros potenciais estudos em nossos registros pessoais e nas referências dos artigos recuperados.

### Avaliação dos estudos e extração de dados

Dois investigadores procederam de forma independente a uma classificação dos estudos randomizados na metanálise, com utilização da ferramenta Cochrane de avaliação de riscos de viés (Tabela 1S do material suplementar).<sup>(10,11)</sup> Um terceiro investigador resolveu as discordâncias. Dois autores extraíram os dados. Colheu-se a última mortalidade relatada em cada um dos estudos. Colhemos também os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, assim como aspectos demográficos (inclusive a severidade da doença), necessidade de TSR, informações sobre ventilação mecânica, e tempo de permanência na UTI e no hospital. Quando foram necessárias informações adicionais referentes aos estudos em questão, enviamos uma mensagem por e-mail para o autor principal com solicitação dos dados.

## Análise estatística

Nosso desfecho primário foi a última mortalidade relatada no grupo ECMO em comparação com o grupo com ventilação mecânica convencional.<sup>(12)</sup> Considerando que era prevista alta taxa de *crossover* nos estudos obtidos, planejamos uma análise adicional da falha terapêutica e por protocolo como parâmetros secundários. Definimos falha terapêutica como óbitos ou necessidade de ECMO (*crossover*) no grupo controle ou óbitos no grupo ECMO. Avaliamos também a necessidade de TSR, assim como o tempo de permanência na UTI e no hospital. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com a estatística Q de Cochran e I<sup>2</sup> de Higgins. Tanto p inferior a 0,10 quanto I<sup>2</sup> superior a 50% foram considerados sugestivos de heterogeneidade significativa.<sup>(13)</sup> Devido às características especiais dos pacientes envolvidos e da metodologia de suporte, prevíamos que os estudos apresentariam baixa heterogeneidade. Assim, conduziu-se um modelo de efeitos fixos com utilização do método de Mantel-Haenszel para estimativa da variância para os dados qualitativos. Utilizou-se o cálculo da taxa de risco (RR) para avaliar o impacto da ECMO na última mortalidade relatada, falha terapêutica e necessidade de TSR. Para fins de análise, médias foram transformadas em medianas pelo método de Wan.<sup>(14)</sup> Para a análise quantitativa dos dados, escolhemos o método de DerSimonian e Laird. Realizamos as análises com utilização do programa gratuito R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) 3.4.1 com o pacote meta.<sup>(15)</sup>

## RESULTADOS

Nossa estratégia de busca obteve dois estudos que cumpriam todos os critérios de inclusão e exclusão. A figura 1 apresenta a revisão sistemática da literatura em um fluxograma PRISMA. Ambos os estudos tinham baixo risco de viés, e as principais características destes estudos estão descritas na tabela 1. Incluíram-se, na análise, 429 pacientes, dos quais 214 foram randomizados para receber suporte com ECMO, e 215 para ventilação mecânica protetora convencional. Setenta e nove dos 214 pacientes (37%) randomizados para o grupo ECMO e 104 dos 215 pacientes (48%) randomizados para o grupo controle tinham morrido quando da análise da última mortalidade relatada (90 e 180 dias), com RR de 0,76 (intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,61 - 0,95) em favor do grupo ECMO (Figura 2).

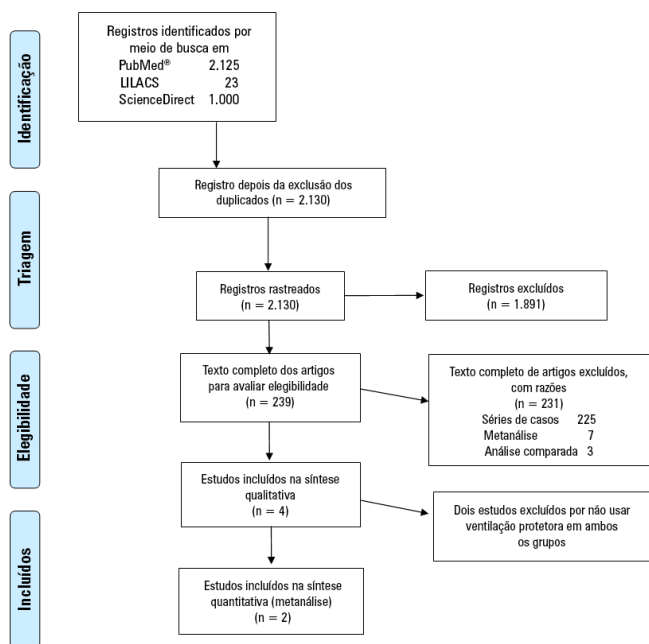


Figura 1 - Fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura.

Na análise da falha terapêutica, 71 dos 192 (46%) pacientes randomizados para o grupo ECMO morreram, enquanto 127 dos 237 (54%) pacientes morreram ou receberam ECMO (*crossover*) no grupo controle. A figura 1S (Material suplementar) demonstra a análise combinada de falha terapêutica, com RR de 0,68 (IC95% 0,55 - 0,85) em favor do grupo ECMO.

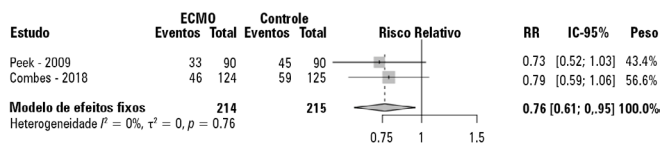
Na análise por protocolo, apenas 68 dos 90 pacientes randomizados para o grupo ECMO (76%) receberam suporte com ECMO no estudo CESAR.<sup>(6)</sup> Em contraste, no estudo EOLIA,<sup>(9)</sup> 35 pacientes do grupo controle necessitaram de resgate com ECMO, totalizando 159 pacientes que receberam suporte com ECMO. Dentre todos os pacientes que receberam suporte com ECMO, 91 de 227 pacientes (40%) morreram, enquanto 92 de 202 pacientes (46%) sem suporte com ECMO morreram. Mostramos esta análise na figura 2S (Material suplementar) com resultado neutro em termos de RR, de 0,88 (IC95% 0,70 - 1,11).

A figura 3 mostra a necessidade de TSR, com RR de 0,88 (IC95%: 0,77 - 0,99) em favor da ECMO. A figura 3S (Material suplementar) e a figura 4 mostram a análise do aumento do tempo de permanência na UTI (diferença média [IC95% 14,84 (12,49 - 17,18) dias] e no hospital [29,80 (26,04 - 33,56) dias] no grupo ECMO.

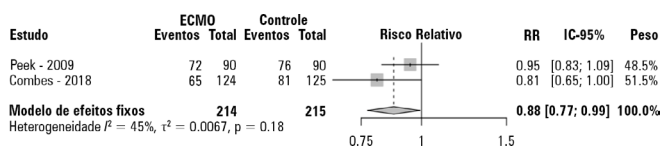
**Tabela 1 - Principais características dos estudos analisados**

<b>Estudo analisado</b>	<b>Peek et al.<sup>(6)</sup></b>	<b>Combes et al.<sup>(9)</sup></b>
Tipo de estudo	Estudo randomizado controlado multicêntrico	Estudo randomizado controlado multicêntrico
Tamanho da amostra	Grupo ECMO: 90 pacientes Grupo controle: 90 pacientes	Grupo ECMO: 124 pacientes Grupo controle: 125 pacientes
Total de pacientes que receberam suporte com ECMO	Grupo ECMO: 68 Grupo controle: nenhum	Grupo ECMO: 124 Grupo controle: 35
Cruzamento entre grupos	Nenhum	35 (28%) pacientes do grupo controle para o grupo ECMO após 6,5 ± 9,7 dias
Idade	Grupo ECMO: 40 ± 13 anos Grupo controle: 40 ± 13 anos	Grupo ECMO: 52 ± 14 anos Grupo controle: 54 ± 13 anos
Severidade da doença dos pacientes	APACHE II: Grupo ECMO: 20 ± 6 Grupo controle: 20 ± 6	SAPS II: Grupo ECMO: 42 ± 15 Grupo controle: 41 ± 14
Etiologia da insuficiência respiratória	Pneumonia: 60% Outra SDRA: 28% Trauma: 7% Outras: 5%	Pneumonia: 65% Aspiração: 10% Sepse: 3% Pancreatite: 3%
Crítérios para inscrição	Escore de Murray ≥ 3 OU Hipercapnia descompensada com pH < 7,2	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 50 por > 3 horas, apesar de manobras de resgate e ventilação protetora PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 80 por > 6 horas, apesar de manobras de resgate e ventilação protetora pH < 7,25 e PaCO <sub>2</sub> > 60mmHg por > 6 horas apesar de ventilação minuto máxima, respeitando FR < 35 rpm, Pplat < 32cmH <sub>2</sub> O e 4 - 8mL/kg de volume corrente
Crítérios de exclusão	Ppeak > 30cmH <sub>2</sub> O ou ventilação com FiO <sub>2</sub> alta > 0,8 por mais de 7 dias; sangramento intracraniano; contraindicação para heparinização; ou qualquer contraindicação para continuidade do tratamento ativo	Idade < 18 anos; ventilação mecânica ≥ 7 dias; gravidez; IMC > 45kg/m <sup>2</sup> ; insuficiência respiratória ou cardíaca crônica; trombocitopenia induzida por heparina; expectativa de vida < 5 anos; SAPS II > 90; coma após parada cardíaca; lesão neurológica irreversível; abstenção ou suspensão de tratamentos de suporte à vida; ou dificuldade para acesso vascular
Hipoxemia como razão para inscrição	Grupo ECMO: 85 (94%) pacientes Grupo controle: 87 (97%) pacientes	Grupo ECMO: 99 (80%) pacientes Grupo controle: 105 (84%) pacientes
Hipercapnia como razão para inscrição	Grupo ECMO: 5 (5%) pacientes Grupo controle: 3 (3%) pacientes	Grupo ECMO: 25 (20%) pacientes Grupo controle: 20 (16%) pacientes
Escore de Murray na inscrição	Grupo ECMO: 3,5 ± 0,6 Grupo controle: 3,4 ± 0,3	Grupo ECMO: 3,3 ± 0,4 Grupo controle: 3,3 ± 0,4
Proporção P/F na inscrição	Grupo ECMO: 76 ± 30 Grupo controle: 75 ± 36	Grupo ECMO: 73 ± 30 Grupo controle: 72 ± 24
Necessidade de TSR contínua ou intermitente	Grupo ECMO: 72 (80%) pacientes Grupo controle: 76 (84%) pacientes	Grupo ECMO: 65 (52%) pacientes Grupo controle: 81 (64%) pacientes
Configuração do <i>bypass</i>	Venovenoso: 68 pacientes	Venovenoso: 152 pacientes Venoarterial ECPR: 6 pacientes Venoarterial não ECPR: 1 paciente
Membrana de ECMO	Polimetilpenteno	Polimetilpenteno
Bomba sanguínea da ECMO	Peristáltica	Centrífuga
Transporte entre hospitais	Sem ECMO	Com bomba
Tempo desde a intubação até a randomização	Grupo ECMO: 35 [17,105] horas Grupo controle: 37 [16,102] horas	Grupo ECMO: 34 [15,89] horas Grupo controle: 34 [17,100] horas
Tempo sob suporte com ECMO	9 [6 - 16] dias	15 ± 13 dias
Ventilação mecânica	Grupo ECMO: PEEP 10 - 15cmH <sub>2</sub> O, Ppeak 20 - 25cmH <sub>2</sub> O, FiO <sub>2</sub> 0,3, e frequência respiratória 10 movimentos/minuto Grupo controle: volume corrente 4 - 8mL/kg e Pplat < 30cmH <sub>2</sub> O	Grupo ECMO: PEEP ≥ 10cmH <sub>2</sub> O, volume corrente para Pplat ≤ 24cmH <sub>2</sub> O, FR 10 - 30 rpm e FiO <sub>2</sub> 0,3 - 0,5 Grupo controle: Maior uso da estratégia de recrutamento alveolar
Tempo de permanência na UTI	Grupo ECMO: 24 [13 - 41] dias Grupo controle: 13 [11 - 16] dias	Grupo ECMO: 23 [13 - 34] dias Grupo controle: 18 [8 - 13] dias
Tempo de permanência no hospital	Grupo ECMO: 35 [16 - 74] dias Grupo controle: 17 [5 - 45] dias	Grupo ECMO: 36 [19 - 48] dias Grupo controle: 18 [5 - 43] dias
Último relato de óbitos no grupo ECMO	6 meses: 33 (37%)	90 dias: 46 (37%)
Último relato de óbitos no grupo controle	6 meses: 44 (49%)	90 dias: 59 (47%)

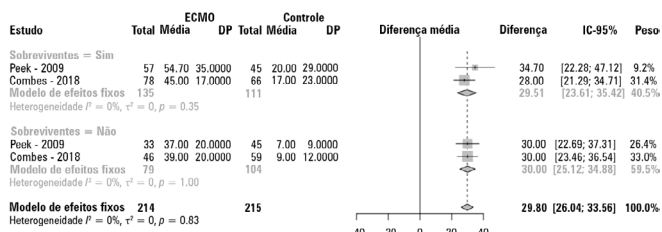
ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS II - *Simplified Acute Physiology Score II*; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; PaO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; Ppeak - pressão parcial de dióxido de carbono; FR - frequência respiratória; Pplat - pressão de platô; Ppeak - pico de pressão; IMC - índice de massa corporal; TSR - terapia de substituição renal; ECPR - ressuscitação cardiopulmonar extracorpórea; PEEP - pressão positiva expiratória final; UTI - unidade de terapia intensiva; rpm - respirações por minuto.



**Figura 2** - Análise combinada da última mortalidade relatada. ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Peek et al.<sup>(6)</sup> relataram a mortalidade aos 6 meses. Combes et al.<sup>(9)</sup> relataram a mortalidade aos 90 dias. A estimativa combinada foi calculada com uso do método de Mantel-Haenszel.



**Figura 3** - Necessidade de terapia de substituição renal. Análise combinada dos dois estudos obtidos. ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. A estimativa combinada foi calculada com o método de Mantel-Haenszel.



**Figura 4** - Análise combinada do tempo de permanência no hospital. ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; DP - desvio padrão; IC95% - intervalo de confiança de 95%. A média combinada e a estimativa do intervalo de confiança de 95% foram calculadas com uso do modelo de DerSimonian e Laird.

## DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram que o suporte respiratório com ECMO pode melhorar a sobrevivência de pacientes selecionados com SDRA grave, com RR de 0,76 (IC95% 0,61 - 0,95). Mais ainda, o impacto do suporte respiratório com ECMO no desfecho dos pacientes pode ser ainda mais pronunciado se falha terapêutica for utilizada como parâmetro. Considerando que a SDRA ainda é uma condição que se associa com elevada taxa de mortalidade<sup>(16)</sup> e a ventilação mecânica protetora é um dos pilares para redução da mortalidade em pacientes com SRDA,<sup>(17)</sup> parece razoável que a adoção de ventilação mecânica (ultra)protetora associada a suporte com ECMO possa reduzir a mortalidade nesta população.

Embora ambos os ensaios randomizados e controlados de suporte com ECMO em associação com ventilação mecânica protetora previamente publicados tenham apresentado conclusões conflitantes, é importante observar que

algumas das limitações do delineamento de cada um dos ensaios pode ser responsável por estes resultados. No estudo CESAR, a ventilação (ultra)protetora conseguiu melhorar os desfechos aos 6 meses em pacientes com SDRA grave.<sup>(6)</sup> Entretanto, a falta de um protocolo padronizado para ventilação mecânica protetora no grupo controle, assim como a transferência de pacientes para um centro de referência especializado no grupo ECMO, pode sugerir que seus resultados seriam justificados por uma taxa de mortalidade maior que a usual no grupo controle, do que por um aumento na sobrevivência no grupo ECMO.

Por outro lado, o recentemente publicado estudo EOLIA não demonstrou aumento de sobrevivência com o uso do suporte com ECMO quando comparado à ventilação mecânica protetora isoladamente. Contudo, deve-se salientar que o cálculo do tamanho da amostra do estudo baseou-se em uma expectativa de redução de 20% no risco absoluto de morte. Assim, esta grande redução do risco absoluto de morte, em associação com um delineamento com limite triangular para cessar o estudo, provavelmente levou a uma cessação precoce do estudo, com resultados neutros por falta de poder estatístico, nos quais a curva de Kaplan-Meier se abriu favoravelmente ao suporte com ECMO, com valor de  $p$  para o *log rank test* de 0,07. Além disto, a presença de uma taxa de *crossover* de 28% a partir do grupo controle para o grupo ECMO levanta preocupações com relação à validade do ensaio. Para superar esta limitação, delineamos a análise de óbitos e *crossover* para o grupo de suporte com ECMO no grupo controle como falhas terapêuticas, o que demonstrou melhora nas taxas de sobrevivência em favor do suporte com ECMO. Deve-se notar que 20 de 35 pacientes (57%) do grupo controle que receberam ECMO morreram. Esta elevada taxa de mortalidade pode ser atribuída ao início tardio do suporte com ECMO após a randomização ( $6,5 \pm 9,7$  dias), o que ocorreu 34 (IC95% 15 - 100) horas após a intubação. Além disto, seis pacientes deram início a *bypass* venoarterial durante ressuscitação de parada cardíaca. Inicialmente tanto parada cardíaca quanto necessidade de ECMO após diversos dias de ventilação mecânica foram predefinidos como critérios de exclusão no estudo EOLIA em razão do mau prognóstico.<sup>(9,18)</sup>

A redução na necessidade de TSR nos pacientes que receberam suporte com ECMO corrobora prévios relatos de que a hipoxemia grave pode aumentar a impedância arterial renal.<sup>(19)</sup> Mais ainda, a ventilação mecânica (ultra)protetora durante o suporte com ECMO pode ter reduzido o dano extrapulmonar e a lesão renal aguda, em razão

de diminuição do biotrauma.<sup>(20)</sup> Por fim, o uso de suporte com ECMO resultou em sobrevivência de pacientes críticos que, de outra forma, não teriam alcançado sobrevivência, com consequente aumento no tempo de permanência na UTI e no hospital.

### Limitações

Nosso estudo tem diversas limitações. Primeiramente, o pequeno número de ensaios randomizados e controlados seguramente afeta a validade de uma metanálise. Entretanto, é importante observar que a execução de grandes ensaios com utilização de suporte com ECMO é custosa e demanda enormes esforços, o que é muito improvável que torne a acontecer. Neste cenário, uma metanálise dos dados disponíveis parece ser mais viável e importante para a prática clínica. Em segundo lugar, não é possível tornar os médicos cegos quanto ao suporte com ECMO, de forma que pode haver algum viés de desempenho na avaliação destes ensaios. Além disto, a elevada incidência de cruzamentos em ambos os ensaios também pode ter afetado nossos resultados. Em terceiro lugar, nossa estratégia de busca limitou-se às bases de dados MEDLINE®,

LILACS® e ScienceDirect, sem expansão de nossa busca para a chamada literatura cinzenta. Contudo, é altamente improvável que um ensaio randomizado e controlado sobre suporte com ECMO que cumprisse nossos critérios para inclusão não sido tenha encontrado. Finalmente, embora os pacientes em ambos os ensaios representem uma população de SDRA muito homogênea, a estratégia de transporte de pacientes e o início da ECMO diferiram muito entre ambos os ensaios, possivelmente influenciando os resultados.

### CONCLUSÃO

O suporte com oxigenação por membrana extracorpórea se associa a uma diminuição da taxa de mortalidade e necessidade de terapia de substituição renal em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo grave. Como ponto negativo, os tempos de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital são acentuadamente mais altos nos pacientes que receberam suporte respiratório com uso de oxigenação por membrana extracorpórea em comparação com a ventilação mecânica convencional.

### ABSTRACT

**Objective:** The evidence of improved survival with the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in acute respiratory distress syndrome is still uncertain.

**Methods:** This systematic review and meta-analysis was registered in the PROSPERO database with the number CRD-42018098618. We performed a structured search of Medline, Lilacs, and ScienceDirect for randomized controlled trials evaluating the use of ECMO associated with (ultra)protective mechanical ventilation for severe acute respiratory failure in adult patients. We used the Cochrane risk of bias tool to evaluate the quality of the evidence. Our primary objective was to evaluate the effect of ECMO on the last reported mortality. Secondary outcomes were treatment failure, hospital length of stay and the need for renal replacement therapy in both groups.

**Results:** Two randomized controlled studies were included in the meta-analysis, comprising 429 patients, of whom 214 were supported with ECMO. The most common reason for acute respiratory failure was pneumonia (60% - 65%).

Respiratory ECMO support was associated with a reduction in last reported mortality and treatment failure with risk ratios (RR: 0.76; 95%CI 0.61 - 0.95 and RR: 0.68; 95%CI 0.55 - 0.85, respectively). Extracorporeal membrane oxygenation reduced the need for renal replacement therapy, with a RR of 0.88 (95%CI 0.77 - 0.99). Intensive care unit and hospital lengths of stay were longer in ECMO-supported patients, with an additional P50<sup>th</sup> 14.84 (P25<sup>th</sup> - P75<sup>th</sup>: 12.49 - 17.18) and P50<sup>th</sup> 29.80 (P25<sup>th</sup> - P75<sup>th</sup>: 26.04 - 33.56] days, respectively.

**Conclusion:** Respiratory ECMO support in severe acute respiratory distress syndrome patients is associated with a reduced mortality rate and a reduced need for renal replacement therapy but a substantial increase in the lengths of stay in the intensive care unit and hospital. Our results may help bedside decision-making regarding ECMO initiation in patients with severe respiratory distress syndrome.

**Keywords:** Respiratory insufficiency; Extracorporeal membrane oxygenation; Respiratory distress syndrome, adult; Intensive care units; Meta-analysis

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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*. 2012;187(3):276-85.
4. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1630-7.
5. 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 (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
6. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
7. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, Taniguchi LU, Pontes Azevedo LC, Vieira Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care*. 2013;28(6):998-1005.
8. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Frati G, Patroniti N, Pesenti A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care*. 2013;17(1):R30.
9. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75.
10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
11. Savović J, Weeks L, Sterne JA, Turner L, Altman DG, Moher D, et al. Evaluation of the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials: focus groups, online survey, proposed recommendations and their implementation. *Syst Rev*. 2014;3:37.
12. Roth D, Heidinger B, Havel C, Herkner H. Different mortality time points in critical care trials: current practice and influence on effect estimates in meta-analyses. *Crit Care Med*. 2016;44(8):e737-41.
13. Chonghaile MN, Higgins BD, Costello J, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates lung injury induced by established bacterial pneumonia. *Anesthesiology*. 2008;109(5):837-48.
14. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
15. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
16. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
18. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1704-13.
19. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1031-8.
20. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2104-12.