



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE**

**PÚBLICA GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**FILLIPE LEITE DA HORA**

**COMPLICAÇÕES PELO USO DE ECMO EM PACIENTES ADULTOS COM  
DIAGNÓSTICO DE COVID-19: UM ESTUDO DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador, BA  
2022

**FILLIPE LEITE DA HORA**

**COMPLICAÇÕES PELO USO DE ECMO EM PACIENTES ADULTOS COM  
DIAGNÓSTICO DE COVID-19: UM ESTUDO DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública como requisito parcial para  
aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Elaine dos Santos  
Santana

Salvador, BA  
2022

## RESUMO

**Introdução:** O uso de terapias extracorpóreas é uma realidade na prática médica possibilitando um suporte temporário à falência ou diminuição da função de alguns órgãos. No contexto da pandemia pela COVID-19, destaca-se a utilização da Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) como um suporte de vida que tem trazido grandes benefícios para os pacientes, mas também tem imposto desafios para os profissionais de saúde, no sentido de estabelecer a necessidade de aprimoramentos quanto ao seu uso na prevenção e minimização das complicações. Desse modo, fazem-se necessárias publicações sobre esse tema visando cada vez mais o aprimoramento dessa técnica.

**Objetivos:** Descrever através de uma revisão sistemática as principais complicações em pacientes adultos com diagnóstico COVID-19 submetidos ao uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); **Método:** Trata-se de uma Revisão de literatura que teve como fatores de inclusão artigos publicados em português, inglês e espanhol, e que apresentassem informações relativas uso da ECMO em pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de COVID-19. **Resultado:** Foi identificado o perfil dos pacientes, tendo uma média de idade que variou de 27-69 anos, a maioria do sexo masculino, tendo como principais comorbidades Diabetes Mellitus, Obesidade, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Hipertensão Arterial Sistêmica e Doenças Cardiovasculares. As complicações devido ao uso da ECMO mais prevalentes incluíram a Resposta Inflamatória Sistêmica; Sangramento Gastrointestinal; Insuficiência Renal e Sangramento no local da cânula. Já em relação aos principais métodos de prevenção de complicações foram identificadas a administração de Ticagrelor; Prasugrel, Terapia de adsorção de citocinas (CAT) com CytoSorb®, Administração de esteróides, inibidores da interleucina-6, remdesivir e plasma e infusão de heparina. Conclui-se que ainda existe uma escassez de estudos acerca das complicações pelo uso da ECMO em pacientes acometidos pelo vírus responsável pela COVID-19, o que conseqüentemente reflete em uma lacuna dos métodos de prevenção destas mesmas complicações. Sendo assim, faz-se necessário explorar-se ainda mais esta temática, para que seja possível produzir e consolidar a evidência científica que viabilize e assegure o uso dessa terapia de maneira mais efetiva e segura no tratamento de pacientes críticos.

**Palavras-chave:** Oxigenação por Membrana Extracorpórea. Complicações. Prevenção. Revisão sistemática.

## ABSTRACT

Introduction: The use of extracorporeal therapies is a reality in medical practice, providing temporary support to the failure or decrease in the function of some organs. In the context of the COVID-19 pandemic, the use of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) as a life support that has brought great benefits to patients, but also imposed challenges for health professionals, by bringing the need for improvements regarding its use in the prevention and minimization of complications. Thus, publications on this topic are needed to increasingly improve this technique. Objectives: To describe through a systematic review the main complications in adult patients diagnosed with COVID-19 undergoing the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); Method: This is a literature review that had as inclusion factors articles published in Portuguese, English and Spanish, and that presented information regarding the use of ECMO in patients over 18 years of age diagnosed with COVID-19. Result: The profile of patients was identified, with an age ranging from 27-69 years, most of them male, with the main comorbidities Diabetes Mellitus, Obesity, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Systemic Arterial Hypertension and Cardiovascular Diseases. The most prevalent complications due to the use of ECMO included the Systemic Inflammatory Response; Gastrointestinal Bleeding; Renal failure and bleeding at the cannula site. Regarding the main methods of preventing complications, the administration of Ticagrelor; Prasugrel, Cytokine Adsorption Therapy (CAT) with CytoSorb®, Administration of Steroids, Interleukin-6 Inhibitors, Remdesivir and Plasma and Heparin Infusion. It is concluded that there is still a shortage of studies about complications from the use of ECMO in patients affected by the virus responsible for COVID-19, which consequently reflects a gap in the methods of preventing the same complications. Therefore, it is necessary to explore this theme further and further, so it is possible to produce and consolidate the scientific evidence that enables and ensures the use of this therapy in a more effective and safe way in the treatment of critically ill patients.

**Keywords:** Extracorporeal Membrane Oxygenation. Complications. Prevention. Systematic review

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>7</b>
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>9</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>15</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>20</b>
<b>8. REFERÊNCIA</b>	<b>21</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A partir de 2019 a sociedade mundial passou a enfrentar a infecção por SARS-Cov-2, a COVID-19, a qual se tornou uma das principais causas de morte no mundo. Desde então essa doença começou a ganhar proporções alarmantes tornando-se um problema de saúde pública de cunho mundial, caracterizando-se como a pandemia do século. Os pacientes que adquiriram essa enfermidade cursam com uma diversidade de complicações que vão desde uma Insuficiência Respiratória leve a grave até choque séptico culminando em morte (1).

A alta transmissibilidade do vírus trouxe inúmeras consequências como a falta de preparo dos serviços públicos para lidar com esse mal. Associado a isso, a fisiopatologia complexa, a doença pulmonar e extrapulmonar e os efeitos imunomediados, como a tempestade de citocinas, tornam o manejo médico mais desafiador do que muitas doenças virais (2).

Na COVID-19, a insuficiência respiratória aguda apresenta-se como um desafio sendo caracterizada por hiperinsuflação do pulmão o que leva ao aumento da permeabilidade capilar e epitelial com perda da ventilação do tecido pulmonar e aumento da rigidez pulmonar. Esse distúrbio leva a desequilíbrios entre a relação ventilação e perfusão, o que acaba resultando em hipoxemia e diminuição da depuração de dióxido de carbono. Como a hipoxemia refratária é comum entre os doentes críticos com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) causado pela COVID-19 associada à insuficiência circulatória, torna-se necessário o uso de recursos mais complexos que objetivem a sobrevida do paciente (3). Nesse cenário surge a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) como uma ferramenta, visto que essa terapia se apresenta como uma tecnologia capaz de fornecer suporte mecânico ao coração, pulmões ou ambos (3,4).

Nos últimos anos o número de centros que oferecem ECMO cresceu rapidamente, pois a técnica tem sido usada cada vez com mais frequência em pacientes críticos. Ao mesmo tempo, as indicações para seu uso também foram ampliadas. Em parte, essa tendência foi apoiada por avanços no projeto de circuitos e nas técnicas de canulação (5).

Apesar dos fundamentos da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) não terem sofrido mudanças ao longo de três décadas, os elementos técnicos

continuam sendo aprimorados e evoluídos. Cada vez mais esses componentes têm se tornado mais biocompatíveis com o objetivo de evitar possíveis complicações no uso de pulmões artificiais compactos e vestíveis que se destinam a apoiar os pacientes por períodos curtos a prolongados. As modificações nos manequins e sistemas de ECMO, juntamente com cenários clínicos e fisiológicos, ajudaram a alcançar maior realismo e aprimorar o aprendizado (6).

Apesar disso, as complicações sofridas pelos pacientes submetidos a ECMO ainda são frequentes no cenário da medicina, sendo o sangramento e a trombose as mais comuns relatadas na literatura (3). As etiologias conhecidas de sangramento incluem tanto manuseio do aparelho, quanto fatores individuais que afetam cada paciente, como por exemplo, os efeitos da heparina com a sua subdose ou sobredosagem, coagulopatia, trombocitopenia e disfunção plaquetária. A localização do sangramento pode variar desde pulmão, trato gastrointestinal, boca, nariz, cavidade torácica a cavidade abdominal e cérebro (7).

A discussão de estratégias potenciais de prevenção e tratamento devem guiar o manejo dessa técnica, visto que, grandes organizações de saúde recomendam o uso de suporte de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda relacionada ao COVID-19. No entanto, relatos iniciais de uso de ECMO em pacientes com COVID-19 descreveram mortalidade muito alta, associado a isso não foram confeccionados grandes estudos que abordassem as complicações e possíveis métodos de prevenção que poderiam ser utilizados na abordagem do paciente com COVID-19 submetido a ECMO (8). Nesse sentido, destaca-se a relevância em explorar-se a temática, pois, ter ciência sobre os mecanismos de danos e disfunções causadas pela ECMO faz-se fundamental para que se obtenha um manejo adequado que evite o máximo de complicações que causem prejuízos ao paciente submetido a ECMO em decorrência da COVID-19.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

Descrever através de uma revisão sistemática as principais complicações em pacientes adultos com diagnóstico COVID-19 submetidos ao uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

### **2.2. Específicos**

- Sumarizar o perfil dos pacientes com COVID-19 submetidos a ECMO;
- Identificar na literatura as principais complicações fisiológicas em pacientes submetidos a ECMO portadores de COVID-19;
- Especificar os métodos descritos na literatura para a prevenção de complicações em pacientes com COVID-19 em uso da ECMO.



### 3. REVISÃO DE LITERATURA

O uso de terapias extracorpóreas é uma realidade na prática médica possibilitando um suporte temporário à falência ou diminuição da função de alguns órgãos. Dentre elas temos a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO), a qual proporciona oxigenação sanguínea total com eliminação de CO<sub>2</sub> combinada ao uso de ventilação mecânica (9). Tal suporte de vida tem trazido grandes benefícios para os pacientes, mas também tem imposto desafios para a prática médica, no sentido de trazer a necessidade de aprimoramentos quanto ao seu uso, minimizando as complicações.

Na década de 1970 surgiu o primeiro relato do uso da ECMO no contexto de falência respiratória (10). A partir de então vários estudos foram publicados, demonstrando que a ECMO foi empregada em grandes centros de tratamentos expandindo seu uso em pacientes adultos com diagnóstico de insuficiência respiratória e cardíaca aguda grave, em situações de ressuscitação cardiopulmonar extracorpórea, e em transplante de pulmão (5). Em 2009, resultados favoráveis foram relatados em pacientes que receberam ECMO durante a pandemia de influenza A (H1N1) (9).

Além disso, atualmente com a pandemia de COVID 19, que pode levar o paciente a desenvolver várias complicações clínicas como a síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) com hipoxemia grave, a ECMO surgiu como uma alternativa que visa auxiliar os pulmões na realização das trocas gasosas, bem como fornecer subsídios para a sua recuperação (11).

Porém, alguns questionamentos surgiram a respeito da eficácia do emprego dessa técnica em pacientes com COVID 19. Relatos iniciais da China sobre o uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) na SDRA associada à COVID-19 indicaram alguns resultados desfavoráveis que levavam em conta questões como a própria implantação do sistema e a resposta fisiológica dos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento. Concomitante a isso, vários especialistas e a Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) foram rápidos em sugerir potencial interesse em ECMO para esse tipo de tratamento defendendo que a terapia com ECMO poderia ser viável e que ela traria resultados satisfatórios em casos selecionados (12).

A ECMO é uma plataforma invasiva adaptada da máquina de *bypass* coração-pulmão, que oferece suporte estendido para pessoas cujo coração e/ou pulmões são incapazes de sustentar a vida no cenário agudo (13). Essa terapêutica se apresenta em duas configurações, sendo a ECMO venovenosa (ECMO-VV), a qual se mostra como modalidade de escolha no contexto de insuficiência respiratória com função cardíaca preservada, e a ECMO venoarterial (ECMO-VA), modalidade indicada para ofertar suporte cardíaco com função pulmonar preservada ou não (9).

Contudo, apesar dos vários benefícios já relatados, o uso da ECMO ainda permanece associado a níveis de morbidade e mortalidade significativos. Há na literatura achados que demonstram algumas complicações observadas como uma resposta inflamatória à circulação extracorpórea. Essa reação tem semelhanças com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), e ocorre devido a exposição do sangue do paciente à superfície não endotelializada do circuito de ECMO, resultando na ativação generalizada do sistema imunológico inato que pode desencadear uma inflamação e lesão de órgãos (14).

As principais complicações reportadas durante a ECMO são hemorragia intracraniana, lesão renal aguda (LRA) e infecções (9), além de complicações bem conhecidas, como sangramento, acidente vascular cerebral isquêmico, convulsões e hipoperfusão cerebral. Outras lesões e manifestações clínicas menos definidas, mas relevantes nesse contexto, tem sido cada vez mais relatadas e impactam no prognóstico do paciente com ECMO em curto prazo (15).

Diante dos benefícios e riscos associados ao tratamento com o uso desta terapia, torna-se fundamental que estudos sejam desenvolvidos e promovam o debate acerca de tal problemática. Nesse sentido, a compreensão dos processos envolvidos e o enfoque nas complicações evidenciadas pode representar uma ferramenta importante na orientação mais adequada, e na obtenção de melhores respostas da ECMO nos pacientes que são submetidos a esse tratamento.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1. Pergunta de Investigação**

Pacientes adultos com COVID-19 internados em UTI em uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) possuem complicações?

P- PACIENTES ADULTOS COM COVID-19 EM UTI

I – EM USO DE ECMO

C – NÃO USO DE ECMO

O – COMPLICAÇÕES

### **4.2. Caracterização do estudo**

O estudo em questão tem o desenho de uma Revisão Sistemática, portanto, caracteriza-se como um estudo com fonte de dados secundários.

Os estudos com dados secundários compreendem o levantamento a partir de fontes primárias, isto é, de artigos científicos que demonstram resultados originais (16).

Por promoverem uma síntese clara e objetiva dos estudos já desenvolvidos acerca de determinada temática, mediante critérios explícitos e rigorosos, as revisões sistemáticas constituem uma ferramenta importante na visualização de forma abrangente dos resultados mais relevantes, bem como na possibilidade de avaliação e crítica de conformidade na generalização de resultados ou tratamentos (17).

A revisão seguiu as recomendações do protocolo PRISMA.

### **4.3. Procedimentos de coleta de dados**

Foram coletados os artigos publicados nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Cochrane Library e Scielo publicados entre os anos de 2020 e 2022 de acordo com a disponibilidade da literatura científica sobre o tema revisado.

Esta investigação envolveu a busca nas bases de dados mencionadas através dos termos evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MeSH), combinados pela utilização do operador booleano “AND”.

O mecanismo de busca, seguindo a estratégia PICO como base para a revisão sistemática, foi:

Extracorporeal Membrane Oxygenation AND complications AND Adult AND COVID-19

Para a seleção dos artigos científicos, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português, inglês e espanhol, trabalhos que apresentassem informações acerca de indivíduos em uso de ECMO com diagnóstico de COVID-19, pacientes com idade superior a 18 anos, independente do sexo, que relatassem informações sobre as complicações/condições associadas ao uso da terapia ECMO, informando a condição de saúde dos participantes, como comorbidades. Já os critérios de exclusão foram: artigos relativos a pacientes menores de 18 anos e revisões de literatura. A seleção não se limitou a um número de pacientes. Foram incluídas séries de caso.

A primeira etapa da investigação ocorreu com o levantamento nas bases de dados, conforme os descritores e critérios já mencionados. Em uma segunda etapa, os trabalhos identificados passaram por uma leitura e seleção criteriosa, inicialmente a partir dos resumos, e posteriormente a leitura do texto completo, para composição de um banco de dados sistematizado.

Os dados dos artigos selecionados foram armazenados em um novo banco de dados, com descrição da pesquisa (ano de publicação e país), bem como as demais variáveis que interessaram para o alcance dos objetivos da pesquisa como tipo de estudo, amostra, sexo, idade, comorbidades e condições de saúde dos pacientes, complicações identificadas pelo uso de ECMO e métodos utilizados para prevenção de tais complicações.

#### **4.4. Procedimentos de análise dos dados**

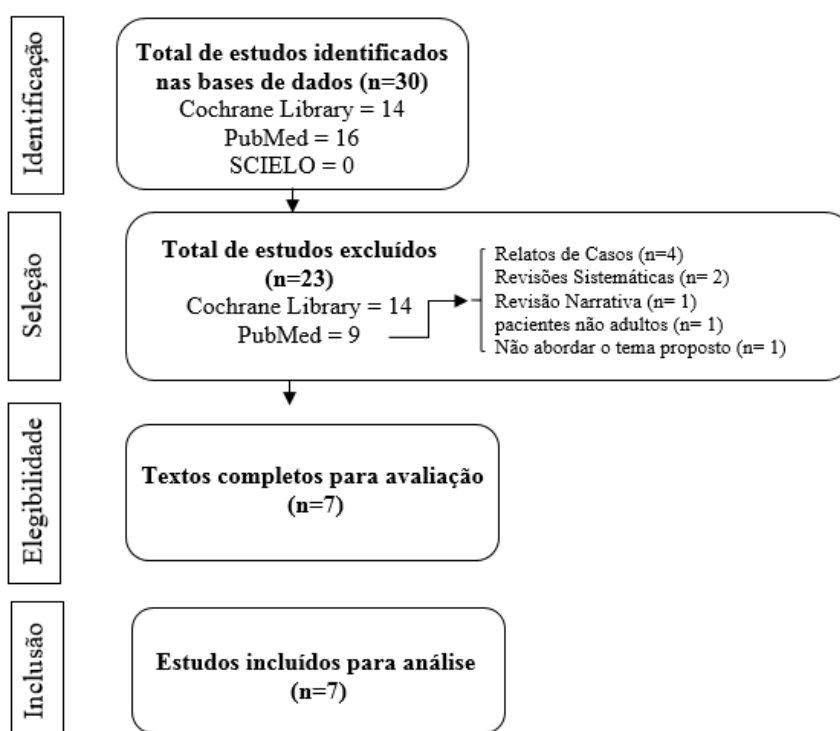
Os dados encontrados a partir dos trabalhos selecionados foram analisados e discutidos criticamente a partir da literatura oportuna, no sentido de responder aos objetivos propostos pela pesquisa. Não foi necessário a submissão ao Conselho de Ética e Pesquisa por se tratar de uma Revisão de Literatura.

## 5. RESULTADOS

Após a realização da busca nas bases de dados indicadas foram identificados um total de 30 artigos. Mediante a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, e após a fase de leitura dos títulos e resumos dos mesmos restaram sete artigos que compuseram a amostra do estudo.

Na plataforma Cochrane Library foram obtidos 14 artigos, tendo sido excluídos da pesquisa por se tratar de estudos comparativos entre drogas em uso pelos pacientes com COVID-19 submetidos à ECMO e que não contemplavam os requisitos da revisão de literatura em questão. Já no PubMed, dos 16 artigos encontrados sete integraram a pesquisa e nove foram excluídos por se tratar de Relatos de Casos (n= 4), Revisões Sistemáticas (n= 2), Revisão Narrativa (n= 1), por não tratar de pacientes adultos (n= 1) e por não abordar o tema proposto (n= 1). Nenhum artigo foi encontrado na plataforma SCIELO (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Relativamente à caracterização dos trabalhos, a Tabela 1 apresenta a descrição dos artigos analisados, nomeadamente: país de origem, perfil dos pacientes, comorbidades, complicações relatadas pelo uso da ECMO, assim como os métodos de prevenção.

**Tabela 1 - Caracterização dos artigos, (n=7)**

<b>Autores</b>	<b>País</b>	<b>Perfil dos pacientes</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Prevenção</b>
<b>Lebreton et al., (2021)</b>	França	Idade Média 52 anos, 235 (78%) Homens		
<b>Pantel et al., (2021)</b>	Alemanha	Idade 47-64; Feminino 70;	IMC 27,8	Ticagrelor; Prasugrel
<b>Rodeia et al., (2021)</b>	Portugal	Idade 27-68; Masculino		Terapia de adsorção de citocinas (CAT) com CytoSorb®
<b>Blazoski et al., (2021)</b>	Estados Unidos da América	Idade média 54; Masculino	Diabetes Mellitus, Fumo, DPOC	Administração de esteróides, inibidores da interleucina-6, remdesivir e plasma
<b>Riera et al 2020</b>	Espanha	Idade Média 50, masculino		Infusão de Heparina
<b>Roedl et al 2021</b>	Alemanha	Idade Média 69, 73% (n = 163), eram homens	DM, HAS, DPOC.	
<b>Li et al 2020</b>	China	Idade Média 69,2	HAS, DM, Doenças Cardiovasculares	

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborado pelo autor

A origem dos estudos selecionados foi de nações como Alemanha com dois artigos, seguidos de um de cada país citado: França, Portugal, EUA, Espanha e China. A elaboração dos manuscritos ocorreu entre Janeiro e Junho de 2020 e suas publicações aconteceram entre os anos de 2020 e 2021.

Nos artigos coletados foi observado um perfil de pacientes que eram submetidos à ECMO com diagnóstico confirmado de COVID-19. Quanto à idade observamos uma média de 65,5 anos sendo o intervalo obtido entre 27-77 anos. O tamanho da amostra variou entre estudos com 5 a 302 participantes, totalizando 420 pacientes. A grande maioria dos participantes dos estudos analisados eram do sexo masculino, não sendo possível indicar o número exato, pois alguns dos artigos não revelaram este quantitativo.

Quanto às comorbidades pré-existentes nos pacientes dos estudos analisados foi relatado a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Doenças Cardiovasculares, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Asma e Obesidade. E no que se refere a modalidade de ECMO utilizada em todos os estudos foi a Venovenosa (ECMO-VV).

Os métodos de prevenção para eventos adversos possíveis de acontecer aos pacientes submetidos à ECMO ocorreram tanto no pré-tratamento como durante a terapia ECMO, sendo utilizado medicamentos inibidores de plaquetas como Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Anticoagulação ou coagulopatia com infusão de heparina, administração de terapias com esteróides, inibidores da interleucina-6, remdesivir e plasma e Terapia de adsorção de citocinas (CAT) com CytoSorb®.

As principais complicações relatadas pelo uso da ECMO em pacientes com COVID-19 nos artigos analisados, conforme indicação na Tabela 2 foram: resposta inflamatória sistêmica devido ao contato do sangue com os hemofiltros; estado hiper inflamatório, relacionado às síndromes de liberação de citocinas; hemorragia intracraniana; hemorragia intraparenquimatosa; hematoma epidural ou subdural; hemorragia subaracnóideia; acidente vascular cerebral; embolia pulmonar; hemorragia de vias aéreas e/ou pulmonares; sangramento gastrointestinal e insuficiência hepática; insuficiência renal com necessidade de terapia renal substitutiva; trombose venosa profunda; bacteremia; coinfeção com pneumonia bacteriana e sangramento no local da cânula. As causas mais comuns de morte foram falência de múltiplos órgãos e choque séptico.

**Tabela 2** - Principais complicações pelo uso da ECMO em pacientes com diagnóstico COVID-19

<b>Complicações causadas pela ECMO</b>	<b>n de artigos</b>	<b>% dos artigos</b>
Resposta Inflamatória Sistêmica	2	28,5
Hemorragia Intracraniana	1	14,2
Hemorragia Intraparenquimatosa	1	14,2
Hematoma Epidural ou Subdural	1	14,2
Hemorragia Subaracnóidea Sulcal	1	14,2
Acidente Vascular Cerebral	1	14,2
Hemorragia de Vias aéreas e/ou Pulmonares	1	14,2
Sangramento Gastrointestinal	2	28,5
Insuficiência Hepática	1	14,2
Insuficiência Renal	2	28,5
Trombose Venosa Profunda	1	14,2
Bacteremia	1	14,2
Coinfecção com Pneumonia Bacteriana	1	14,2
Sangramento no local da cânula	2	28,5

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborado pelo autor



## 6. DISCUSSÃO

A terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) configura-se como uma técnica que tem sido utilizada em todo o mundo devido a necessidade de terapias para o enfrentamento da pandemia de COVID 19 (18). Frente a isso, observou-se que ocorreu um aumento acentuado na implementação de ECMO para pacientes que cursaram com esse quadro (19).

Nos artigos analisados neste trabalho foi observado um perfil de pacientes que eram submetidos à ECMO. No que se refere a idade, observamos uma média que variou entre 47 e 69 anos, o que também foi verificado em outros estudos (20,21), corroborando com os achados identificados nesta pesquisa. No trabalho de Sromicki et al., (20) foram relatadas média de idade nos participantes dos estudos de 59 anos

Ramanathan et al., (21) trouxeram a existência de uma associação entre a idade e a duração da ECMO no aumento da mortalidade. Os achados científicos encontrados na literatura revelam uma taxa de sucesso maior em relação ao uso da ECMO quando se trata de pacientes mais jovens, com idade menor que 50 anos, uma vez que estes seriam os candidatos ideais a terapia (19). Entretanto, os autores afirmam que esse perfil tem mudado devido a pandemia de COVID-19, visto que o agravamento do quadro clínico em decorrência do vírus trouxe um contingente ainda maior de idosos que necessitavam dessa terapia.

Relativamente ao perfil dos pacientes submetidos à ECMO, a grande maioria dos participantes dos estudos coletados eram do sexo masculino. Porém, o que se encontra na literatura é que a prevalência de COVID-19 por sexo é variável, e pode ser verificada de forma diferente entre os países.

Em um estudo no cenário espanhol, por exemplo, as infecções foram mais frequentes em mulheres do que em homens em contato próximo com casos prováveis/confirmados de COVID-19 (22). Este achado pode ser justificado por serem as mulheres mais susceptíveis a contrair a doença, visto que estiveram mais expostas por representarem a população que ocupou cargos com maior risco de adoecimento, como por exemplo, profissionais de saúde na linha de frente de combate ao vírus (22).

Já no Brasil, segundo dados do Boletim Epidemiológico nº 118, os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 apresentaram-se

maioritariamente no sexo masculino, representando 51,3% dos casos, e obtendo conseqüentemente, os maiores números quanto aos óbitos (23).

Quanto às comorbidades pré-existentes nos pacientes dos estudos analisados observou-se uma conformidade com as pesquisas realizadas neste âmbito no cenário internacional. Niquini et al. (24) trazem o DM, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares crônicas como as mais frequentes nestes pacientes, sendo também confirmando por Souza et al. (25) que apontam a hipertensão arterial sistêmica, a cardiopatia não especificada, o DM, a obesidade, a doença renal crônica, o acidente vascular cerebral prévio, o tabagismo, a doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer.

As complicações neurológicas, à semelhança dos achados verificados na pesquisa, são confirmadas pelos trabalhos de Vila-Córcoles et al., (26), em que os autores revelam a doença neurológica como a comorbidade mais prevalente, e na revisão de Nakasato et al., (27) no qual são identificados os fatores preditores de complicações da ECMO em pacientes adultos tendo a doença neurológica como a principal.

Em nosso estudo foram listadas ainda algumas das conseqüências possíveis, sendo a mais prevalente a Insuficiência Renal, relatada nos estudos de Lebreton et al., (12), Blazoski et al., (11). Corroborando com tal achado, Poveda et al., (28) constata que a presença de disfunção renal não é incomum em pacientes com disfunção pulmonar ou cardíaca que necessitam de resgate com a ECMO, pois é incontestável a gravidade dos distúrbios metabólicos a que esses pacientes são submetidos.

Ostermann et al., (29) trazem ainda que a sobrecarga hídrica é a indicação mais comum para Terapia Renal de Substituição (TRS) durante a ECMO, e a terapia de substituição renal contínua (TRRC) é a modalidade mais utilizada. Já Ratnani et al., (3) corroboram com os achados encontrados ao afirmarem que existe a necessidade de fornecer terapia de suporte renal durante a ECMO por conta da sobrecarga de fluidos e remoção de mediadores inflamatórios.

Outro achado importante revelado pelo presente estudo é a Resposta Inflamatória Sistêmica exposta pelos resultados de Rodeia et al. (30). Este fato é confirmado pela literatura quando Millar et al. (5) apresentam que uma das complicações mais comum observada durante a ECMO foi a resposta inflamatória,

uma vez que essa reação compartilha semelhanças com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) pois existe exposição do sangue do paciente na superfície não endotelializada do circuito da ECMO, que resultam na ampla ativação do sistema imune inato, e conseqüentemente na inflamação e lesão de órgãos.

Contribuem para essas afirmações os resultados de Bahr et al. (31) ao demonstrarem que durante a ECMO o paciente é submetido a grande e contínua superfície de contato entre os componentes humoral e celular do sangue e o circuito extracorpóreo, o que provoca uma ativação sistêmica das vias de coagulação e inflamação, que em condições extremas, pode levar a trombose e coagulação intravascular disseminada.

No que diz respeito às complicações trombóticas e hemorrágicas identificadas nesta revisão (32), verificam-se na literatura relatos semelhantes, em que a ocorrência desta complicação é justificada pelo fato da ECMO perturbar significativamente o equilíbrio normal da hemostasia, fazendo com que a trombose seja alimentada pela ativação mediada pelo biomaterial da ECMO da coagulação, complemento e cascatas inflamatórias, bem como aumento da ativação plaquetária e liberação de grânulos e micropartículas pró-trombóticas (33,34).

Contudo, Nunes et al. (35) asseguram que apesar dos eventos trombóticos serem mais frequentes, os eventos que envolvem sangramento acarretam um risco maior de mortalidade hospitalar.

Esta premissa é confirmada por dois autores que compuseram a amostra deste trabalho (12,36), e é também ressaltada pelos trabalhos de Stokes et al., (37) ao relatarem eventos hemorrágicos em 45,5% dos seus pacientes, com maior duração do suporte de oxigenação por membrana extracorpórea além de pior sobrevida, e por Masur et al., (38) ao verificarem que apesar do benefício de mortalidade da ECMO demonstrado em pacientes com SDRA por COVID-19, a interação entre as alterações hematológicas e o uso da ECMO podem ser responsáveis pelo risco aumentado de complicações neurológicas.

Relativamente às complicações que podem ocorrer com a ECMO tendo em conta o seu funcionamento, em um dos estudos analisados nesta pesquisa (11) (Blazoski et al., 2021), foi possível identificar a ocorrência de problemas como o sangramento no local da cânula, evento também mencionado nos estudos de Olson

et al., (39) e Mansour et al. (40). Ademais, o sangramento gastrointestinal, também relatado em um dos artigos analisados (11), é constatado de igual modo no estudo de (41).

Essa revisão sistemática identifica ainda a insuficiência hepática como uma complicação devido ao uso da ECMO (11), porém Masha et al., (42) relatam que atualmente, a distribuição e o momento da lesão hepática pós-canulação são desconhecidos. Além disso, o que se observa é um número escasso de literatura sobre o tema, dificultando o entendimento dessa complicação tornando-a muito limitada.

As infecções, a exemplo da bacteremia e da coinfeção com pneumonia bacteriana, identificadas nesta revisão (11) como um tipo de complicação pelo uso de ECMO, são também elucidadas nos trabalhos de Biffis et al. (4) e Grasselli et al. (43).

Os achados de Biffis et al. (4) demonstram que o risco infeccioso pode se tornar maior considerando o fator tempo, sendo esta premissa reforçada por Grasselli et al. (43) que afirmam que os pacientes que recebem ECMO podem estar em risco de desenvolver infecções nosocomiais típicas relacionadas à UTI, além de infecções específicas, como em locais de inserção de canulação periférica ou mediastinite no ambiente de canulação central frente a seu período de uso.

No que se referem às complicações causadas pelo uso da ECMO em pacientes com diagnóstico de COVID-19, o presente estudo também investigou os métodos de prevenção que ocorreram no pré-tratamento.

As estratégias de prevenção elencadas nos trabalhos de Pantel et al. (36) e Riera et al., (32) são reforçadas por outros estudos da literatura científica quando Cavayas et al. (44) aconselham a transfusão de plaquetas e o uso de anticoagulantes rotineiramente, e quando, Ratnani et al. (3) relatam que há necessidade do desenvolvimento de um protocolo dedicado a anticoagulação.

A administração de terapias na forma de esteroides, inibidores da interleucina-6 (IL-6), remdesivir e plasma em pacientes antes de iniciar a colocação de ECMO também foi identificada em um dos artigos que compuseram esta revisão (11). Em consonância a este método de prevenção, Rodeia et al. (30) (2021) também relataram

administração da Terapia de adsorção de citocinas (CAT) com CytoSorb® seus pacientes.

Bahr et al. (31) corroboram com estes achados, apontando a necessidade de terapias com esteroides e anti-inflamatórios como métodos de prevenção de complicações para pacientes em uso de ECMO. Somando-se a esses resultados Ruan et al., (45) identificaram um alto nível de IL-6 como um potencial preditor de desfecho fatal em pacientes que morreram de COVID-19 sendo válido a administração dos inibidores de IL-6.

Por fim, o uso do antiviral Remdesivir é defendido nos estudos de Levy et al., (46) e de Rezagholizadeh et al., (47). Os autores justificam que o Remdesvir foi a primeira medicação oficialmente aprovada para o tratamento do COVID-19, tendo sua indicação para pacientes em uso de terapia ECMO ou não (47), e o seu uso é justificado por se tratar de um inibidor da RNA polimerase dependente de ácido ribonucleico (RNA), com atividade inibitória in vitro contra os coronavírus, sendo assim válido para o tratamento da doença (46).

Como limitações, o estudo apresentou apenas publicações de artigos em bases de dados indexadas, alguns artigos não tinham todas as informações necessárias, não foi levado em conta publicações em congressos e protocolos.

## 7. CONCLUSÃO

A ECMO já se apresentava como uma realidade da prática médica e durante a pandemia de COVID-19 ganhou mais força por se tratar de mais uma ferramenta para o manejo do paciente crítico com diagnóstico da SDRA. Porém, essa terapia traz inúmeras complicações que necessitam de cuidados tanto no pré-tratamento como durante a sua administração.

Conclui-se que ainda existe uma escassez de estudos acerca das complicações pelo uso da ECMO em pacientes acometidos pelo vírus responsável pela COVID-19, o que conseqüentemente reflete em uma lacuna dos métodos de prevenção destas mesmas complicações. Sendo assim, faz-se necessário explorar-se ainda mais esta temática, para que seja possível produzir e consolidar a evidência científica que viabilize e assegure o uso dessa terapia de maneira mais efetiva e segura no tratamento de pacientes críticos.

## 8. REFERÊNCIAS

1. GRYGIEL-GÓRNIAK, B., & Oduah, M. T. COVID-19: What Should the General Practitioner Know?. **Clinical interventions in aging**, v. 16, p. 43–56, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S268607>
2. MCFEE R. B. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. **Disease-a-month: DM**, v. 66, n. 9, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101058>
3. RATNANI, I., TUAZON, D., ZAINAB, A., & UDDIN, F. The Role and Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critical Care. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 14, n. 2, p. 110–119, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-110>
4. BIFFI, Stefano, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. **International journal of antimicrobial agents**, v. 50, n. 1, p. 9-16, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528989/>
5. MILLAR, Jonathan E. et al. A resposta inflamatória à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO): uma revisão da fisiopatologia. **Critical care** (Londres, Inglaterra) vol. 20,1 387, nov. 2016.
6. BETIT, Peter, Technical Advances in the Field of ECMO. **Respiratory care**, v. 63, n. 9, p. 1162-1173, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166411/>
7. THOMAS J, KOSTOUSOV V, TERUYA J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Semin Thromb Hemost**, v. 14, n. 1, p. 20-29, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898902/>
8. BARBARO, R. P. et al. A., Brodie, D., & Extracorporeal Life Support Organization (2020). Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. **Lancet** (London, England), v. 396(10257), p.1071–1078, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987008/>
9. SCHMIDT, Matthieu et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. **Critical care medicine**, v. 43, n.

- 3, p. 654-664, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565460/>
10. HILL, J. Donald et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome) use of the Bramson membrane lung. **New England Journal of Medicine**, v. 286, n. 12, p. 629-634, 1972. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5060491/>
11. BLAZOSKI, C., BARAM, M., HIROSE, H. Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: The lessons learned from the first wave of COVID-19. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 36, n. 7, p. 2219-2224, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocs.15512>, 2021
12. LEBRETON, G., et al. Investigadores de Paris ECMO-COVID-19 (2021). Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 8, p. 851-862. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887246/>
13. HAN, Jason J; SWAIN JaBaris D. The Perfect ECMO Candidate. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 10, p. 1178-1182, 2018. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2018.02.001>
14. MESQUITA, Braulio Fortes; CAMARGO, Felipe Pereira da Silva; SANTOS, Giovanni Menezes; SOUZA, Vinícius Pereira. Resposta inflamatória na circulação extracorpórea: estratégias terapêuticas. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 20, 4 Supl 1, dez. 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-725958>
15. LORUSSO R, et al. Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: the importance of early and late assessments. **Minerva Anesthesiol.**, v. 83, n. 10, p. 1061-1074, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643997/>
16. GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 183-184, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>
17. SAMPAIO, Rosana F.; MANCINI, Marisa C. Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence. **Brazilian Journal of Physical**



- Therapy**, v. 11, p. 83-89. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/79nG9Vk3syHhnSgY7VsB6jG/abstract/?lang=en>
18. ZHANG, Hongling, et al. Narrative Review of Neurologic Complications in Adults on ECMO: Prevalence, Risks, Outcomes, and Prevention Strategies. Narrative Review of Neurologic Complications in Adults on ECMO: Prevalence, Risks, Outcomes, and Prevention Strategies. **Frontiers in medicine**, v.8, 713333. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713333>
19. HAYANGA, JW Awori, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with COVID-19 respiratory failure. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 21, out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756623/>
20. SROMICKI, Juri, et al. ECMO therapy in COVID-19: An experience from Zurich. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 36, n. 5, p. 1707-1712, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124076/>
21. RAMANATHAN, Kollengode, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Critical care** (London, England), v. 25, n. 1, p. 211, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03634-1>
22. RUIZ CANTERO, María Teresa. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. **Gac Sanit**, Barcelona, v. 35, n. 1, p. 95-98, feb. 2021. Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112021000100095&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112021000100095&lng=es&nrm=iso)
23. BRASIL. **Boletim Epidemiológico Covid-19 - Nº 20**. Ministério da Saúde. 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos/boletim-epidemiologico-covid-19-no-20.pdf/view>
24. NIQUINI, Roberta Pereira, et al. Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725087/>
25. SOUZA, Carlos Dornels Freire de; LEAL, Thiago Cavalcanti; SANTOS, Lucas Gomes. Doenças do Aparelho Circulatório em Indivíduos com COVID-19: descrição do perfil clínico e epidemiológico de 197 óbitos. **Arquivos**

- Brasileiros de Cardiologia**, v.115, p. 281-283, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/3nvkFs9ywYmttw3hPvMP6Kz/?lang=pt>
26. CORCOLES, Angel Vila, et al. Evaluación de la incidencia y perfil de riesgo de Covid-19 según comorbilidad previa en adultos  $\geq$  50 años del área de Tarragona. **Revista española de salud pública**, v. 94, p. 77, 2020. Disponível em: <https://medes.com/publication/152281>
27. NAKASATO, Gislaine Rodrigues; LOPES, Juliana de Lima; LOPES, Camila Takao. Preditores de complicações da oxigenação por membrana extracorpórea. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, 2020.
28. POVEDA, Ricardo et al. Terapia de reemplazo renal continua en el paciente con oxigenación por membrana extracorpórea: consideraciones para la combinación de ambas terapias. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 146, n. 1, p. 78-90, 2018. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000100078&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000100078&lng=es&nrm=iso)
29. OSTERMANN, Marlies; CONNOR JR, Michael; KASHANI, Kianoush. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: why, when and how?. **Current opinion in critical care**, v. 24, n. 6, p. 493-503, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325343/>
30. RODEIA, Simao C., et al. Cytokine adsorption therapy during extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with COVID-19. **Blood Purification**, v. 51, p. 791-797, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000518712>
31. VON BAHR, Viktor, et al. Mesenchymal stem cells may ameliorate inflammation in an ex vivo model of extracorporeal membrane oxygenation. **Perfusion**, v. 34, 1 suppl., p. 15-21, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0267659119830857>
32. RIERA, Jordi, et al. Extracorporeal membrane oxygenation retrieval in coronavirus disease 2019: a case-series of 19 patients supported at a high-volume extracorporeal membrane oxygenation center. **Critical care explorations**, v. 2, n. 10, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523810/>
33. RIPOLL, Brianda, et al. Observational study of thrombosis and bleeding in COVID-19 VV ECMO patients. **The International Journal of Artificial Organs**,

- v. 45, n. 2, p. 239-242, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506708/>
34. DOYLE, Andrew J.; HUNT, Beverley J. Current understanding of how extracorporeal membrane oxygenators activate haemostasis and other blood components. **Frontiers in medicine**, v. 5, n. 352, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619862/>
35. NUNEZ, Jose I., et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 48, n.2, p. 213-224, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921625/>
36. PANTEL, Tobias, et al. Association of COVID-19 with intracranial hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a 10-year retrospective observational study. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n.1, p. 28, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011769/>
37. STOKES, John W., et al. Bleeding, thromboembolism, and clinical outcomes in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. **Critical care explorations**, v. 2, n. 11, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655084/>
38. MASUR, J.; FREEMAN, C. W.; MOHAN, S. A double-edged sword: neurologic complications and mortality in extracorporeal membrane oxygenation therapy for COVID-19–related severe acute respiratory distress syndrome at a tertiary care center. **American Journal of Neuroradiology**, v. 41, n. 11, p. 2009-2011, 2020. Disponível em: <http://www.ajnr.org/content/early/2020/08/27/ajnr.A6728>
39. OLSON, Sven R., et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review. **ASAIO journal** (American Society for Artificial Internal Organs: 1992), v. 67, n. 3, p. 290, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627603/>
40. MANSOUR, Alexandre, et al. Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 48, n. 8, p. 1039-1052, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06794-y>

41. KURIHARA, Chitaru, et al. Feasibility of venovenous extracorporeal membrane oxygenation without systemic anticoagulation. **The Annals of thoracic surgery**, v. 110, n.4, p. 1209-1215, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173339/>
42. MASHA, Luke, et al. Yellow means caution: correlations between liver injury and mortality with the use of VA-ECMO. **ASAIO Journal**, v. 65, n.8, p. 812-818, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312207/>
43. GRASSELLI, Giacomo, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome. **Critical care medicine**, v. 45, n.10, p. 1726-1733, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777198/>
44. CAVAYAS, Yiorgos Alexandros; DEL SORBO, Lorenzo; FAN, Eddy. Intracranial hemorrhage in adults on ECMO. **Perfusion**, v. 33, 1\_suppl, p. 42-50, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788836/>
45. RUAN, Qiurong, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125452/>
46. AMIRIAN, E. Susan; LEVY, Julie K. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. **One health**, v. 9, n. 100128, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32258351/>
47. REZAGHOLIZADEH, Afra, et al. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. **European journal of pharmacology**, v. 897, n.173926, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549577/>