

Felipe Rezende Caino de Oliveira¹, Orlei Ribeiro de Araujo², Daniel Garros³, José Colleti Junior¹, Werther Brunow de Carvalho¹, Laurance Lequier³

Oxigenação por membrana extracorpórea na insuficiência respiratória em crianças: os anos antes e depois da pandemia de H1N1 de 2009

Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in children: the years before and after the 2009 H1N1 pandemic

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto no número de casos de oxigenação por membrana extracorpórea e as taxas de sobrevivência nos anos seguintes à pandemia de H1N1 de 2009.

Métodos: Avaliaram-se dois períodos distintos de utilização de oxigenação por membrana extracorpórea como suporte para insuficiência respiratória em crianças, por meio da análise de conjuntos de dados da *Extracorporeal Life Support Organization*. Foram construídos modelos autorregressivos integrados de médias móveis para estimar os efeitos da pandemia. O ano de 2009 foi o ano de intervenção (epidemia de H1N1) em um modelo de séries temporais interrompidas. Os dados colhidos entre 2001 e 2010 foram considerados pré-intervenção e os obtidos entre 2010 e 2017 como pós-intervenção.

Resultados: Em comparação com o período entre 2001 e 2010, o período entre 2010 e 2017 mostrou aumento das taxas de sobrevivência ($p < 0,0001$), com melhora significativa da sobrevivência quando se realizou oxigenação por membrana extracorpórea nos casos de insuficiência aguda por pneumonia viral.

Antes do ponto de nível de efeito (2009), o modelo autorregressivo integrado de médias móveis mostrou aumento de 23 casos de oxigenação por membrana extracorpórea ao ano. Em termos de sobrevivência, a curva mostra que não houve aumento significativo das taxas de sobrevivência antes de 2009 ($p = 0,41$), porém o nível de efeito foi próximo à significância após 2 anos ($p = 0,05$), com aumento de 6% na sobrevivência. Em 4 anos, ocorreu aumento de 8% ($p = 0,03$) na sobrevivência, e, 6 anos após 2009, a sobrevivência mostrou aumento de até 10% ($p = 0,026$).

Conclusão: Nos anos após 2009, ocorreu significativo e progressivo aumento global das taxas de sobrevivência com oxigenação por membrana extracorpórea para todos os casos, principalmente em razão de melhoras tecnológicas e dos protocolos de tratamento para insuficiência respiratória aguda relacionada à pneumonia viral e a outras condições respiratórias.

Descritores: Insuficiência respiratória; Oxigenação por membrana extracorpórea; H1N1; Vírus da influenza A subtipo H1N1; Influenza humana; Síndrome do desconforto respiratório; SDRA; Pandemias; Taxa de sobrevivência; Criança

1.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

2.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer, Instituto de Oncologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

3.Pediatric Intensive Care Unit, Stollery Children's Hospital - Edmonton, Alberta, Canadá.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de março de 2021

Aceito em 1º de agosto de 2021

Autor correspondente:

Orlei Ribeiro de Araujo

Unidade de Terapia Intensiva

Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer

Instituto de Oncologia Pediátrica

Universidade Federal de São Paulo

Rua Pedro de Toledo, 572 - Vila Clementino

CEP 04029 -001 - São Paulo (SP), Brasil

E-mail: orlei@uol.com.br

Editor responsável: Arnaldo Prata-Barbosa

DOI: 10.5935/0103-507X.20210082

INTRODUÇÃO

A insuficiência respiratória é uma causa frequente de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica. Em crianças, as taxas de mortalidade por insuficiência respiratória relacionada à pneumonia viral ou bacteriana, ao trauma e à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ainda são



inaceitavelmente elevadas. Infecções virais graves do trato respiratório inferior, inclusive influenza, podem progredir para SDRA por mecanismos virais e do próprio hospedeiro, que incluem morte de células epiteliais, comprometimento alveolar, produção local e sistêmica de citocinas, infiltração de células imunes inatas, respostas exuberantes de células T e outras respostas imunes inatas e adaptativas.⁽¹⁾ A SDRA é rotineiramente tratada com uso de estratégias ventilatórias protetoras, porém, estas são insuficientes para fornecer oxigenação adequada; assim, alguns pacientes podem demandar a utilização de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), que vem cada vez mais ganhando importância como tratamento salvador.^(2,3) As principais indicações da ECMO são insuficiência cardíaca ou respiratória aguda grave, com elevado risco de óbito apesar de tratamento convencional ideal. Assim, considera-se ECMO quando há previsão de 50% de risco de óbito.⁽⁴⁾

Nas últimas décadas, os sistemas de saúde do mundo têm confrontado novas infecções epidêmicas e pandêmicas. Durante a pandemia de H1N1 de 2009, centenas de pacientes com SDRA em todo o mundo foram submetidos à ECMO.⁽⁵⁾ A proporção de uso de ECMO para doenças associadas à influenza aumentou com o tempo, com um pico em 2009. A taxa global de sobrevivência (todas as idades, todos os centros no mundo) para ECMO durante a pandemia de 2009 foi de 60%, conforme relatado por de St Maurice et al. em um estudo que explorou a base de dados da Extracorporeal Life Support Organization (ELSO).⁽⁶⁾ A ELSO é uma organização que tem o objetivo de auxiliar instituições a fornecer suporte extracorpóreo à vida por meio de educação, desenvolvimento de diretrizes, pesquisa original, publicações e manutenção de um registro abrangente que, em 2020, incluía dados de mais de 130 mil pacientes.⁽⁷⁾

À medida que cresce a aplicação de ECMO em crianças, torna-se mais importante assegurar que o tratamento continue disponível para candidatos apropriados, assegurando melhor sobrevivência e prognóstico funcional em longo prazo.⁽⁸⁾

Este estudo avaliou, em séries históricas, se, nos anos após a pandemia de 2009, ocorreu algum impacto no número de casos de ECMO pediátrica, assim como as taxas de sobrevivência.

MÉTODOS

Analisaram-se os conjuntos de dados resumidos do registro de ECMO da ELSO (Ann Arbor, MI, <https://www.else.org/>).

Incluíram-se dados de pacientes com idades entre 1 mês e 18 anos, utilizados para calcular o uso de ECMO e as taxas de sobrevivência (até alta do hospital). As frequências foram analisadas com uso do teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher, com intervalos de confiança de 95% (IC95%) e nível de significância de 0,05. Construíram-se séries temporais utilizando os dados disponíveis para o número total de casos pediátricos com o método de séries temporais interrompidas, cujas características são dados colhidos em múltiplos pontos antes e após uma intervenção.⁽⁹⁾ Empregou-se o ano de 2009 como ano de intervenção (pandemia de H1N1). Os dados colhidos entre 2001 e 2010 foram considerados pré-intervenção; os dados referentes a 2009 foram recebidos pela ELSO e compilados até julho de 2010; o período entre julho de 2010 e 2017 constituiu o grupo pós-intervenção. Construíram-se modelos autorregressivos integrados de médias móveis (ARIMA), considerando as tendências e as correlações para estimar o efeito da pandemia com utilização do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY).

RESULTADOS

Os casos de ECMO nos períodos pré-intervenção e pós-intervenção são apresentados na tabela 1, onde se pode observar um aumento nas taxas de sobrevivência para todos os casos no segundo período (2010 - 2017) em comparação ao período entre 2001 e 2010 ($p < 0,0001$). A tabela 1 mostra também os casos de ECMO por doenças e condições. Observou-se melhora significativa das taxas de sobrevivência quando a ECMO foi realizada para casos de insuficiência respiratória aguda por pneumonia viral e outras condições respiratórias. Contudo, não houve melhora da sobrevivência para outras formas de insuficiência respiratória secundária a pneumopatias (diagnóstico diferente de SDRA, pneumonia aspirativa e pneumonia bacteriana), SDRA em pacientes operados após trauma e SDRA não relacionada à cirurgia. No modelo ARIMA (Tabela 2), o coeficiente na parte inicial da curva nos mostra que ocorreu aumento de 23 casos de ECMO por ano antes do ponto de nível de efeito (2009) e nenhum nível de efeito após esse ponto. Em termos de sobrevivência, a parte inicial da curva mostra que não houve aumento significativo antes de 2009 ($p = 0,41$), porém o nível de efeito foi quase significativo em 2 anos ($p = 0,05$), com aumento de 6% da sobrevivência. Em 4 anos, ocorreu aumento de 8% ($p = 0,03$), que passou para 10% nos 6 anos após 2009 ($p = 0,026$). As séries temporais do número de casos respiratórios e número de sobreviventes são ilustradas na figura 1.

Tabela 1 - Oxigenação por membrana extracorpórea em crianças em dois períodos: antes e após 2009 (os dados de 2009 foram compilados até julho de 2010)

	Casos (n)	Óbitos n (%)	Sobreviventes n (%)	Risco relativo (IC95%)	Razão de chance (IC95%)	Valor de p
Todos os casos						
Julho 2001 - julho 2010	2.490	1.096 (44,01)	1.394(55,9)	1,14 (1,07 - 1,21)	1,25 (1,12 - 1,39)	< 0,0001
Julho 2010 - julho 2017	3.290	1.268 (38,5)	2.022 (61,5)			
Pneumonia viral						
Julho 2001 - julho 2010	365	125 (34,2)	240 (65,8)	1,24 (1,02 - 1,51)	1,37 (1,03 - 1,82)	0,037
Julho 2010 - julho 2017	541	149 (27,5)	392 (72,5)			
Pneumonia bacteriana						
Julho 2001 - julho 2010	303	120 (39,6)	183 (60,4)	1,16 (0,93 - 1,46)	1,27 (0,89 - 1,82)	0,2
Julho 2010 - julho 2017	239	81 (33,8)	158 (66,1)			
Pneumonia aspirativa						
Julho 2001 - julho 2010	42	12 (28,6)	30 (71,4)	0,86 (0,48 - 1,5)	0,81 (0,35 - 1,88)	0,67
Julho 2010 - julho 2017	70	23 (32,8)	67,2)			
SDRA no pós-operatório de trauma						
Julho 2001 - julho 2010	63	25 (39,7)	38 (60,3)	1,09 (0,63 - 1,88)	1,15 (0,48 - 2,75)	0,9
Julho 2010 - julho 2017	33	12 (36,4)	21 (63,6)			
SDRA, não pós-operatório						
Julho 2001 - julho 2010	173	79 (45,7)	94 (54,3)	1,11 (0,87 - 1,41)	1,2 (0,78 - 1,84)	0,47
Julho 2010 - julho 2017	165	68 (41,2)	97 (58,8)			
Insuficiência respiratória aguda, sem SDRA						
Julho 2001 - julho 2010	242	102 (42,1)	140 (57,9)	1,13 (0,94 - 1,35)	1,22 (0,9 - 1,66)	0,23
Julho 2010 - julho 2017	562	210 (37,4)	352 (62,6)			
Outros casos respiratórios						
Julho 2001 - julho 2010	1.336	655 (49)	681 (51)	1,12 (1,04 - 1,21)	1,24 (1,07 - 1,43)	0,004
Julho 2010 - julho 2017	1.632	714 (43,8)	918 (56,3)			
Casos venoarteriais						
Julho 2001 - julho 2010	1.180	588 (49,8)	592 (50,2)	1,07 (0,99 - 1,16)	1,14 (0,98 - 1,33)	0,1
Julho 2010 - julho 2017	1.434	668 (46,6)	766 (53,4)			
Casos venovenosos						
Julho 2001 - julho 2010	853	295 (34,6)	558 (65,4)	1,15 (1,02 - 1,29)	1,22 (1,03 - 1,45)	0,023
Julho 2010 - julho 2017	1.897	572 (30,2)	1.325 (69,8)			

IC95% - intervalo de confiança de 95%; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo. As razões de chance se referem às probabilidades de sobrevivência, na comparação dos casos nos dois períodos.

Tabela 2 - Modelo autorregressivo de médias móveis integrado (ARIMA)

	Coefficiente estimado	Erro padrão	Valor de p
Casos respiratórios pediátricos			
Parte inicial da curva	23,2	10,6	0,049
Nível de efeito (2 anos)	49,2	82,3	0,5
Nível de efeito (4 anos)	9,2	96,6	0,9
Nível de efeito (6 anos)	-30,8	121,9	0,8
Sobrevivência			
Parte inicial da curva	-0,003	,004	0,4
Nível de efeito (2 anos)	0,06	,030	0,05
Nível de efeito (4 anos)	0,08	,034	0,03
Nível de efeito (6 anos)	0,1	,041	0,026

DISCUSSÃO

Este estudo comparou dois períodos distintos de uso de suporte com ECMO para insuficiência respiratória: os anos antes e depois da pandemia de H1N1 em 2009. O aumento do número de casos pediátricos respiratórios, seguindo uma tendência desde o início dos anos 2000, não foi relacionada com a pandemia, segundo o modelo ARIMA. Esse modelo, porém, sugere que os eventos que ocorreram nesse ano influenciaram na melhora da sobrevivência. A sobrevivência total aumentou em 6% nos 2 anos seguintes, após ter permanecido relativamente inalterada por diversas décadas.⁽¹⁰⁾ Quando a ECMO foi utilizada para terapia de resgate em insuficiência respiratória secundária à

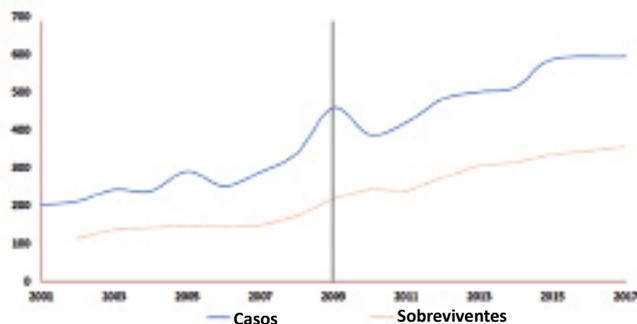


Figura 1 - Séries temporais do número de casos respiratórios e número de sobreviventes.

A linha superior mostra a evolução temporal do número de casos respiratórios durante o período do estudo. A linha pontilhada mostra a tendência das médias móveis do número de sobreviventes.

pneumonia viral, as taxas de sobrevivência melhoraram significativamente, de 65,8% para 72,5%. Mais ainda, observaram-se também maiores taxas de sobrevivência para a modalidade de ECMO venovenosa, de 65,4% para 69,8%. Esses aumentos podem ser atribuídos, pelo menos em parte, aos avanços tecnológicos, que incluem um refinamento das cânulas venovenosas de duplo lúmen para dar suporte a uma maior variedade de tamanhos de pacientes com menos recirculação, bombas com menores volumes primários, oxigenadores mais eficientes e alterações na configuração dos circuitos para diminuir turbulência do fluxo e hemólise.⁽¹¹⁾ Lamentavelmente, durante a pandemia de influenza, não foi proposto ou realizado qualquer ensaio clínico randomizado com pacientes com H1N1, em razão de questões logísticas e éticas.⁽¹²⁾ Em uma revisão sistemática e metanálise, que incluiu oito estudos e 266 pacientes com lesão pulmonar aguda devida à infecção por influenza H1N1, que receberam suporte com ECMO, Zangrillo et al. afirmam que a implantação de ECMO pode ser recomendada em centros selecionados, desde que existam treinamento, logística e recursos apropriados. Nessa metanálise, os desfechos foram extremamente variáveis entre os estudos, sendo que a mortalidade hospitalar ou em curto prazo variou entre 8% e 65%. Nenhum desses estudos incluiu crianças.⁽¹³⁾ Até aqui, nenhum estudo clínico estabeleceu a eficácia da ECMO para insuficiência respiratória pediátrica.⁽¹⁴⁾ É importante reconhecer, porém, que o suporte venovenoso acarreta menor risco de lesão do sistema nervoso central e mortalidade, de forma que esse modo deve ser a escolha inicial para insuficiência respiratória pediátrica.⁽¹⁵⁾ Entretanto, o tamanho das cânulas duplas e sua ampla disponibilidade ainda é um desafio.¹⁰ Com as

melhoras de tecnologia tanto de oxigenadores como das bombas, o manejo dos pacientes em ECMO se tornou mais simples, porém realizar ECMO com sucesso exige a colocação precisa e segura de cânulas de tamanho apropriado.⁽¹⁶⁾

A pneumonia bacteriana é uma causa frequente de insuficiência respiratória com necessidade de ECMO. A mortalidade nessa série é similar à relatada em pacientes adultos.⁽¹⁷⁾ Observou-se um aumento da sobrevivência nos casos de ECMO por essas condições, de 60,4% para 66,1%, embora não tenha sido obtida significância estatística. Como o número de casos analisados foi baixo, especula-se que essa melhora possa ser significativa com o aumento do número de casos.

Este estudo se baseia em um registro que não colhe informações relativas a desfechos em longo prazo, como incapacidades e qualidade de vida. Assim, o real impacto da ECMO não pôde ser inferido, sendo uma limitação importante. Outra falta importante de informação diz respeito às condições que afetam a mortalidade, como falência de órgãos extrapulmonares, ou a presença de doença pulmonares crônicas por ocasião do tratamento com ECMO, ou mesmo dados demográficos como faixas etárias. Os dados deste registro são relatados voluntariamente por cada instituição e não são validados por outros investigadores. Variações na prática podem ter influenciado nos resultados, assim como a base de dados clínicos não informa escores de gravidade da doença. Contudo, considerando-se a baixa disponibilidade de estudos em pediatria, o registro ELSO tem sido utilizado para ajudar na resposta a muitas questões de pesquisa. A melhora observada na sobrevivência, detectada neste estudo, pode ser importante para ajudar o médico a selecionar pacientes para suporte com ECMO e aconselhar as famílias com relação ao prognóstico.

CONCLUSÃO

O surto de H1N1 de 2009 ofereceu uma oportunidade para que diversos centros utilizassem oxigenação por membrana extracorpórea como terapia de resgate para casos graves de insuficiência respiratória em crianças. Nos anos seguintes, ocorreu um aumento significativo das taxas de sobrevivência para casos de oxigenação por membrana extracorpórea relacionados à pneumonia viral em crianças e outros casos respiratórios, com um impacto na sobrevivência geral.

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether there was any impact on the number of pediatric extracorporeal membrane oxygenation runs and survival rates in the years subsequent to the 2009 pandemic.

Methods: We studied two different periods of extracorporeal membrane oxygenation support for respiratory failure in children by analyzing datasets from the Extracorporeal Life Support Organization. Autoregressive integrated moving average models were constructed to estimate the effect of the pandemic. The year 2009 was the year of intervention (the H1N1 epidemic) in an interrupted time series model. Data collected from 2001 - 2010 were considered preintervention, and data collected from 2010 - 2017 were considered postintervention.

Results: There was an increase in survival rates in the period 2010 - 2017 compared to 2001 - 2010 ($p < 0.0001$), with a significant improvement in survival when extracorporeal membrane oxygenation was performed for acute respiratory failure due to viral pneumonia. The autoregressive integrated

moving average model shows an increase of 23 extracorporeal membrane oxygenation runs per year, prior to the point of the level effect (2009). In terms of survival, the preslope shows that there was no significant increase in survival rates before 2009 ($p = 0.41$), but the level effect was nearly significant after two years ($p = 0.05$), with a 6% increase in survival. In four years, there was an 8% ($p = 0.03$) increase in survival, and six years after 2009, there was up to a 10% ($p = 0.026$) increase in survival.

Conclusion: In the years following 2009, there was a significant, global incremental increase in the extracorporeal membrane oxygenation survival rates for all runs, mainly due to improvements in the technology and treatment protocols for acute respiratory failure related to viral pneumonia and other respiratory conditions.

Keywords: Respiratory insufficiency; Extracorporeal membrane oxygenation; H1N1; Influenza A virus, H1N1 subtype; Influenza, human; Respiratory distress syndrome; ARDS; Pandemics; Survival rate; Child

REFERÊNCIAS

- Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23(1):258.
- Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: survival and predictors of mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):364-70.
- Patel B, Chatterjee S, Davignon S, Herlihy JP. Extracorporeal membrane oxygenation as rescue therapy for severe hypoxemic respiratory failure. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 14):S1688-97.
- Maratta C, Potera RM, van Leeuwen G, Castillo Moya A, Raman L, Annich GM. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): 2020 Pediatric Respiratory ELSO Guideline. *ASAIO J*. 2020;66(9):975-9.
- Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1447-57.
- de St Maurice AM, Bridges BC, Rycus PT, Fennesbeck CJ, Fleming GM, Halasa NB. Global trends in extracorporeal membranous oxygenation use and survival of patients with influenza-associated illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):876-83.
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). 2020 Annual Report. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://www.elseo.org/Portals/0/Files/pdf/ELSO%20Annual%20Report%202020%20PRODUCED.pdf>
- Erdil T, Lemme F, Konetzka A, Cavigelli-Brunner A, Niesse O, Dave H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in pediatrics. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(1):109-15.
- Cochrane Effective Practice and Organization of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC resources for review authors 2017. [cited 2021 Apr 26]. Available from: https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/public/uploads/Resources-for-authors2017/analysis_in_epoc_reviews.pdf
- Maslach-Hubbard A, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: history, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013;2(4):29-39.
- Abrams D, Brodie D, Combes A. What is new in extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults? *Intensive Care Med*. 2013;39(11):2028-30.
- Gattinoni L, Vasques F, Quintel M. Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help? *Crit Care*. 2018;22(1):171.
- 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.
- IJsselstijn H, Hunfeld M, Schiller RM, Houmes RJ, Hoskote A, Tibboel D, et al. Improving long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation: from observational follow-up programs toward risk stratification. *Front Pediatr*. 2018;6:177.
- Rollins MD, Hubbard A, Zabrocki L, Barnhart DC, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation cannulation trends for pediatric respiratory failure and central nervous system injury. *J Pediatr Surg*. 2012;47(1):68-75.
- Harvey C. Cannulation for neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support. *Front Pediatr*. 2018;6:17.
- Park C, Na SJ, Chung CR, Cho YH, Suh GY, Jeon K. Community versus hospital-acquired pneumonia in patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618821038.