

# MANEJO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO EM CRIANÇA COM PNEUMONIA POR ADENOVÍRUS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Management of acute respiratory distress syndrome in a child with adenovirus pneumonia: case report and literature review

Felipe Rezende Caino de Oliveira<sup>a,\*</sup> , Krisna de Medeiros Macias<sup>a</sup> ,  
Patricia Andrea Rolli<sup>a</sup> , José Colleti Junior<sup>a</sup> , Werther Brunow de Carvalho<sup>b</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever paciente que evoluiu com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) a partir de infecção pulmonar por adenovírus.

**Descrição do caso:** Paciente de dois anos e seis meses, sexo feminino, peso de 10295 g, que apresentou com quadro de febre, tosse produtiva e vômitos, evoluindo para SDRA. Apesar da terapêutica inicial em conformidade com o protocolo institucional de tratamento da SDRA, a criança evoluiu para hipoxemia e hipercapnia refratárias, necessitando de elevados parâmetros de ventilação pulmonar mecânica e utilização de agentes vasoativos. No escalonamento da terapêutica, a paciente recebeu terapias adjuvantes, foi iniciada ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) e indicada oxigenação por membrana extracorpórea (OME) pela hipoxemia grave refratária. Nesse ínterim, a paciente apresentou resposta clínica favorável à VOAF, melhorando do quadro ventilatório e possibilitando a redução das medicações vasoativas e dos parâmetros de ventilação mecânica. A paciente recebeu alta hospitalar após 26 dias de internação, sem sequelas respiratórias ou neurológicas.

**Comentários:** As infecções por adenovírus ocorrem principalmente em lactentes e crianças com menos de cinco anos de idade e representam de 2 a 5% das doenças respiratórias entre os pacientes pediátricos. Embora a maioria das crianças com infecção por adenovírus desenvolva doença leve do trato respiratório superior, casos mais graves podem ocorrer com comprometimento do trato respiratório inferior. A pneumonia por adenovírus em crianças pode se manifestar com morbidade pulmonar grave e insuficiência

## ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a child who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) from a pulmonary infection by adenovirus.

**Case description:** A female patient aged 2 years and 6 months, weighting 10,295 grams developed fever, productive cough and vomiting, later on progressing to ARDS despite initial therapy in accordance with the institutional protocol for ARDS treatment. The child evolved to refractory hypoxemia and hypercapnia, requiring high parameters of mechanical pulmonary ventilation and use of vasoactive agents. In the treatment escalation, the patient received steroids, inhaled nitric oxide (iNO), was submitted to the prone position, started oscillatory high-frequency ventilation (HFOV) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was indicated due to severe refractory hypoxemia. During this time, the patient's clinical response was favorable to HFOV, improving oxygenation index and hypercapnia, allowing the reduction of vasoactive medications and mechanical ventilation parameters, and then the indication of ECMO was suspended. The patient was discharged after 26 days of hospital stay without respiratory or neurological sequelae.

**Comments:** Adenovirus infections occur mainly in infants and children under 5 years of age and represent 2 to 5% of respiratory diseases among pediatric patients. Although most children with adenovirus develop a mild upper respiratory tract disease, more severe cases can occur. ARDS is a serious pulmonary inflammatory process with alveolar damage and hypoxemic respiratory failure; Adenovirus pneumonia in children may manifest as severe

\*Autor correspondente. E-mail: [felipecaino@gmail.com](mailto:felipecaino@gmail.com) (F.R.C. de Oliveira).

<sup>a</sup>Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido: 02 de setembro de 2018; aprovado: 13 de janeiro de 2019; disponível on-line em 12 de março de 2020.

respiratória com risco de vida, o que resulta na necessidade de suporte mecânico prolongado. O recrutamento pulmonar exclusivo pela VOF pode ser uma opção terapêutica útil.

**Palavras-chave:** Ventilação de alta frequência; Pneumonia; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Adenovírus humano.

pulmonary morbidity and respiratory failure that may require prolonged mechanical ventilation. Exclusive pulmonary recruitment and HFOV are advantageous therapeutic options.

**Keywords:** High-frequency ventilation; Pneumonia; Respiratory Distress Syndrome, adult; Adenoviruses, human.

## INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em Pediatria é um processo inflamatório pulmonar grave, com dano alveolar e falência respiratória hipoxêmica.<sup>1</sup> Embora os avanços nas abordagens terapêuticas nas últimas duas décadas tenham resultado em significativa melhora nos desfechos, o óbito por SDRA pediátrica ainda pode ocorrer em até 35% dos pacientes.<sup>2</sup> Ainda que a ventilação mecânica (VM) invasiva seja um componente essencial do suporte da SDRA, várias abordagens adjuntas são utilizadas como tratamento para esses pacientes, como esteroides, óxido nítrico inalatório (NOi), posição prona, ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) e oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC).<sup>3</sup> No entanto, faltam dados baseados em evidências em Pediatria para o devido escalonamento da terapêutica.

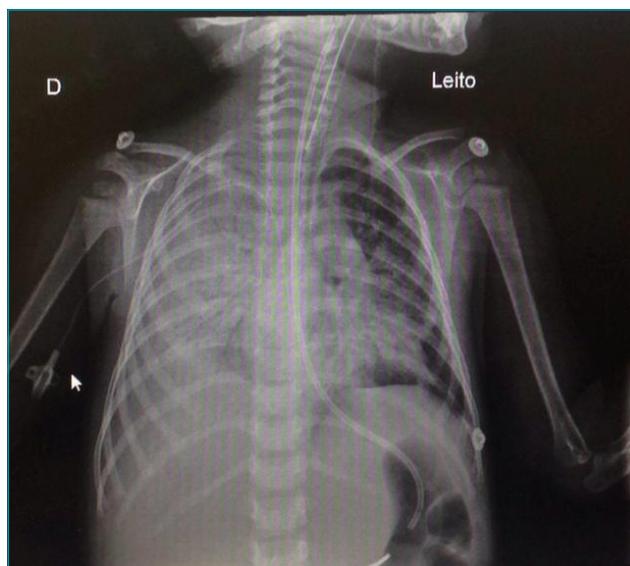
Relatamos o caso de criança que evoluiu com SDRA a partir de infecção pulmonar por adenovírus de difícil condução, porém com terapêutica apropriada adjuvante, obtendo melhor manuseio e êxito no tratamento, mostrando que a VOF, apesar de baixa resposta relatada em estudos, favoreceu o desfecho do quadro em questão.

## RELATO DE CASO

Paciente de dois anos e seis meses, sexo feminino, peso de 10295 g, foi admitida no pronto atendimento pediátrico com história de cinco dias de coriza, febre, tosse produtiva e vômitos. Solicitados exames e introduzida amoxicilina associada ao clavulanato (50 mg/kg), em razão da suspeita diagnóstica inicial de pneumonia bacteriana, apresentando hemograma com hemoglobina de 11,5 g/dL; hematócrito de 34,3%; leucócitos de 14.570 mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 80,7%, eosinófilos: 0%, basófilos: 0,2%, linfócitos: 13,6%, monócitos: 5,5%); plaquetas de 476 mil/mm<sup>3</sup>; e proteína C reativa de 6,96 mg/dL (valor de referência: acima de 5 mg/dL, indicativo de infecções bacterianas e processos inflamatórios sistêmicos). Apresentou piora do padrão respiratório, sendo transferida para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), recebendo, inicialmente, suporte com cânula nasal de alto fluxo (CNAF). Foi ampliada a antibioticoterapia para cefepima (150 mg/kg/dia) em razão da piora clínica, com aumento da frequência respiratória (FR). Após 48 horas da internação na UTIP, apresentou exame positivo

para adenovírus (colhido em secreção nasofaríngea). Todas as hemoculturas colhidas resultaram negativas.

Apresentou piora radiológica com velamento do hemitórax direito (Figura 1). Foi acoplada à VM não invasiva, sem melhora clínica após três horas, com aumento da FR (65 incursões por minuto — ipm) e da frequência cardíaca — FC (161 batimentos por minuto — bpm). Optou-se pela intubação orotraqueal e iniciou-se ventilação mecânica convencional (VMC) com Servo-i® (Maquet, Rastatt, Alemanha), em modo mandatório sincronizado intermitente (SIMV) com pressão de suporte (PS), sendo a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 70%; o tempo inspiratório de 0,62 segundos; a pressão controlada (PC+) de 17 mmHg; a PS de 15 mmHg; a pressão positiva expiratória final (PEEP) de 8 mmHg; a FR de 30 ipm. Iniciado sedoanalgesia com fentanil (2 mcg/kg/hora) e midazolam (0,2 mg/kg/hora). Houve necessidade de aumento de parâmetros ventilatórios, com titulação da PEEP até 12 e FiO<sub>2</sub> até 100%. A paciente manteve hipercapnia (pressão parcial de dióxido de carbono — pCO<sub>2</sub>: 98 mmHg) e hipoxemia (pressão parcial de oxigênio — pO<sub>2</sub>: 61 mmHg), com instabilidade hemodinâmica, e indicou-se a dobutamina, inicialmente na dose de 5,0 mcg/kg/minuto, que foi aumentada até 7,5 mcg/kg/minuto. A noradrenalina foi



**Figura 1** Pneumonia extensa com velamento de hemitórax direito.

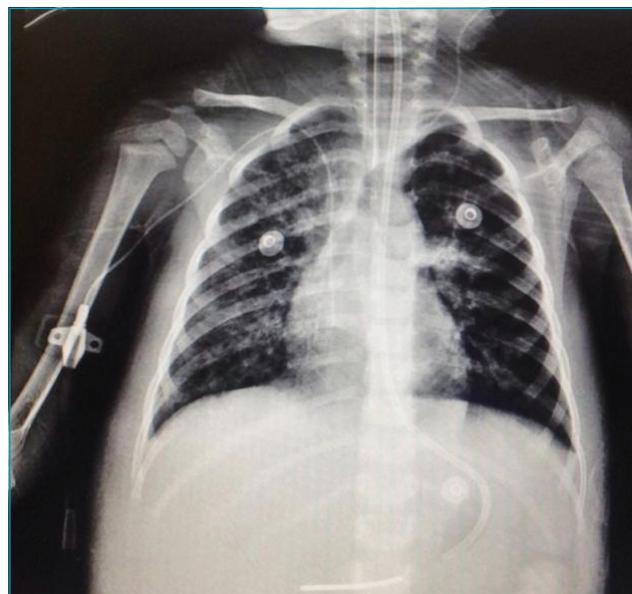
associada após 12 horas, em razão da diminuição na pressão arterial média até 44 mmHg, na dose inicial de 0,1 mcg/kg/minuto, a qual foi titulada de acordo com os parâmetros de pressão arterial e perfusão periférica até 0,2 mcg/kg/minuto.

Realizada ecodopplercardiografia bidimensional, na qual foi observada fração de ejeção de 75%, pressão de saída da artéria pulmonar de 45 mmHg, dilatação discreta de ventrículo direito e insuficiência tricúspide discreta. Optado por instituir terapêuticas adjuvantes. Iniciado NOi (20 ppm) e substituída a dobutamina por milrinona (0,5 mcg/kg/minuto) em razão do aumento da pressão de saída da artéria pulmonar. A criança foi colocada em posição prona em razão da presença de SDR refratária ao tratamento pelo período inicial de 12 horas, de acordo com as recomendações atuais revisadas por Koulouras et al.<sup>4</sup>

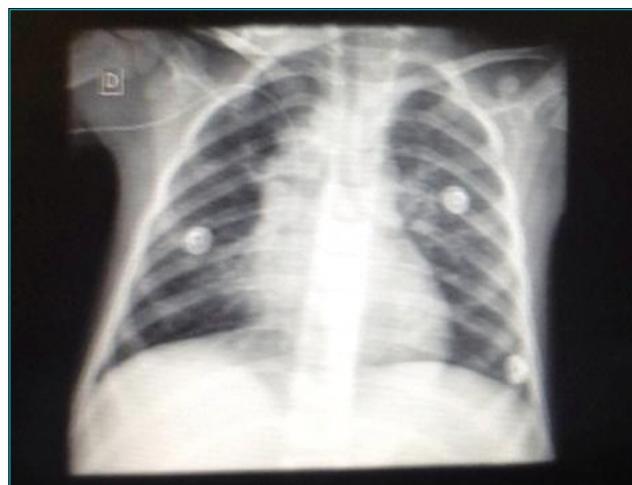
No quinto dia de evolução, sem que houvesse melhora clínica, foi associado metilprednisolona como medida adjuvante na dose de 4 mg/kg/dia, que foi mantida por 48 horas. Houve persistência da acidose respiratória e hipoxemia, com saturação arterial de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) média de 77% e pCO<sub>2</sub> >100 mmHg, com piora radiológica e presença de velamento pulmonar intersticial bilateral. Apesar do suporte terapêutico, não houve melhora clínica ou gasométrica — pH 6,93; pO<sub>2</sub> 53 mmHg; pCO<sub>2</sub> 128 mmHg; bicarbonato de sódio (BicNa) 26 mmol/L; excesso de base (EB) -10,6; e SatO<sub>2</sub> 67% —, com índice de oxigenação (IO) de 39. Optou-se, então, por instituir VOAF (Draeger® VN500, Lubeck, Alemanha) com FiO<sub>2</sub> 100%, frequência 8 Hz, amplitude 34 cmH<sub>2</sub>O, pressão média de vias aéreas (*mean airway pressure* – MAP) 24 cmH<sub>2</sub>O, sendo mantido NOi na dose inicial de 20 ppm e posição prona por mais 12 horas, além do início de curarização com cisatracúrio com dose de 1,2 mcg/kg/min. Apesar da mudança da estratégia ventilatória, houve, inicialmente, piora dos parâmetros gasométricos (pH 6,87, pO<sub>2</sub> 66 mmHg, pCO<sub>2</sub> 169 mmHg, BicNa 30 mmol/L, EB -8,7, SatO<sub>2</sub> 84%). Indicada OMEC. A paciente já estava recebendo noradrenalina de 0,4 mcg/kg/minuto, com IO 53. Enquanto se providenciava a OMEC, a curarização com cisatracúrio foi titulada com o dispositivo “*train-of-four*”, mostrando boa sincronização com o aparelho de VM. Alterados os parâmetros da VOAF para MAP de 35 cmH<sub>2</sub>O, frequência de 5 Hz e amplitude de 35 cmH<sub>2</sub>O, mantendo-se a FiO<sub>2</sub> de 100%.

A paciente evoluiu com melhora progressiva e, após oito horas de VOAF, estabilizou hemodinamicamente em uso de adrenalina 0,2 mcg/kg/min e noradrenalina 0,4 mcg/kg/min e melhora das trocas gasosas (pH 7,23; pCO<sub>2</sub> 59 mmHg; pO<sub>2</sub> 85 mmHg; BicNa 24 mmol/L; EB 3,4 e SatO<sub>2</sub> 96%). Após cinco dias, iniciada redução gradual da VOAF. A paciente mostrou melhora radiológica (Figura 2). Transicionado após três dias para VMC (SIMV+PS) e após três dias, foi extubada com sucesso.

A criança recebeu alta domiciliar após 26 dias de internação, saturando adequadamente em ar ambiente sem desconforto respiratório, com raio X de tórax realizado dois dias após a alta da UTIP com melhora, mostrando somente alguns infiltrados nodulares em campo superior (Figura 3). Recomendou-se o acompanhamento com pneumopediatra em razão da gravidade do quadro que apresentou. Não havia comprometimento neurológico aparente.



**Figura 2** Paciente em ventilação oscilatória de alta frequência com melhora do quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo, com redução de velamento anterior de hemitórax direito ainda com imagem bilateral.



**Figura 3** Raio X de controle após dois dias de alta da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em ar ambiente, sendo observadas imagens nodulares e regressão de lesão anteriormente constatada.

## DISCUSSÃO

Embora represente uma pequena parcela dos pacientes admitidos em UTIP, a SDRA pediátrica continua sendo um desafio clínico dos mais importantes para o intensivista.<sup>1</sup> Diferentemente dos adultos, faltam evidências relativas à eficácia das terapêuticas disponíveis para a faixa etária pediátrica. Dessa forma, a decisão de escalonar o suporte terapêutico é extremamente difícil e baseada, muitas vezes, na experiência da equipe multiprofissional e na disponibilidade do arsenal terapêutico do hospital.<sup>5</sup>

No caso relatado, apresentamos uma paciente de dois anos e seis meses, que desenvolveu uma SDRA grave por adenovírus. Na avaliação inicial, é difícil distinguir infecções por adenovírus de infecções bacterianas, o que talvez pudesse explicar a razão pela qual os antibióticos foram prescritos para mais de 90% dos pacientes durante a hospitalização em estudo de Shen et al.,<sup>6</sup> assim como no caso relatado. Após as medidas iniciais de suporte com ventilação convencional sem melhora clínica, a paciente foi colocada em posição prona. Em uma revisão sistemática de oito estudos randomizados que analisaram a posição prona em adultos submetidos à VM, mostrou-se redução da mortalidade quando a posição prona é aplicada em pacientes com SDRA moderada a grave e de maior duração (>12 horas).<sup>7</sup> Entretanto, a posição prona não é isenta de riscos e está associada ao aumento da obstrução da cânula traqueal e às úlceras de pressão. Em Pediatria, não há estudos suficientes e os consensos não recomendam como rotina nos pacientes com SDRA, embora deva ser considerada uma opção nos casos de SDRA grave, como no caso relatado.<sup>8</sup> Vale ainda ressaltar que, na paciente relatada, foram introduzidos NOi e esteroides por curta duração (48 horas), sem sucesso. Segundo as recomendações do grupo *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC), o NOi não é recomendado para uso rotineiro na SDRA.<sup>8</sup> No entanto, seu uso pode ser considerado em pacientes com hipertensão pulmonar documentada ou com disfunção ventricular direita grave. Além disso, o NOi pode ser uma opção em casos graves de SDRA, como um resgate ou uma “ponte” para a OMEC. Quando usado, a avaliação do benefício deve ser realizada prontamente e em série para minimizar a toxicidade e eliminar o uso continuado sem efeito estabelecido. Na paciente aqui relatada, o NOi e os esteroides não apresentaram o efeito terapêutico desejado e foram descontinuados após 48 horas. Optou-se, em seguida, por iniciar a VOAF, visto não ter havido melhora clínica com as medidas anteriores.

Apesar da falta de consenso na literatura médica,<sup>9-11</sup> a VOAF foi eficiente como medida terapêutica para essa paciente, que já apresentava indicação de OMEC, segundo critérios clínicos e laboratoriais. Estudos em adultos não mostraram superioridade da VOAF sobre a ventilação pulmonar mecânica (VPM) convencional na SDRA. O estudo *The Oscillation for ARDS Treated Early* (OSCILLATE) foi prematuramente descontinuado, em

razão do aumento da mortalidade no grupo VOAF.<sup>12</sup> O estudo *OSCillation in ARDS* (OSCAR) não relatou diferença na mortalidade entre os indivíduos submetidos à VPM convencional e à VOAF.<sup>13</sup> Em Pediatria, o estudo *Randomized Evaluation of Sedation Titration for Respiratory Failure in High Frequency Oscillatory Ventilation* (RESTORE HFOV) comparou a duração da VPM em pacientes pediátricos ventilados com VOAF precoce (iniciada 24–48 horas após intubação), em comparação com aqueles que receberam VPM convencional ou VOAF tardia, sendo tal comparação feita por meio de uma análise de escore de propensão.<sup>14</sup> Neste estudo, a VOAF precoce foi associada à maior duração da ventilação, mas não à mortalidade, em comparação com aqueles submetidos à VPM convencional/VOAF tardia. O estudo RESTORE HFOV parece ter levantado mais dúvidas que produzido respostas. O recém-publicado Consenso Europeu para Ventilação Mecânica Pediátrica<sup>9</sup> sugere que não há dados suficientes para indicar a VOAF na SDRA pediátrica e que o modo de ventilação deve ser ditado pela experiência clínica e por argumentos teóricos, considerando a fisiopatologia da doença. Em razão da falta de consensos pediátricos mais contundentes, os médicos intensivistas, na maior parte das vezes, decidem pelo uso da VOAF na SDRA pediátrica tomando por base a disponibilidade do equipamento e a experiência da equipe assistente.

A indicação de OMEC na SDRA pediátrica grave tem como pressuposto o diagnóstico de criança previamente hígida, sem disfunção orgânica não pulmonar anterior. A Organização para o Suporte de Vida Extracorpórea (ELSO) sugere um protocolo para indicações de OMEC em crianças, compreendendo três condições clínicas principais:

- Falência respiratória grave (razão  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60-80$  ou  $\text{IO} > 40$ ).
- Falta de resposta à VMC e outras terapias associadas (posição prona, NOi, VOAF).
- Pressões de VM elevadas.<sup>15</sup>

No caso relatado, a paciente apresentou duas das três condições necessárias, após ser colocada em VOAF. Entretanto, após indicação de OMEC, houve um tempo de cerca de oito horas até a disponibilização do equipamento, o que foi concomitante à indicação do uso de VOAF. Nesse período, foram otimizados os parâmetros da VOAF e iniciado o cisatracúrio, com melhora clínica substancial: redução de aminas vasoativas, melhora do pH (>7,2) e da oxigenação, não apresentando mais critérios para OMEC. Chama a atenção neste caso que, após a otimização dos parâmetros da VOAF, houve melhora nos parâmetros clínicos e gasométricos. Certamente o escalonamento das terapias pressupõe a correta utilização dos equipamentos disponíveis de forma otimizada, antes de se optar pelo escalonamento da terapêutica. Assim, antes de indicar a

VOAF, é preciso explorar da melhor forma possível a VMC, utilizar a PEEP de forma adequada, além de explorar os recursos do equipamento como modos avançados de VM. O mesmo se aplica ao escalonamento da VOAF para a OMEC. É preciso utilizar os recursos do equipamento da melhor forma possível antes de se indicar o próximo passo, que seria a OMEC. Isso pressupõe a presença de uma equipe devidamente treinada e apta a utilizar os recursos do equipamento.

Nota-se ainda que a proteção neurológica é figura central no manejo do paciente crítico e que, apesar da gravidade do caso relatado, a condução clínica adequada focada na mitigação da hipoxemia resultou em desfecho favorável à paciente, que obteve alta hospitalar sem aparente sequela neurológica nem pulmonar, com alta domiciliar em ar ambiente sem desconforto respiratório.

Pode-se concluir que a SDRA pediátrica permanece um desafio para o médico intensivista, principalmente pela falta de evidências científicas relacionadas à terapêutica a ser utilizada e às altas taxas de mortalidade. Neste relato de caso, o sucesso do tratamento deveu-se ao escalonamento contínuo das terapias até que a paciente obtivesse melhora clínica com o emprego adequado da VOAF, em tempo hábil, mostrando seu papel na SRDA, apesar de muitas vezes questionada.

### Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, Carvalho WB, Garcia PC. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27:266-73. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150035>
2. Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, Faria A, Lucena M, João PR, et al. Risk factors for mortality and outcomes in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:e194-200. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000490>
3. Mok YH, Lee JH, Rehder KJ, Turner DA. Adjunctive treatments in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8:703-16. <https://doi.org/10.1586/17476348.2014.948854>
4. Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med*. 2016;5:121-36. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i2.121>
5. Cheifetz IM. Year in Review 2015: Pediatric ARDS. *Respir Care*. 2016;61:980-5. <https://doi.org/10.4187/respcare.05017>
6. Chen SP, Huang YC, Chiu CH, Wong KS, Huang YL, Huang CG, et al. Clinical features of radiologically confirmed pneumonia due to adenovirus in children. *J Clin Virol*. 2013;56:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.08.021>
7. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NK, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14 (Suppl. 4):S280-8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>
8. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:428-39. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
9. Kneyber MC, Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017;43:1764-80. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4920-z>
10. Guo YX, Wang ZN, Li YT, Pan L, Yang LF, Hu Y, et al. High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1563-71. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S115884>
11. Gupta P, Green JW, Tang X, Gall CM, Gossett JM, Rice TB, et al. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *JAMA Pediatr*. 2014;168:243-9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4463>
12. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215554>
13. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:806-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215716>
14. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant MJ, Asaro LA, Cheifetz IM, et al. Protocolized sedation vs. usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:379-89. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18399>
15. MacLaren G, Conrad S, Peek G. Indications for pediatric respiratory extracorporeal life support. *Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)*; 2015.