

## ARTIGO ORIGINAL

## Uma análise descritiva de possíveis fatores associados a IPCS-L na COVID-19 sob suporte de ECMO

Talita Barros de Carvalho, Millena Raphaela da Silva Pinheiro

*Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco*

### RESUMO

**FUNDAMENTOS:** Coronavírus é o vírus responsável pela atual pandemia de COVID-19 e sua infecção pode se desenvolver em complicações fatais como síndrome respiratória aguda grave, necessitando de tratamento dentro de uma unidade de terapia intensiva (UTI) e suporte de ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea). Além de poderem estar associados a outras infecções causadas por bactérias e fungos.

**OBJETIVO:** Identificar os possíveis fatores associados ao desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea (IPCS-L) em pacientes submetidos à ECMO por COVID-19 descrevendo os aspectos demográficos e clínicos dessa população e os tipos de microrganismos encontrados.

**MÉTODOS:** Estudo observacional retrospectivo, com pacientes COVID-19 sob suporte de ECMO internados há mais de 72h na UTI do Real Hospital Português, no período de março de 2020 a agosto de 2021. Sendo considerados elegíveis aqueles que se enquadrassem na definição da ANVISA para IPCS-L identificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

**RESULTADOS:** Foi realizada uma análise descritiva de alguns fatores relacionados a IPCS-L em 12 pacientes e um total 19 infecções foram confirmadas, das quais 68,4% foram causadas por bactérias enquanto 31,6% foram devidas a fungos. Dos pacientes estudados, 75% faleceram e 25% foram decanulados da ECMO com sucesso.

**CONCLUSÃO:** O estudo foi limitado pela quantidade pequena de pacientes, sendo necessário novas pesquisas a fim de determinar os fatores influenciadores no surgimento da IPCS-L e com isso promover mudanças estatísticas no quadro de óbitos de uma UTI.

**Palavras-chave:** COVID-19; ECMO; Infecções Relacionadas a Cateter

### INTRODUÇÃO

Coronavírus são vírus envelopados de RNA da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales* amplamente distribuídos nos mamíferos<sup>1</sup> e previamente associados com epidemias em seres humanos, como o SARS-CoV em 2002 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)-Cov em 2012<sup>2</sup>. Em dezembro de 2019 um novo Coronavírus, atualmente denominado COVID-19, foi detectado na cidade de

Wuhan, China<sup>3,4</sup>. Sua transmissão ocorre, de forma mais importante, por partículas de aerossol proveniente de pessoas infectadas, mesmo que assintomáticas<sup>5</sup>. Através desse mecanismo, este vírus obteve uma rápida propagação atingindo vários países em poucos meses e infectando inúmeras pessoas, de casos leves a graves, incluindo milhões de óbitos em todo globo. O quadro clínico inicial, em geral, se manifesta como febre, tosse seca, dispnéia e opacidades em vidro-fosco bilateral na tomografia de

tórax<sup>2,4,6</sup>. Em alguns indivíduos, esse quadro pode se desenvolver em complicações fatais como síndrome respiratória aguda grave (SRAG)<sup>4</sup>, necessitando de tratamento dentro de uma unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>7</sup>.

Devido ao alarmante estado mundial, em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de pandemia<sup>3,8</sup>. Objetivando conter essa situação através de novos conhecimentos diversas pesquisas foram realizadas. Todavia, após mais de três anos de seu surgimento o conhecimento sobre esse novo coronavírus ainda é longe do ideal. Dentro das medidas terapêuticas, atualmente disponíveis, para o manejo clínico dos casos mais graves de SRAG causada pelo coronavírus, está a utilização da circulação extracorpórea (ECMO), especialmente para aqueles que não respondem as terapias convencionais<sup>7,9,10</sup>. As recomendações de seu uso no Brasil, são baseadas naquelas orientadas pela Organização de Suporte de Vida Extracorpórea (ELSO), uma organização mundial que prove educação, treinamento e pesquisa em ECMO<sup>11</sup>.

A circulação extracorpórea não se trata de uma medida curativa e primária para o tratamento da SRAG, é medida temporária utilizada como ponte para outras medidas terapêuticas que objetivem a cura ou a melhora de uma condição clínica. Trata-se de um dispositivo complexo que promove oxigenação e permite que os pulmões descansem e se recuperem da injúria pulmonar<sup>12</sup>. Apesar disso, a ECMO não é uma terapia inócua, sendo necessário um procedimento invasivo com a instalação de cânulas em vasos sanguíneos de grosso calibre para sua aplicação e apresenta diversas complicações relatadas, incluindo

sangramento, trombose, infecção e óbito<sup>13,14</sup>.

Alguns dados obtidos durante estudos mostraram que o COVID-19 afeta o sistema imunológico causando uma diminuição leucocitária e linfocitária<sup>1</sup> associadas uma resposta inflamatória exacerbada<sup>2</sup>, principalmente nos casos mais graves da doença. Atualmente, evidências apontam que a imunopatologia da doença se deve pela ativação da síndrome de liberação de citocinas imunomediadas e que a gravidade da doença se relaciona com o grau da tempestade de citocinas<sup>15,16</sup>. As alterações causadas pelo coronavírus no sistema de defesa do ser humano são complexas e parecem estar associadas a outras infecções causadas por bactérias e fungos<sup>17,18,19</sup>.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância de Vigilância Sanitária (ANVISA) define infecção de corrente sanguínea (IPCS-L) em pacientes adultos, como infecção na vigência do uso de cateter venoso central por um período maior que dois dias associado a identificação do patógeno em uma ou mais hemoculturas, sendo este patógeno não relacionado a outro foco infeccioso, até dois dias da retirada do cateter venoso central<sup>20</sup>. Ainda não há uma definição da ANVISA para casos de infecção relacionados ao uso de cânulas pela ECMO. Este estudo tem como objetivo de analisar possíveis fatores que levam os pacientes em assistência de ECMO à desenvolver infecções de corrente sanguínea e sua associação com a mortalidade.

## MÉTODOS

---

Este estudo foi realizado em um hospital de referência para COVID-19 no nordeste brasileiro, após a aprovação pelo comitê de ética. Foram analisados os dados de pacientes internados nas unidades de terapia intensiva de referência para COVID-19 do Real Hospital Português através de prontuário eletrônico, sendo excluídos aqueles que não apresentavam teste comprobatório para infecção por coronavírus.

Os dados pesquisados incluíram escore de gravidade e sobrevivência, corticoterapia, antibioterapia, tipo de microorganismo causador da infecção, hemodiálise, tempo de utilização da ECMO e ventilação mecânica invasiva, falecimento ou decanulação da ECMO e tempo de permanência na UTI. Alguns dos indivíduos apresentaram dentro do tempo de análise mais de uma infecção de corrente sanguínea, destes dois pacientes apresentaram três infecções confirmadas e três apresentaram duas.

## RESULTADOS

Foram analisados 12 pacientes infectados pelo Covid-19 acima de 18 anos sob assistência de ECMO com internamento há mais de 72h nas unidades de terapia intensiva do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, no período de março de 2020 a agosto de 2021. Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, foram calculadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados. O nível de significância assumido é de 5%. As análises

estatísticas foram realizadas no software SPSS – Statistical Package for Social Sciences, versão 21.0 (IBM, Armonk, NY).

**Tabela 1. Perfil amostral segundo variáveis sociodemográficas e clínicas**

VARIÁVEIS	N = 12
<b>Idade (anos)</b>	
Média (DP)	49,7 (12,7)
Mediana (mínimo – máximo)	48 (30 – 69)
<b>Sexo</b>	
Masculino	7 (58,3%)
Feminino	5 (41,7%)
<b>COMORBIDADES</b>	
Não	3 (25,0%)
Sim	9 (75,0%)
<b>HAS</b>	5 (41,7%)
<b>OBESIDADE</b>	7 (58,3%)
<b>Infecção de corrente sanguínea prévia ECMO</b>	1 (8,3%)
<b>Uso prévio de antibiótico de largo espectro</b>	12 (100%)
<b>Presença de VM invasiva</b>	12 (100%)
<b>Uso corticoide</b>	12 (100%)
<b>Tipo de corticoide</b>	
Dexametasona	3 (25,0%)
Hidrocortisona	1 (8,3%)
Metilprednisolona	8 (66,7%)
<b>Uso de imunoglobulina*</b>	2 (16,7%)
<b>Uso de hemodiálise durante ECMO</b>	9 (75,0%)
<b>Tipo de hemodiálise (n=9)</b>	
Contínua	6 (66,7%)
Intermitente	3 (33,3%)
<b>Tipo Canulação de ECMO</b>	
VV	12 (100%)

VARIÁVEIS	N = 12
<b>DESFECHO</b>	
Alta/decanulação	3 (25,0%)
Óbito	9 (75,0%)

DP = Desvio Padrão; VM = Ventilação mecânica

\* Os dois pacientes que faziam uso de imunoglobulina usaram Tocilizumabe

A idade dos pacientes analisados variou entre 30 a 69 anos, com uma média de 49,7 anos. Do total, sete eram do sexo masculino, 58,3% da amostra, e cinco do sexo feminino, 41,7%. Dentre as comorbidades preexistentes ao internamento, foram observadas asma (em 8,3% da amostra), doença pulmonar obstrutiva crônica (8,3%), hipertensão arterial sistêmica (41,7%), imunodepressão (8,3%) e obesidade (58,3%). Três candidatos incluídos no estudo não apresentavam comorbidades relatadas (25%). Em relação aos homens, a média de idade foi de 51,7 anos, 14,3% não tinham comorbidades, 71,4% eram hipertensos, 57,1% eram obesos e 14,3% apresentavam imunodepressão. No grupo das mulheres, a média de idade foi de 47 anos, 40% não apresentavam comorbidades, 60% eram obesas, 20% apresentavam asma, 20% eram portadoras de doença pulmonar obstrutiva crônica e 20% eram hipertensas.

A análise também incluiu o tempo de início dos sintomas em relação à data de admissão na UTI, com uma média de 9,17 dias de sintomas previamente a entrada na unidade, com uma variação de 01 a 14 dias. A avaliação da gravidade do indivíduo tanto a admissão na UTI quanto na implantação da ECMO foi calculada através do escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Dos escores obtidos à admissão, 8,3% obtiveram o escore 2, 16,7% obtiveram escore 3, 66,7% obtiveram escore 4 e 8,3% obtiveram escore 5. A média do escore neste

momento, foi de 3,75. Comparando com o escore à implantação da ECMO houve um aumento desta média para 7,67. Sendo observado 16,7% dos pacientes com escore 4, 16,7% com escore 6, 16,7% com escore 7, 25% com escore 8, 8,3% com escore 10 e 16,6% com escore 12.

**Tabela 2. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas**

	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	12	49,75	48,00	12,72	30	69
Tempo de início dos sintomas previos a admissão na UTI (dias)	12	9,17	10,00	3,41	1	14
SOFA admissao UTI	12	3,75	4,00	,75	2	5
SOFA na implantação do ECMO	12	7,67	7,50	2,64	4	12
Taxa de sobrevivência pelo RESP score (%)	12	62,33	57,00	17,89	33	92
Tempo de utilização total da ECMO (dias)	12	34,25	33,50	12,75	17	54
Tempo de utilização total VM invasiva durante ECMO (dias)	12	34,25	33,50	12,75	17	54
Tempo de permanência na UTI (dias)	12	64,83	50,00	37,43	30	134

Sobre a possibilidade de predisposição à IPCS-L por histórico de outras infecções similares prévias, apenas um paciente analisado apresentou este tipo de infecção previamente a implantação da ECMO. Para avaliar a taxa de sobrevivência durante a utilização da ECMO foi calculado o RESP Score (Respiratory ECMO Survival Prediction) nos indivíduos estudados, o qual variou de 33 a 92%, com uma média de 62,33% de sobrevivência. Sendo que 16,7% apresentavam uma taxa de 33%, 41,7% uma taxa de 57%, 25% uma taxa de 76%, 8,3% uma taxa de 77% e 8,3% uma taxa de 92%. Todos os pacientes foram submetidos a ventilação mecânica invasiva (VMI) previamente à utilização da ECMO e permaneceram em uso da VMI durante todo o período de uso da circulação extracorpórea. A média tempo de utilização da VMI previamente a instalação da ECMO foi de 6,92 dias, variando de 01 a 14 dias.

Dos indivíduos analisados, todos fizeram uso de antibioticoterapia de largo espectro e corticoterapia venosa previamente a detecção da infecção estudada. Metilprednisolona foi utilizada por 66,7% dos pacientes enquanto dexametasona foi utilizada por 25% e hidrocortisona por

8,3% dos pacientes. Apenas dois indivíduos (16,7%) utilizaram imunoglobulina, ambos realizaram Tocilizumabe. A primeira paciente tinha 39 anos, tempo de início dos sintomas previamente a admissão na UTI de 10 dias, SOFA a admissão em UTI de cinco e ao implante da ECMO de oito, apresentou infecção por *Serratia marcescens* produtora de betalactamase MCIM positivo, não necessitou de hemodiálise e faleceu após 51 dias na unidade de terapia intensiva. A segunda paciente tinha 52 anos, com tempo de início dos sintomas previamente a admissão na UTI de 10 dias, SOFA a admissão na UTI de três e ao implante da ECMO de doze, apresentou duas infecções de corrente sanguínea com diferença de 30 dias entre elas, sendo a primeira acusada por *Acinetobacter pittii* resistente a piperacilina-tazobactam e a segunda acusada por *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina e *Staphylococcus hominis* resistente a oxacilina, necessitou de hemodiálise do tipo contínua e faleceu após 64 dias na unidade de terapia intensiva.

Ao total 19 infecções foram confirmadas. Os tipos de microrganismo identificados foram *Acinetobacter baumannii* (5,3% das infecções), *Acinetobacter nosocomialis* (5,3%), *Acinetobacter pittii* (5,3%), *Burkholderia cenocepacia* (5,3%), *Candida albicans* (5,3%), *Candida parapsilosis* (21%), *Candida tropicalis* (5,3%), *Delftia acidovorans* (10,5%), *Enterococcus faecalis* (5,3%), *Klebsiella aerogenes* (5,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,3%), *Serratia marcescens* (5,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,3%), *Staphylococcus hominis* (5,3%) e *Stenotrophomonas maltophilia* (5,3%). No total 68,4% das infecções foram causadas por bactérias enquanto 31,6% foram devidas a fungos.

O perfil de resistência de sete destes microrganismos (36,8%) foi considerado multissensível aos antibióticos ou antifúngicos testados. Entre as bactérias, duas eram resistentes a oxacilina (15,4%), uma era resistente a vancomicina (7,7%), duas eram resistentes a betalactâmicos (15,4%), três eram resistentes a piperacilina-tazobactam (23,1%), duas foram multissensíveis (15,4%) e em três não foi testado o perfil de resistência (23,1%). Das bactérias resistentes a betalactâmicos, uma delas era MCIM (Modified carbapenem inactivation method) positivo, teste que apresenta cerca de 100% de especificidade e 100% de sensibilidade para detecção de bactérias produtoras de carbapenemase<sup>21</sup>. Nas infecções bacterianas em que não foram testados os perfis de resistência, duas delas foram causadas por *Delftia acidovorans* e uma por *Burkholderia cenocepacia*. Entre os fungos, responsáveis por seis infecções, apenas um foi resistente especificamente ao fluconazol (16,7%), os demais foram considerados multissensíveis (83,3%).

Um dos indivíduos estudados apresentou duas infecções de corrente sanguínea no mesmo período, duas bactérias preenchiam critério de IPCS-L. Sendo assim para os cálculos descritivos a seguir por estar em um mesmo período de tempo essas duas infecções foram consideradas como única já que os fatores estudados se relacionam aquele período de tempo, levando a um total de 18 momentos estudados. Como descrito previamente todos os pacientes fizeram uso de antibióticos de largo espectro previamente a detecção das IPCS-L. Analisando os períodos de tempo previamente a detecção destas infecções, em 10 deles houve o uso de vancomicina ou teicoplanina (55,5%), em sete de quinolonas (38,9%), em seis de cefalosporinas (33,3%), em cinco de carbapenêmicos (27,8%), em quatro de aminoglicosídeos (22,2%), em quatro de

polimixina (22,2%), em três de piperacilina-tazobactam (16,7%), em um de linezolida (5,5%) e em seis de antifúngicos (33,3%).

Em relação aos dispositivos usados para acesso venoso central no momento da infecção, nove dos pacientes tiveram como sítio de inserção a veia jugular interna esquerda (50%), quatro tiveram a veia subclávia esquerda (22,2%), três tiveram a veia jugular interna direita (16,7%) e dois a veia femoral esquerda (11,1%). A média de tempo do uso do cateter até a detecção da infecção foi de 14,3 dias, variando de 03 a 41 dias do uso do dispositivo. Analisando por sítios de inserção, para veia jugular interna esquerda a média de tempo foi de 16,3 dias, para a veia subclávia esquerda foi de 9,5 dias, para a veia jugular interna direita foi de 16,5 dias e para a veia femoral esquerda foi de 12 dias.

Todos foram submetidos a circulação extracorpórea do tipo veno-venosa. O período de utilização da ECMO teve como média de 34 dias, com uma variação de 17 a 54 dias. Hemodiálise durante o período de utilização da ECMO foi realizada em nove (75%) candidatos estudados, destes 66,7% foram submetidos a diálise contínua e 33,3% a diálise intermitente. Também foi analisado o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, o qual apresentou uma grande variação de 30 a 134 dias, com uma média de 64,83 dias. Dos pacientes estudados, nove (75%) faleceram e três (25%) foram decanulados com sucesso. Dos sobreviventes, dois eram mulheres e um era homem, 66,7% apresentavam comorbidades, as quais eram asma, obesidade e hipertensão. Os pacientes decanulados apresentaram média de início de sintomas previamente a admissão na UTI de 8,7 dias, a média de SOFA à admissão foi 03 e ao implante da ECMO de 7,3. Além disso, não apresentaram IPCS-L previamente, a

média do RESP Score foi de 67%, a média de tempo de VMI previamente ao uso de ECMO foi de 7,3 dias, a média de tempo do uso da ECMO foi de 35 dias e a médias de tempo de internação em UTI foi de 98 dias. Os três pacientes utilizaram diferentes tipos de corticoide e nenhum utilizou imunoglobulina. Dois deles fizeram hemodiálise, sendo um deles contínua e outro intermitente.

**Tabela 3. Perfil da amostra segundo o desfecho.**

Variáveis	Alta	Óbito
	(n = 3)	(n = 9)
<b>SEXO Feminino</b>	2 (66,7%)	3 (33,3%)
<b>IDADE (anos)</b>		
<b>Média (DP)</b>	48,7 (13,6)	50,1 (13,3)
<b>Presença comorbidades</b>	2 (66,7%)	7 (77,8%)
<b>HAS</b>	1 (33,3%)	4 (44,4%)
<b>Obesidade</b>	1 (33,3%)	5 (55,6%)
<b>T. início sintomas (dias)</b>		
<b>Média (DP)</b>	8,7 (2,5)	9,3 (3,8)
<b>SOFA AD</b>		
<b>Média (DP)</b>	3 (1)	4 (0,5)
<b>SOFA implantação</b>		
<b>Média (DP)</b>	7,3 (0,6)	7,8 (3,1)
<b>Uso imunoglobulina</b>	0 (0%)	2 (22,2%)
<b>Taxa de sobrevivência – RESP Score (%)</b>		
<b>Média (DP)</b>	67,0 (30,5)	60,8 (14,0)

DP = Desvio padrão; T = Tempo; AD = Admissão

## DISCUSSÃO

O estudo foi limitado pela quantidade pequena de pacientes analisados, não sendo possível realizar análise estatística. Entre os fatores que determinaram o número reduzido de indivíduos estavam a falta de realização de hemoculturas em alguns pacientes e a precariedade da descrição de alguns dados determinantes para esta pesquisa no prontuário. Outro fator limitante foi a ausência de dados prévio ao internamento a UTI ou implantação da ECMO, principalmente quando os pacientes eram provenientes de outros serviços.

A maioria dos indivíduos apresentou como desfecho óbito, apresentando predominantemente infecção de corrente sanguínea por bactéria. Todos os pacientes foram submetidos a circulação extracorpórea do tipo veno-venosa e utilizaram antibióticos de largo espectro e corticoide venoso previamente a detecção da infecção. A utilização de ventilação mecânica invasiva ocorreu durante todo o período de utilização da ECMO. Houve uma grande variação do RESP score entre os pacientes e uma elevação da média do SOFA em relação a admissão em UTI para a instalação da ECMO. Hemodiálise foi realizada em 75% dos indivíduos estudados. O tipo de microrganismo variou bastante nas infecções analisadas, assim como o

perfil de resistência, sendo 36,8% das IPCS-L consideradas multissensíveis. O local de inserção dos cateteres também variou, com a veia jugular interna esquerda sendo o sítio predominante.

Os resultados apresentados neste estudo correspondem aos dados coletados durante a primeira e segunda onda da pandemia por COVID-19, não necessariamente se correlacionando com infecções de coronavírus ocorridas em ondas posteriores como surgimento de novas variantes e suas particularidades epidemiológicas.

## CONCLUSÕES

O estudo objetivava analisar possíveis fatores relacionados ao surgimento de IPCS-L em pacientes portadores de COVID-19 em uso de ECMO. Foi realizada uma análise descritiva de alguns fatores que podem influenciar neste desfecho. Todavia, são necessários mais estudos para avaliar quais desses fatores estudados estão relacionados ao desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea e quais destes fatores podem ser determinantes para o óbito. Com esta definição, será possível rever protocolos nas unidades de terapia intensiva, incluindo a necessidade de banho dos pacientes com clorexidina e sua frequência, a limpeza dos locais de punção e o tipo de curativo utilizado nestes locais, e, com isso, reduzir suas taxas de infecções e mortalidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

2. Tan Y, Tang F. SARS-CoV-2-mediated immune system activation and potential application in immunotherapy. *Med Res Rev*. 2021;41(2):1167–94.

3. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg [Internet]*. 2020;76(February):71–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet]*. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. Romagnoli S, Peris A, Gaudio AR De. SARS-CoV-2 and COVID-19 : from the bench to the bedside. 2020;
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
7. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: The interplay between coagulation and inflammation - A narrative review. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10.
8. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–60.
9. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia*. 2020;75(8):997–1001.
10. Zayat R, Kalverkamp S, Grottko O, Durak K, Dreher M, Autschbach R, et al. Role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill COVID-19 patients and predictors of mortality. *Artif Organs*. 2021;45(6):E158–70.
11. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396(10257):1071–8.
12. Paolone S. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Lung Injury in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Review of the Literature. *Clin Nurs Res*. 2017;26(6):747–62.
13. Sanford Z, Madathil RJ, Deatrick KB, Tabatabai A, Menaker J, Galvagno SM, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*. 2020;15(4):306–13.
14. Schmidt M, Hajage D, Lembreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1121–31.
15. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17–41.
16. Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(12).
17. Kumar G, Adams A, Herrera M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2021;104:287–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.135>
18. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):1–8.
19. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med [Internet]*. 2020;46(11):2071–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06219-8>
20. ANVISA. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2021 Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde-2021 [Internet]. ANVISA; 2021 [2021 Mar 30].
21. Tsai, YM., Wang, S., Chiu, HC, Kao, CY., Wen, LL. Combination of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-CIM (eCIM) for phenotypic detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *BMC Microbiol [Internet]*. 2020;315 (2020). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02010-3>