

Relato de Caso

Relato de caso: O uso de Oxigenação por Membrana Extracorpórea Venovenosa no Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em Leptospirose Grave

Fernando de Oliveira e Silva Neto ^{1, #}, Renan Gomes Mendes Diniz ^{2, *, #}, Gabriel Cavalcante Lima Chagas ³, Helen Melo Oliveira Felix ⁴, Ana Larissa Pedrosa Ximenes ⁵, Bráulio Matias de Carvalho ⁶, Fátima Rosane de Almeida Oliveira ¹, Daniel Francisco de Mendonça Trompieri ⁷, Juan Alberto Casquillo Meija ⁷, Lucia da Conceição Andrade ⁸, Elizabeth de Francesco Daher ³

¹ Unidade de Terapia Intensiva Pós-operatória, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Nefrologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

⁴ Programa de Residência em Pneumologia, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

⁵ Programa de Residência em Cardiologia, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

⁶ Departamento de Doenças Infecciosas, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

⁷ Departamento de Cirurgia Cardiovascular, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

⁸ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Créditos iguais.

* Correspondência: gabrielchagas.gc@gmail.com.

Citação: Silva Neto FO, Diniz RGM, Chagas GCL, Felix HMO, Ximenes ALP, Carvalho BM, Oliveira FRA, Trompieri DFM, Meija JAC, Andrade LC, Daher EF. Relato de caso: O uso de Oxigenação por Membrana Extracorpórea Venovenosa no Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em Leptospirose Grave. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr40.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr40>

Recebido: 3 Setembro 2024

Aceito: 19 Novembro 2024

Publicado: 22 Novembro 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Resumo: A leptospirose é uma zoonose distribuída globalmente com um espectro clínico que varia de doença febril leve a doença potencialmente fatal, podendo resultar em lesão renal aguda (AKI) e complicações pulmonares graves, como hemorragia alveolar e síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). Apresentamos o caso de um homem de 20 anos com febre e dificuldade respiratória, diagnosticado com ARDS e AKI. Foram iniciados oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (VV ECMO) e diálise diária de baixa eficiência sustentada (SLED). O paciente apresentou melhora respiratória significativa após oito dias e recuperação renal após dezessete dias. A conversão sorológica para leptospirose confirmou o diagnóstico. Este caso destaca o potencial do VV ECMO como uma terapia de suporte eficaz em falência respiratória grave secundária à leptospirose. O reconhecimento precoce e o manejo agressivo, incluindo ECMO e diálise diária, podem melhorar os desfechos em casos graves de leptospirose pulmonar.

Palavras-chave: Leptospirose; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Oxigenação por Membrana Extracorpórea.

1. Introdução

A leptospirose é uma zoonose causada por espiroquetas do gênero *Leptospira* [1, 2]. Os fatores de risco incluem exposição doméstica a roedores ou animais de estimação infectados, exposição ocupacional, atividades recreativas em ambientes de água doce e condições ambientais como enchentes [3]. O período de incubação varia de dois a 26 dias, com uma média de aproximadamente dez dias [4]. Clinicamente, até três quartos dos

pacientes apresentam uma doença febril leve e autolimitada. No entanto, cerca de 10-20% dos casos podem evoluir para formas graves, impulsionadas por uma resposta imunológica que pode envolver várias complicações, incluindo hiperbilirrubinemia, lesão renal aguda (AKI) e síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) [1, 2]. No Brasil, uma média de 3.846 casos e 375 mortes são confirmados a cada ano. Contudo, devido à preocupação com subnotificações, a prevalência real da doença pode estar significativamente subestimada [5].

Pacientes com leptospirose grave podem apresentar hemorragia alveolar difusa. A leptospirose pulmonar grave, especialmente quando acompanhada de hipóxia refratária e resistência à ventilação mecânica, está associada a altas taxas de mortalidade. O suporte intensivo é essencial para o manejo da insuficiência respiratória grave na leptospirose [6]. A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) pode melhorar os desfechos dos pacientes, embora esteja associada a um risco elevado de complicações – particularmente sangramento e infecção – e exija recursos significativos, representando desafios adicionais em contextos com recursos limitados. Dados observacionais sugerem que a ECMO venovenosa (VV) pode proporcionar oxigenação vital em pacientes com ARDS induzida por leptospirose, particularmente em casos complicados por hemorragia alveolar [7].

Neste estudo, relatamos o caso de um homem de 20 anos com leptospirose grave apresentando AKI associada a insuficiência respiratória refratária à ventilação mecânica otimizada, necessitando de diálise diária e ECMO VV.

2. Relato de Caso

Um homem previamente saudável de 20 anos, residente no nordeste do Brasil, apresentou febre, mialgia e tosse seca com duração de dois dias. Uma semana antes da internação, ele havia nadado em um lago. Na admissão em uma unidade de emergência, o paciente estava hemodinamicamente estável, mas apresentava taquicardia e taquipneia.

Inicialmente, foi administrado suporte de oxigênio, seguido de ventilação com máscara de não reinalação. A radiografia de tórax inicial revelou opacidades bilaterais difusas leves. Dado o contexto epidemiológico de um país tropical, aliado a contagem baixa de plaquetas e AKI com níveis normais de potássio, a leptospirose foi considerada o principal diagnóstico. Diagnósticos diferenciais incluíram dengue, influenza e pneumonia bacteriana. Pneumonia fúngica ou viral foi considerada improvável devido ao teste de HIV de quarta geração negativo, ausência de histórico de imunossupressão e falta de exposição conhecida a fatores de risco para histoplasmosose ou coccidioidomicose. Oseltamivir, ceftriaxona e azitromicina foram iniciados prontamente. Os resultados laboratoriais na admissão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Achados hematológicos e bioquímicos durante a internação.

Dias	1º	3º	17º
Testes em estudo			
Hemoglobina (g/dL)	9.4 / 28.1	8.3 / 25	9.7
Hematócrito (%)	10,100	25	8,200
Leucócitos (WBCs, /mm ³)	92	81	–
Neutrófilos (%)	37,000	121,000	160,000
Plaquetas (/mm ³)	1.39	1.41	–
INR	1.33	1.89	–
APTT (razão)	136	140	–
Sódio (mEq/L)	3.6	4.3	4.7
Potássio (mEq/L)	–	7.81	–

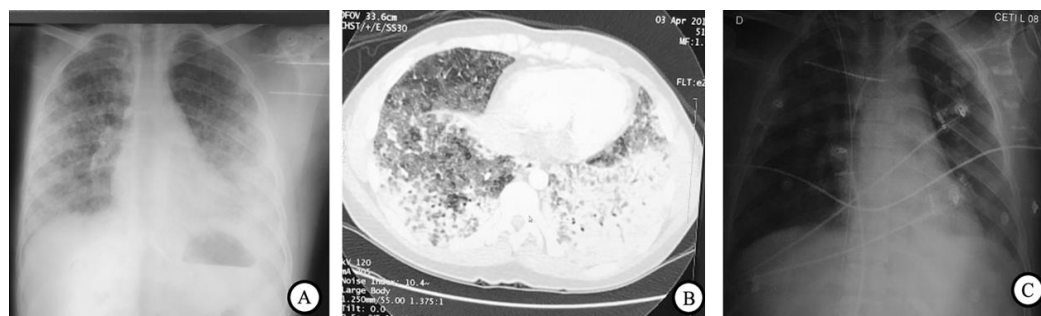
Cálcio (mEq/L)	2.1	2.7	–
Magnésio (mEq/L)	72	252	20
Ureia (mg/dL)	3.13	4.17	0.48
Creatinina (mg/dL)	0.41 / 0.09	–	–
Bilirrubina total (mg/dL)	58	81	–
Bilirrubina direta (mg/dL)	52	605	–
AST (U/L)	233	–	–
ALT (U/L)	214	–	–
CK (U/L)	15.5	1.4	–
LDH (U/L)	0.7	–	–

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; aPTT, tempo de tromboplastina parcial ativada; AST, aspartato aminotransferase; CK, creatina quinase; CRP, proteína C-reativa; INR, razão normalizada internacional do tempo de protrombina; LDH, lactato desidrogenase; WBCs, glóbulos brancos.

Para esclarecer o diagnóstico, foram solicitados os seguintes exames: swab nasofaríngeo para influenza por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), teste de antígeno da proteína não estrutural 1 (NS1) e sorologia para dengue, sorologia para leptospirose com detecção de anticorpos imunoglobulina M (IgM), teste de aglutinação microscópica (MAT) e RT-PCR para leptospirose, além de hemoculturas para organismos piogênicos.

Apesar do suporte respiratório inicial, o quadro respiratório do paciente piorou. No terceiro dia, sua frequência respiratória aumentou para 52 respirações por minuto, e a saturação de oxigênio caiu para 39%, mesmo com suporte de oxigênio. Ele apresentava uso de musculatura acessória para respirar, e a ausculta pulmonar revelou estertores difusos. A análise de gases arteriais mostrou um pH de 7,45, PaO₂ de 51 mmHg com máscara de oxigênio a 50%, PaCO₂ de 35 mmHg, HCO₃⁻ de 24,3 mEq/L e lactato de 1 mmol/L. Uma nova radiografia de tórax e uma tomografia computadorizada mostraram infiltrados reticulonodulares difusos (Figura 1A e 1B). Dada a progressão para insuficiência respiratória, o paciente foi intubado e submetido à ventilação mecânica protetora com volume corrente de 6 ml/kg. Também foram realizados procedimentos de recrutamento alveolar para otimizar a função pulmonar. Após a aspiração do tubo após a intubação, observou-se um grande volume de sangue, indicando hemoptise maciça, provavelmente devido a hemorragia alveolar.

Figura 1. Estudos de imagem durante a internação. A. Radiografia de tórax à beira do leito na admissão na unidade de terapia intensiva mostrou infiltrados reticulonodulares difusos sugestivos de síndrome do desconforto respiratório agudo. B. Tomografia computadorizada de tórax revelou opacidades em vidro fosco bilaterais. C. Radiografia de tórax à beira do leito no dia da remoção da oxigenação por membrana extracorpórea mostrou uma melhora radiológica significativa dos infiltrados pulmonares previamente observados.



Apesar da sedação, analgesia, bloqueio neuromuscular e ventilação mecânica otimizada, o paciente desenvolveu insuficiência respiratória mista grave, levando à decisão de iniciar ECMO VV. O posicionamento em prona não foi tentado devido à suspeita de hemorragia alveolar maciça e à condição de risco de vida [8,9]. Diante da progressão, a equipe multidisciplinar, em consulta com a equipe cardiovascular, optou pela ECMO VV como medida de resgate, baseando-se no sucesso da técnica em casos semelhantes de ARDS [9]. Durante a inserção do cateter de ECMO, o paciente sofreu uma parada cardíaca com atividade elétrica sem pulso, secundária a choque hemorrágico grave, mas obteve retorno da circulação espontânea após três ciclos de RCP. Ele apresentou sangramento significativo pelo tubo orotraqueal e nos locais de punção, necessitando de múltiplas transfusões. No quarto dia de internação, a diálise foi iniciada devido à insuficiência renal oligúrica, acidose metabólica e níveis elevados de ureia, complicados por sangramento (Tabela 1). Dada a instabilidade hemodinâmica do paciente e a indisponibilidade de terapia de substituição renal contínua, foi escolhida a modalidade de diálise diária de baixa eficiência sustentada (SLED) como a mais apropriada.

No quinto dia de terapia com ECMO, o paciente desenvolveu pneumonia nosocomial associada à ventilação mecânica, levando à introdução de piperacilina-tazobactam para cobertura de patógenos hospitalares. Posteriormente, foram administrados meropenem e teicoplanina devido à piora dos parâmetros infecciosos. O sangramento traqueal frequente levou à redução das metas de anticoagulação com infusão contínua de heparina não fracionada (tempo de tromboplastina parcial ativada ajustado de 50-60 segundos para 40-50 segundos) e, em alguns momentos, à suspensão da anticoagulação. Foi administrado um curso de três dias de metilprednisolona a 250 mg por dia para ARDS, resultando em balanço hídrico negativo e melhorias nos achados radiológicos e nos parâmetros de troca gasosa, o que permitiu o desmame e a retirada do ECMO no oitavo dia (Figura 1C).

Após oito dias, o ECMO foi descontinuado devido às melhorias nos parâmetros respiratórios e nos marcadores laboratoriais de infecção. No décimo sexto dia de internação, o paciente foi extubado com sucesso e passou para ventilação não invasiva. A função renal, a diurese espontânea e os níveis de ureia melhoraram, permitindo a descontinuação da diálise no décimo sétimo dia (Tabela 1). No vigésimo sexto dia de internação, o paciente havia se recuperado completamente e recebeu alta hospitalar sem sequelas físicas ou neurológicas. Os testes sorológicos e de biologia molecular retornaram com RT-PCR negativo para *Leptospira* spp. No entanto, o teste de aglutinação microscópica (MAT) demonstrou conversão sorológica, confirmando o diagnóstico de leptospirose.

3. Discussão

Neste caso, um jovem previamente saudável desenvolveu febre e mialgia, seguidos de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica grave, sete dias após nadar em um lago. Sua condição foi associada a hemorragia alveolar, trombocitopenia e lesão renal aguda (AKI) com níveis normais de potássio. Embora outros diagnósticos diferenciais tenham sido considerados, a leptospirose foi priorizada como o principal diagnóstico. Seus sintomas iniciais e progressão clínica eram consistentes com fatores de risco conhecidos e com a apresentação clínica grave típica da leptospirose [10]. O paciente desenvolveu taquipneia e hipoxemia grave secundária à hemorragia alveolar difusa, necessitando de suplementação imediata de oxigênio e suporte respiratório avançado. Apesar dessas intervenções, a condição piorou, levando ao uso de ECMO VV, que resultou em melhora significativa e alta sem sequelas. Notavelmente, a presença de hemorragia alveolar maciça – geralmente uma contraindicação ao posicionamento em prona – e a natureza de risco de vida da condição justificaram a rápida introdução de ECMO após o esgotamento das medidas padrão para ARDS [8, 9].

Dada a alta morbidade e mortalidade associadas à leptospirose com envolvimento respiratório, o reconhecimento precoce e o tratamento são fundamentais. O envolvimento pulmonar, caracterizado por tosse seca, dor torácica e dispnéia – com ou sem hemoptise ou hipoxemia –, geralmente surge entre o quarto e sexto dia da doença e pode evoluir rapidamente, levando à mortalidade em até 72 horas [6]. Radiografias de tórax frequentemente revelam anormalidades nas primeiras 24 a 72 horas, auxiliando no diagnóstico precoce de síndromes febris em pacientes com fatores de risco relevantes. Isso é particularmente importante porque os testes sorológicos para leptospirose geralmente se tornam positivos apenas entre o sexto e o décimo segundo dia de doença. Achados radiológicos característicos incluem lesões nodulares que podem confluir, aparecendo inicialmente de forma periférica e, posteriormente, distribuindo-se de maneira difusa. Esses infiltrados alveolares geralmente estão associados a hemorragias intra-alveolares [10].

O diagnóstico preciso da leptospirose exige uma forte suspeita clínica, baseada nas manifestações clínicas e no histórico de exposição, uma vez que os achados laboratoriais carecem de especificidade e os testes sorológicos e microbiológicos são demorados. Em casos de alta suspeita clínica, recomenda-se a terapia empírica com penicilina, doxiciclina ou ceftriaxona [1, 2]. Neste caso, todos os testes moleculares e culturas microbianas foram negativos, e o diagnóstico foi confirmado por soroconversão sorológica.

As formas hemorrágicas pulmonares graves da leptospirose, particularmente aquelas com hipoxemia refratária e resistência à ventilação mecânica, representam um desafio significativo em ambientes de terapia intensiva, com altas taxas de mortalidade. Neste caso, o manejo inicial envolveu tratamento convencional para ARDS; no entanto, devido ao fracasso dessas medidas e às contraindicações para certas intervenções, foram iniciados ECMO VV e hemodiálise precoce. Essa decisão foi tomada apesar da evidência limitada que apoia o uso de ECMO VV especificamente para ARDS relacionado à leptospirose [8, 9]. O ECMO serve como uma terapia de suporte crucial para falência pulmonar grave refratária à ventilação mecânica invasiva, proporcionando troca gasosa extracorpórea por meio de canulação venosa e bypass pulmonar. Essa abordagem permite configurações mais baixas na ventilação mecânica (fração inspirada de oxigênio, volume corrente e pressão de condução), o que está associado a menores lesões pulmonares e, potencialmente, melhores desfechos [11, 12].

A principal indicação para ECMO VV é ARDS grave refratária a tratamentos convencionais, frequentemente resultante de pneumonia bacteriana, viral ou atípica, aspiração broncopulmonar, pneumonite intersticial aguda ou crônica ou barotrauma [11]. Uma meta-análise recente de dados individuais de participantes em ensaios clínicos randomizados comparando ECMO VV a estratégias convencionais de ventilação mecânica (pressão expiratória final positiva alta, bloqueio neuromuscular e posicionamento em prona) em ARDS grave demonstrou melhores desfechos no grupo ECMO, incluindo menor mortalidade em 90 dias, mais dias vivos fora da UTI e mais dias vivos sem vasopressores, terapia de substituição renal e falência neurológica. Notavelmente, as principais causas de ARDS neste estudo foram pneumonia viral e bacteriana, sepse e pancreatite. Importante, a meta-análise não mencionou casos de leptospirose como etiologia de ARDS [13].

O ECMO VV facilita a oxigenação e a remoção de CO₂ por meio de um circuito extracorpóreo, e seu uso aumentou nos últimos 15 anos devido ao impacto promissor nos desfechos [14, 15]. Embora o ECMO possa reduzir a mortalidade e aumentar os dias livres de ventilação, vasopressores e terapia de substituição renal, ele também apresenta um risco elevado de sangramento. Além disso, essa tecnologia é invasiva e intensiva em recursos, geralmente limitada a centros especializados devido ao alto custo e à necessidade de recursos significativos de saúde. Em contextos de recursos limitados, uma abordagem estratégica e seletiva ao uso de ECMO VV pode oferecer suporte essencial, particularmente em centros terciários equipados com recursos e expertise suficientes.

As experiências com ECMO para hemorragia pulmonar grave na leptospirose são limitadas a relatos de casos e pequenas séries de casos [16, 17]. Esses estudos sugerem que

o ECMO pode proporcionar oxigenação vital em pacientes com leptospirose complicada por ARDS, especialmente nos casos de hemorragia alveolar. No entanto, os riscos, como sangramento e infecção, parecem maiores, possivelmente devido à associação da leptospirose com trombocitopenia e coagulopatia, complicando o uso do ECMO, como observado neste caso. As evidências atuais, portanto, são limitadas para apoiar a aplicação rotineira de ECMO VV em pacientes com leptospirose. No entanto, considerando os achados desta meta-análise recentemente publicada, que demonstrou sucesso no tratamento de ARDS grave com ECMO VV, esta pode ser considerada uma opção de tratamento, dependendo da disponibilidade de recursos e expertise [13]. A decisão de iniciar o ECMO deve, em última análise, ser tomada a critério do clínico responsável, considerando a condição individual do paciente e as circunstâncias específicas. Até onde sabemos, este é o primeiro caso relatado de leptospirose com insuficiência respiratória manejado com ECMO VV no Brasil, um país de recursos limitados.

Não há consenso sobre a modalidade ideal de diálise para a leptospirose. A iniciação precoce de hemodiálise e o uso de regimes diários, que ajudam a controlar estritamente a azotemia e o volume de líquidos, reduzem marcadamente a mortalidade em pacientes com AKI induzida por leptospirose, particularmente aqueles em risco de hemorragia pulmonar. No entanto, a hemodiálise em dias alternados é agora considerada inadequada para pacientes gravemente enfermos com a doença de Weil [18, 19].

4. Conclusões

Portanto, a ECMO VV apresenta-se como uma opção promissora para pacientes com insuficiência respiratória grave devido à ARDS, com uma meta-análise recente demonstrando desfechos positivos em comparação à ventilação mecânica convencional. No entanto, poucos casos foram relatados onde a leptospirose foi a etiologia específica, provavelmente devido ao fato de ser uma doença tropical negligenciada que afeta predominantemente países com recursos limitados. Este relato apresenta um caso bem-sucedido de ARDS grave secundária à leptospirose, manejado com ECMO VV e diálise diária em um país com recursos limitados, mas em um centro cardiovascular de alto nível, apoiado por uma equipe multidisciplinar altamente qualificada. Em conclusão, apesar das evidências limitadas para o uso de ECMO VV em ARDS relacionada à leptospirose, essa terapia merece investigação adicional. Ela pode oferecer benefícios potenciais, especialmente em regiões onde a leptospirose continua sendo uma causa significativa de morbidade e mortalidade.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung*. 2013;191(1):9-18. doi:10.1007/s00408-012-9431-7.
2. Hurst FP, Neff RT, Katz AR, Buchholz AE, Sasaki DM, Berg BW, Abbott KC. Acute kidney injury requiring hemodialysis in patients with anicteric leptospirosis. *Clin Nephrol*. 2009; 72(3):186-192. doi:10.5414/cnp72186.
3. Wasiński B, Dutkiewicz J. Leptospirosis—current risk factors connected with human activity and the environment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(2):239-244.
4. Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop*. 2008;107(3):255-258. doi:10.1016/j.actatropica.2008.06.007.
5. Marteli AN, Genro LV, Diamant D, Guasselli LA. Análise espacial da leptospirose no Brasil. *Saúde debate*. 2020;44(126):805-817. doi:10.1590/0103-1104202012616.

6. Silva JJ, Dalston MO, Carvalho JE, Setúbal S, Oliveira JM, Pereira MM. Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(4):395-399. doi:10.1590/s0037-86822002000400017.
7. Fonseca CL, Lekomwasam S. Role of Plasmapheresis and Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Leptospirosis Complicated with Pulmonary Hemorrhages. *J Trop Med.* 2018;2018:4520185. doi:10.1155/2018/4520185
8. Gordon A, Rabold E, Thirumala R, Husain AA, Patel S, Cheema T. Prone Positioning in ARDS. *Crit Care Nurs Q.* 2019;42(4):371-375. doi:10.1097/CNQ.0000000000000277.
9. MacLaren G, Combes A, Brodie D. Saying no until the moment is right: initiating ECMO in the EOLIA era. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1894-1896. doi:10.1007/s00134-020-06185-1.
10. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(5):835-846. doi:10.1007/s10096-019-03797-4.
11. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review. *JAMA.* 2019;322(6):557-568. doi:10.1001/jama.2019.9302.
12. Banfi C, Pozzi M, Siegenthaler N, Brunner M-E, Tassaux D, Obadia J-F, Bendjelid K, Giraud R. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques. *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3762-3773. doi:10.21037/jtd.2016.12.88.
13. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, Dechartres A, Elbourne D. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2048-2057. doi:10.1007/s00134-020-06248-3.
14. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, Vuylsteke A, Guervilly C, McGuinness S, Pierard S, Breeding J, Stewart C, Ching SW, Camuso JM, Stephens RS, King B, Herr D, Schultz MJ, Neuville M, Zogheib E, Mira JP, Rozé H, Pierrot M, Tobin A, Hodgson C, Chevret S, Brodie D, Combes A. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):1002-1012. doi:10.1164/rccm.201806-1094OC.
15. Gajkowski E, Herrera G, Hatton L, Antonini M, Vercaemst L, Cooley E. ELSO Guidelines for Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits. *ASAIO J.* 2022;68(2):133-152. doi:10.1097/MAT.0000000000001630.
16. Liao CY, Ben RJ, Wu HM, Chang SK, Liu MY, Chin H-K, Yeh Y-C. Acute Respiratory Distress Syndrome Manifested by Leptospirosis Successfully Treated by Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). *Intern Med.* 2015;54(22):2943-2946. doi:10.2169/internalmedicine.54.4528.
17. Ginete-Garcia JK, Chavez J, Chico J, Chua E, Danguilan R. Acute respiratory failure with pulmonary hemorrhage due to leptospirosis successfully managed by Extracorporeal Membrane Oxygenation: The first in the Philippines. *Chest.* 2019;155(4). doi:10.1016/j.chest.2019.02.096.
18. Andrade L, Cleto S, Seguro A. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):739-744. doi:10.2215/CJN.00680207
19. Daher E, de Abreu K, da Silva Junior G. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2010;32(4):400-407. doi:10.1590/S0101-28002010000400010.