

Protocolo COVID-19: manejo das complicações hematológicas

Dario Itapary Nicolau

Publicado originalmente [neste site](#) em 28/06/2020.

Prof. Msc. Dario Itapary Nicolau possui mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2003) e é professor assistente da Universidade Federal do Maranhão. Clínico em Hematologia e Hemoterapia do H. Municipal Djalma Marques e do HEMOMAR, ele é professor da disciplina de Fisiologia Humana da Universidade Federal do Maranhão e orientador da Liga Acadêmica de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (LAHEMA).

Introdução

Alguns pacientes com infecção severa por COVID-19 evidenciam uma resposta inflamatória exuberante, similar à síndrome de liberação de citocinas, aproximadamente entre 7 a 14 dias do início dos sintomas, evoluindo com complicações hematológicas, sendo as mais frequentes a hipercoagulabilidade com coagulação intravascular disseminada (CIVD), associada a acidentes tromboembólicos e a linfocitose hemofagocítica (HLH) ou síndrome de ativação macrófaga (MAS).

Observando-se evidências laboratoriais como: leucopenia, linfopenia, neutrofilia e trombocitopenia, aumento de ferritina, DHL, Proteína C Reativa, dímero D, TAP, TTPa, fibrinogênio, procalcitonina, IL-6, troponina, associadas com pobre prognóstico.

Tendo sido proposto uma árvore de decisão clinicamente operável para sobrevida, baseado em valores de DHL, Proteína C Reativa e, linfometria, disponível no link <https://www.nature.com/articles/s42256-020-0180-7> (Anesi, 2020; Terpos et al., 2020).

2. Exames laboratoriais

Assim, orienta-se a coleta de exames incluindo hemograma, gasometria arterial sem suplementação de O₂, DHL, AST/ALT, creatinina, ureia, eletrólitos, coagulograma diariamente; fibrinogênio, dímero d, ferritina, triglicerídeos a cada 48h, ou mais amiúde a critério médico para informações prognósticas e nível de cuidado (Anesi, 2020; USP, 2020; Mehta et al., 2020; Cuker, Peyvandi, 2020).

Achados laboratoriais comuns incluem altos níveis de D dímero, fibrinogênio; TAP e TTPa normais ou levemente alargados, plaquetometria baixa, normal ou alta.

Achados atípicos como TAP ou TTPa marcadamente alargados, ou trombocitopenia severa, sugerem presença de outras condições e indicam necessidade de investigação adicional (Cuker, Peyvandi, 2020).

A infecção por COVID-19 pode predispor a CIVD, doença tromboembólica tanto venosa quanto arterial e mesmo síndrome antifosfolípide, especialmente entre os pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva.

A idade do paciente e o alargamento do TAP acima de 3 s (que pode passar indetectado por RNI) ou TTPa acima de 5 s foram preditores independentes de complicações trombóticas.

A elevação do dímero D para valores 3 a 4 vezes acima do normal, por si só é marcador de gravidade e autoriza a internação imediata

do paciente, independente de outros achados clínico-laboratoriais para início de terapia protocolar (Kloka et al., 2020; Thachil et al., 2020b; Yan et al., 2020; Oxley et al., 2020; Wada et al., 2013).

3. Hipercoagulabilidade

3.1. Tratamento de pacientes internados

O aumento da coagulação vascular que ocorre na COVID-19 é mais próximo de uma coagulopatia intravascular pulmonar (PIC) do que em uma coagulação intravascular disseminada (CIVD) clássica. Essa apresentação peculiar parece estar relacionada a uma inflamação intra-pulmonar do tipo síndrome de ativação macrofágica (MAS).

De fato, embora a COVID-19 grave tenha vários parâmetros laboratoriais anormais semelhantes à MAS, a falta de outras características, como a organomegalia clássica, é notável, levando a supor uma hiperativação do sistema imunológico principalmente confinada ao parênquima pulmonar (Colafrancesco et al, 2020).

Para pacientes que necessitem de internação (febre, respiração superficial e rápida ou sinais de acometimento de vias aéreas inferiores – estertores, sibilos – com algum sinal radiográfico de pneumonia), recomenda-se associar trombotoprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM ou LMWH), heparina não-fractionada (UFH) ou fondaparinux ao suporte terapêutico específico, inclusive nos casos cirúrgicos ou obstétricos (Anesi, 2020; USP, 2020; Cuker, Peyvandi, 2020).

A trombotoprofilaxia ótima na COVID-19 é desconhecida, preferindo-se o uso de heparinas, preferencialmente heparina de baixo peso molecular ou Fondaparinux, para reduzir contato e ter a LMWH atividade anti-inflamatória, considerando-se também que a hiperfi-

brinogenemia e e o aumento de marcadores de fase aguda podem contribuir para resistência, tornando problemático o uso de heparina não fracionada.

A compressão pneumática intermitente trará benefícios à tromboprofilaxia em todos os pacientes imobilizados que não possam receber heparinas, ou mesmo em associação à tromboprofilaxia farmacológica naqueles paciente totalmente imobilizados (Berveley et al., 2020; Thachil et al., 2020^a; Cuker, Peyvandi, 2020; ASH, 2020).

Assim, nas recomendações da ISTH, o aumento no dímero D em valores 3 a 4 vezes acima do normal, o TAP prolongado, plaquetometria < 100.000 ou fibrinogênio < 200 mg/dL são indicativos para internação e monitoramento laboratorial, uma ou duas vezes ao dia, indicando heparinoterapia profilática com LMWH.

Se houver piora, como aumento na necessidade de O₂, suspeita de trombo pulmonar, necessidade de suporte ventilatório ou aumento do dímero D, sem confirmação de trombose por imagem, dobrar a dose profilática; ou, se confirmar trombose por imagem, ou não for possível fazer exames de imagem, considerar início de anticoagulação terapêutica (Thachil et al., 2020a; Thachil et al., 2020b).

Para a prevenção dos acidentes trombóticos, durante a pandemia de COVID-19, o Grupo de Trabalho da Sociedade Espanhola de Cardiologia publicou diretrizes de anticoagulação para todos os pacientes que internem com COVID-19, orientando que aqueles que não preenchem critérios de gravidade (insuficiência respiratória refratária [$PaO_2/FiO_2 < 200$ ou $SatO_2/FiO_2 < 300$] +/- instabilidade hemodinâmica) nem critérios de alto risco tromboembólico (história de tromboembolismo prévio, ou patologia isquêmica arterial cardíaca, vascular ou neurológica; parâmetros pró-inflamatórios: 2

ou mais dos seguintes: PCR > 15 , dímero D > 3x, IL-6 > 40, ferritina > 1000 e/ou linfopenia < 800; ou apenas dímero D > 6x; ou portadores de cateteres venosos centrais devem receber sistematicamente profilaxia, preferencialmente com heparina de baixo peso molecular, por pelo menos 7 dias.

Em função renal normal, usar Enoxaparina 40 mg/dia, valorizando aumento de dose/peso para pacientes com IMC > 35; se clearance de creatinina (ClCr) < 30 ml/min, usar Enoxaparina 20 mg/dia (Vivas et al., 2020).

Pacientes que não preenchem os critérios de gravidade, mas preenchem os de alto risco trombótico, devem receber Enoxaparina 1 mg/kg/dia, ou se ClCr < 30, 0,5 mg/kg/dia. A mesma conduta deve ser tomada para os pacientes que cumpram os critérios de gravidade, mas não os de alto risco tromboembólico (Vivas et al., 2020).

Para o grupo que preenche tanto os critérios de gravidade quanto os de alto risco tromboembólico, com função renal normal, usar Enoxaparina 1 mg/kg/12h; se ClCr < 30, reduzir a dose para 1 mg/kg/24h (Vivas et al., 2020).

Considerar escalonamento de dose para pacientes que evoluem com progressão nos níveis de dímero D e os que apresentam critérios de gravidade, exceto se houver sangramento ativo, risco de hemorragia ou trombocitopenia abaixo de 25.000/uL (neste caso adotar medidas físicas de tromboprofilaxia). Sempre considerando a possibilidade de aumentar a dose para níveis intermediários ou terapêuticos, ou associar equipamento de profilaxia mecânica em bases de avaliação individual.

Este escalonamento também deve ser considerado naqueles pacientes que cursem com coagulação recorrente em dispositivos

de acesso vascular ou circuitos extracorpóreos, considerando-se o risco hemorrágico associado (Vivas et al., 2020; Cuker, Peyvandi, 2020; ASH, 2020).

Presença de TAP e TTPa anormais não são contraindicações ao uso de heparina. Para valorizar o coagulograma alterado e a toxicidade da heparinoterapia, considerar hepatopatia, uso de medicamentos e monitorar função renal (Anesi, 2020; Kloka et al., 2020; Thachil et al., 2020b).

Considerar também a opção do uso de heparina não fracionada, na indisponibilidade da LMWH, ou naqueles com ClCr <30 ml/min, observando plaquetometria > 70.000/uL:

Se peso < 60 kg, 5.000 UI de 12/12h; se peso > 60 kg, 5.000UI de 8/8h (USP, 2020; Negri et al., 2020; Cuker, Peyvandi, 2020).

Os riscos hemorrágicos x benefícios antitrombóticos podem ser melhor avaliados utilizando-se o escore IMPROVE, para pacientes internados, acessível pelo link https://practical-haemostasis.com/Clinical%20Prediction%20Scores/Formulae%20code%20and%20formulae/Formulae/Bleeding-Risk-Assessment-Score/Improve_bleeding_risk_assessment_score.html (Rosenberg et al., 2016).

3.2. Grupos especiais

Também há orientação de modificação terapêutica em função de clearance: acima de 30 ml/min, Enoxaparina 40 mg/dia; clearance 15-30 ml/min, 30 mg/dia; clearance<15 ml/min ou diálise, usar UFH. Vigiar a possibilidade de acúmulo de LMWH em pacientes com insuficiência renal, levando a sangramentos ou hipercalemia (Cuker, Peyvandi, 2020).

Em obesidade, a segurança e a eficácia de doses profiláticas não

foram plenamente determinadas e não há consenso para ajuste de dose, contudo, há, para IMC 30-39kg/m², sugestão de usar profilaxia com Enoxaparina em dose padrão (30 mg 12/12h ou 40mg/dia); se IMC >igual 40, aumento empírico em 30% (40 mg 12/12h); para pacientes de cirurgia bariátrica em risco muito alto de tromboembolismo com IMC <igual 50 usar 40 mg 12/12h ou se IMC >50, usar 60 mg de 12/12h (Cuker, Peyvandi, 2020).

Para profilaxia em gestantes, LMWH profilática 40 mg SC ao dia; dose intermediária, 40 mg/dia, aumentado, à medida que a gestação progride, para 1 mg/kg/dia; dose terapêutica, 1 mg/kg de 12/12h, desde que o parto não esteja previsto para as próximas 24h. Pode ser usado no pós-parto.

Usar heparina não fracionada se houver necessidade de descontinuação rápida (se em 12 a 24h houver previsão de parto, anestesia de neuroeixo ou procedimento invasivo, ou ainda nas semanas gestacionais 36-37) (Cuker, Peyvandi, 2020).

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia também publicou sugestão do uso de LMWH em formas graves de insuficiência respiratória na gravidez ou pós-parto que necessitem de hospitalização, mantida por quinze dias após a alta hospitalar (Malavasi et al., 2020).

Em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina orienta-se usar fondaparinux (Cuker, Peyvandi, 2020). Para tanto, sugere-se utilizar o escore disponível no link <https://www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia>

Em pacientes sob anticoagulação oral terapêutica para acidentes tromboembólicos ou fibrilação atrial, deve-se considerar que muitas medicações podem interferir com metabolismo hepático, o que

pode contraindicar associação medicamentosa com anticoagulantes orais de ação direta ou antiplaquetários ou implicar em reajuste de dose de Warfarina.

Informações sobre estas interações podem ser acessadas em <http://covid19-druginteractions.org/>, o que favorece a opção pelo uso de heparinas, pela menor meia-vida e por menos interações medicamentosas.

Em publicação de série de casos de grupo brasileiro, foi adotado o uso preferencial de LMWH, exceto para pacientes em choque, que foram tratados com heparina não fracionada intravenosa, alvejando relação de TTPa entre 1,5-2. Se o paciente apresentasse algum evento trombótico agudo, a dose de heparina era aumentada para atingir relação 2-2,5 (Negri et al., 2020).

4. Condutas pós alta hospitalar

Após a alta hospitalar, sugere-se prolongar o uso da LMWH profilática 40 mg/dia por 7 a 10 dias em domicílio, considerando-se candidatos mais prováveis aqueles pacientes com outros fatores de risco para tromboembolismo como imobilização, cirurgia recente ou trauma ou mesmo em idosos. Riscos hemorrágicos devem ser pesados.

Também há “trials” considerando o uso de anticoagulantes orais diretos em substituição à heparina neste contexto, como Betrixabana 160 mg no 1º dia, seguido por 80 mg/dia por 35-42 dias ou Rivaroxabana 10 mg/dia por 31-39 dias, tendo como critérios de inclusão idade, comorbidades, como câncer em atividade, D-dímero >2x normalidade. Toda decisão deve pesar riscos hemorrágicos x riscos de tromboembolismo, individualmente.

Foi sugerida alta precoce, com objetivo de liberação de leitos, com uso domiciliar de tromboprolifaxia. O status na alta deve ser considerado em qualquer decisão nestes pacientes únicos para a tromboprolifaxia em dosagem hospitalar.

Há possibilidade de considerar do uso de AAS no pós-alta, à semelhança do que é preconizado em pós-cirurgia ortopédica, se os critérios referentes são preenchidos. Pacientes com tromboembolismo documentado deverão receber um mínimo de 3 meses de anticoagulação padrão (Vivas et al., 2020; Cuker, Peyvandi, 2020; ASH, 2020).

Se os pacientes faziam uso prévio de anticoagulação oral, considerar a manutenção da LMWH versus reintrodução dos esquemas habituais, naqueles que recebem alta em uso de antivirais; ou como ponte terapêutica para antagonistas de vitamina K, até atingirem INR em faixa adequada; ou substituição de LMWH por anticoagulante oral por ação direta (ACOD) em outra situação (Vivas et al., 2020).

5. Pacientes não internados

Embora não haja estudos controlados em pacientes ambulatoriais com COVID-19, a tromboprolifaxia pode ser considerada em casos especiais, particularmente naqueles com outros fatores de risco tromboembólico, como acidentes trombóticos prévios, cirurgia recente, trauma, imobilização, baseando-se em juízo clínico. Pode-se usar regime como Rivaroxaban 10 mg/dia por 31 a 39 dias (Cuker, Peyvandi, 2020).

Aos usuários de Warfarina que não conseguem monitorar o RNI durante o período de isolamento social, pode-se considerar a troca para anticoagulantes orais de ação direta; aos que usam Warfarina

por causa de valvas cardíacas mecânicas, dispositivos de assistência ventricular, fibrilação atrial, síndrome anti-fosfolípide, gravidez ou lactação, é sugerido continuar com a medicação (Cuker, Peyvandi, 2020).

6. Linfocitose Hemofagocítica

A forma grave de COVID-19 compartilha várias características clínicas e laboratoriais com quatro entidades reunidas sob o termo “síndromes hiperferritinêmicas”: a síndrome de ativação de macrófagos (MAS), doença de Still de início adulto (AOSD), síndrome antifosfolípide catastrófica (CAPS) e choque séptico.

Este conceito pode guiar e apoiar escolhas terapêuticas, respondendo a uma abordagem com agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores, tais como glucocorticóides, ciclosporina, imunoglobulinas EV e antagonistas de IL-1 e IL-6. A plasmaférese ou o bloqueio da IL-18 também podem ser considerados.

Alguns resultados preliminares confirmam os efeitos benéficos do Tocilizumab e as recomendações atuais defendem seu uso naqueles pacientes que evoluem para o estágio mais grave da doença, caracterizado por uma inflamação sistêmica extra-pulmonar.

Recentemente em uma coorte de 39 pacientes hospitalizados com COVID-19 os níveis séricos de ferritina foram significativamente correlacionados com a gravidade da doença (Colafrancesco et al, 2020).

Para diagnóstico da HLH secundária, deve-se utilizar o escore do hospital Saint Antoine disponível no site <http://saintantoine.aphp.fr/score>, onde são utilizados dados clínicos e dosagem de hemograma, triglicerídeos, ferritina sérica, fibrinogênio plasmático, asparta-

to aminotransferase.

Se o escore for igual ou maior a 169, considera-se HLH (Mehta et al., 2020).

HScore e Pontuação

Temperatura

HScore	Pontuação
< 38,4 °C	0
38,4-39,4°C	33
> 39,4°C	49

Organomegalia

HScore	Pontuação
Ausente	0
Hepatomegalia ou esplenomegalia	23
Hepatosplenomegalia	38

Citopenias

hb < 9,2g/dL; leucócitos < 5.000/uL; plaquetas < 110.000/uL

HScore	Pontuação
Uma linhagem	0
Duas linhagens	24
Três linhagens	34

Triglicerídeos

HScore	Pontuação
< 132 mg/dL	0
132 a 355 mg/dL	44
> 355 mg/dL	64

Fibrinogênio

HScore	Pontuação
> 2,5 g/L	0
< igual 2,5 g/L	30

Ferritina

HScore	Pontuação
< 2.000 ng/mL	0
2.000-6.000 ng/mL	35
> 6.000 ng/mL	50

AST

HScore	Pontuação
<30 IU/L	0
> igual 30 IU/L	19

Hemofagocitose em aspirado de medula óssea

HScore	Pontuação
Não	0
Sim	35

Imunossupressão conhecida

HScore	Pontuação
Não	0
Sim	18

HScores acima de 169 são 93% sensíveis e 86% específicos para HLH. Note que hemofagocitose em medula óssea não é mandatória para o diagnóstico.

Imunossupressão conhecida engloba HIV ou terapia imunossupressora a longo prazo (corticóides, azatioprina, ciclosporina).

Neste caso, além de manter terapia com sais de quinino e heparina, deve-se considerar acrescentar corticosteróide como Dexametasona 8 ou 16 mg/dia, ou Dexametasona EV 20mg/dia por 5 dias, seguido por 10 mg/dia por mais 5 dias ou Metilprednisolona 80 mg/dia, associando Imunoglobulina humana 2 g/kg, divididos em 2 a 5 dias ou Tocilizumabe 4 mg/kg (se PCR > 10 mg/dL, sem infecção bacteriana; contraindicado em neutropenia ou plaquetopenia ou doença diverticular colônica) (Anesi, 2020; USP, 2020; Thachil et al., 2020b; Wei et al., 2020; NIH, 2020).

Nos sumários de recomendações do Instituto Nacional de Saúde e da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, o uso de corticosteróides deve ficar restrito a doses baixas em choque refratário (NIH, 2020; IDSA, 2020).

O uso crônico prévio sistêmico ou inalatório, por outras condições subjacentes, deve ser mantido. Não há evidências suficientes pró contra o uso de corticosteróides em pacientes sob ventilação mecânica e com síndrome de angústia respiratória, estando recomendado no contexto de “clinical trial” (NIH, 2020; IDSA, 2020).

Até o momento, vários ensaios clínicos que avaliam a eficácia da inibição da IL-6 por Tocilizumab ou Sarilumab e a inibição da IL-1 por Anakinra ou Canakinmab estão em andamento (Clinical trial.gov; EU Clinical Trial Registry; Registro de ensaios clínicos da China; Registry of Clinical Iranian). A resposta a essas terapias, especialmente na AOSD e MAS, apoiará ainda mais a hipótese de uma conexão patogênica estrita entre “síndromes hiperferritinêmicas” e COVID-19 grave (Colafrancesco et al, 2020).

7. Suporte Transfusional

Suporte transfusional deve ser feito a critério médico considerando-se o uso de concentrado de hemácias para pacientes anêmicos com sinais de hipoxemia não corrigida.

Em pacientes com sangramentos maiores (sangramento maior pode ser definido arbitrariamente como aquele que leva a hipotensão sistólica <90 mmHg ou taquicardia > 110 bpm), manter plaquetometria > 50.000, fibrinogênio >1,5 g/L, TAP com relação < 1,5 (não é o mesmo que INR) (Thachil et al., 2020b; Berveley et al., 2020).

O uso de concentrado de plaquetas está indicado para pacientes trombocitopênicos com valores de plaquetometria < 50.000/uL, que sofrerão procedimentos invasivos com risco hemorrágico ou que se apresentem com sangramentos maiores, na dose de 1 unidade de aférese ou 4 bolsas em “Pool” ou 1 bolsa randômica/10 kg de peso, a cada 12 a 24h. (Brasil, 2015; Berveley et al., 2020).

Transfusões profiláticas de plaquetas para aqueles com menos de 20.000, objetivando mantê-las acima de 25.000 (Brasil, 2015; Berveley et al., 2020).

Transfusão de plasma fresco congelado em pacientes que cursem com TAP < 50% ou RNI > 1,5 ou TTPa com R > 1,5 e que também sofrerão procedimentos invasivos ou que tenham sangramentos maiores, 12-15 ml/kg ou 1 bolsa/20 kg ou 4 bolsas para um adulto (Brasil, 2015; Berveley et al., 2020).

O uso de crioprecipitado estará reservado àqueles que cursem com fibrinogênio plasmático abaixo de 100 mg/dL, quando a reposição de plasma fresco não for suficiente para o controle; ou em grandes hemorragias que exijam reposição de 1 a 1,5 volemias, quando o uso de plasma fresco não costuma ser suficiente. O uso do ácido tranexâmico está contraindicado na CIVD por COVID-19 (Brasil, 2015; Berveley et al., 2020).

Complexo protrombínico e Fator VII recombinante estão contra-indicados no manejo do COVID-19 (Berveley et al., 2020).

Considerar risco de reações transfusionais, principalmente as que levam a edema pulmonar, como sobrecarga de volume e Injúria Pulmonar Associada à Transfusão (TRALI) (Brasil, 2015; Wada et al., 2013; Berveley et al., 2020).

O uso de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 deve ficar restrito apenas a “clinical trilas” (IDSA, 2020).

Referências

Anesi GL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues?search=coronavirus-disease--2019-covid-19-critical-care-issues.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em 13/05/2020.

ASH. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. Disponível em: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Acesso em: 18/05/2020.

Berveley H, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients in-

fected with COVID-19, 25 March 2020. Disponível em: <https://academy.isth.org/isth/2020/covid-19/290533/beverley.hunt.andrew.retter.26.claire.mcclintock.practical.guidance.for.the.html?f=menu%3D8%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Alabel%3D19794>. Acesso em 29/04/2020

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Guia para uso de hemocomponentes. 2ª. ed., 1ª. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 136 p. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf. Acesso em 19/04/2020.

Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?topicRef=126981&source=related_link. Acesso em: 18/05/2020.

IDSa. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Disponível em: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Acesso em: 18/05/2020.

Kloka FA, Kruijb MJHA, van der Meer NJM, Arboud MS, Gommerse DAMPJ, Kantf KM, Kapteina FHJ, van Paassend J, Stalsa MAM, Huismana MV, Endemane H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 191 (2020) 145–147. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>. Acesso em 19/04/2020.

Malavasi AL, Barros V, Ramacciotti E, Sad E, Cavalheiro Filho C, Mariani NetO C. Prevenção de mortes maternas por COVID-19 com heparina de baixo peso molecular. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/covid19/item/1009-prevencao-de-mortes-maternas-por-covid-19-com-heparina-de-baixo-peso-molecular>. Acesso em 29/04/2020.

Mehta P, McAuley DF, Brown M et al, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 395:1033-34, March 28, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30628-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30628-0.pdf). Acesso em 19/04/2020.

NIH. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment guidelines. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Acesso em: 18/05/2020.

Negri EM et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. *BMJ* Yale. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067017>. Acesso em 29/04/2020.

Oxley TJ et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine*, 28 April 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009787?query=RP>. Acesso em 29/04/2020.

Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the IMPROVE bleeding risk assessment model in medical patients. *Thrombosis and Haemostasis* 116.3/2016. Disponível em: http://predictivemedicine.northwell.edu/downloads/publications/6_Rosenberg_External_validation_2016.pdf. Acesso em: 18/05/2020.

Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou M, Gerotziapas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *A J Hemat*, 13 April 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>. Acesso em 29/04/2020.

Thachil J, Ning T, Satoshi G, Falanga A, Levi M, Clark C, Iba T, Cattaneo M. Type and dose of heparin in Covid-19: reply. *J Thromb Haemost*. 2020;00:1–2. 2020a. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14870>. Acesso em: 18/05/2020

Thachil J, Ning T, Satoshi G, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb and Haemost*, 2020; 18:1023–1026. 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/JTH.14810>. Acesso em 19/04/2020.

USP. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Hospital das Clínicas. Protocolo de manejo dos casos graves suspeitos e confirmados para infecção humana pelo novo coronavírus (COVID-19) versão 3. Disponível em: <https://site.hcrp.usp.br/covid/videos/manejo.pdf>. Acesso em 19/04/2020.

Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosín-Sales J, Gámez JM, Consuegra L, Ferreiro JL, Marín F, Arrarte V, Anguita M, Cequier A, Pérez-Villacastín J. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología* (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>. Acesso em 29/04/2020.

Wada H. et al. Guidance for diagnoses and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendation from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 761-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jth.12155>. Acesso em: 29/04/2020.

Wei C, Xiaosheng L, Tao B, Hongwei F, Ke H, Hui S, Yang H, Ling L, Lianguo R, Taisheng L. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(3), March 2020, ofaa102, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102>. Acesso em 19/04/2020.

Yan Z et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 23 April 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2007575>. Acesso em 29/04/2020.