



ISSN: 2230-9926

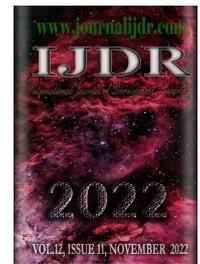
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 60434-60441, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25759.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

O USO DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) EM PACIENTES COM COVID-19 NÃO ESTÁ ASSOCIADO AO AUMENTO DA MORTALIDADE POR TRANSTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

Ana Carla Borges Lacerda¹, Glória Edeni Dias Pereira Amorim¹, Cleverson Rodrigues Fernandes² and Karina Magalhaes Alves da Mata Fernandes³

¹Acadêmica de medicina da Universidade de Rio Verde, ¹ Acadêmica de medicina da Universidade de Rio Verde;

²Fisioterapeuta, Mestre, Doutor e Pós-doutor em Ciências Médicas pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP- USP) e pós-doutor em Cardiologia pela Universidade de Harvard (Harvard Medical School / Brigham and Women's Hospital)

³Fisioterapeuta, Mestre e Doutora em Ciências Médicas pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP- USP) e pós-doutora em Cirurgia Vascular pela Harvard Medical School, Department of Surgery

ARTICLE INFO

Article History:

Received 16th September, 2022

Received in revised form

27th September, 2022

Accepted 09th October, 2022

Published online 30th November, 2022

Key Words:

Infecção pelo SARS-CoV-2; Suporte Vital Extracorpóreo; Transtornos da coagulação sanguínea; Tromboembolismo.

*Corresponding author:

Carla Aparecida Pedriali Moraes

ABSTRACT

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) pode ser considerada uma importante terapia de resgate para os casos de insuficiência pulmonar refratária induzida pelo novo Coronavírus. No entanto, têm sido reportadas maiores desordens relacionadas, em grande parte, a oclusão do sistema. O presente estudo avaliou como os mecanismos fisiopatológicos do COVID-19 associados aos transtornos da coagulação sanguínea interferem no prognóstico dos pacientes em uso de ECMO. Para avaliar a viabilidade do projeto, buscas individuais nos bancos de dados da PubMed, Embase, Scielo, Web of Science e CINAHL, foram executadas por meio de descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos, entre 01 de fevereiro de 2021 até 06 de maio de 2022. Ao final do estudo, foi possível concluir que os transtornos tromboembólicos têm maior incidência em pacientes que estão em uso de ECMO devido a complicações da infecção pelo Sars-CoV-2, mas não afetam a taxa de mortalidade associada a essa terapia. Entretanto, a literatura carece de mais estudos que auxiliem na definição da dose ideal e do curso da tromboprolifaxia em pacientes com COVID-19, de forma a aprimorar o monitoramento da anticoagulação durante esse suporte de vida.

Copyright © 2022, Ana Carla Borges Lacerda et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Ana Carla Borges Lacerda, Glória Edeni Dias Pereira Amorim and Cleverson Rodrigues Fernandes. "O uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com COVID-19 não está associado ao aumento da mortalidade por transtornos tromboembólicos", *International Journal of Development Research*, 12, (11), 60434-60441.

INTRODUCTION

Relatos de uma epidemia referida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) na China, em 31 de Dezembro de 2019, em Wuhan, notável área metropolitana de Hubei, acionaram a atenção médica, científica e midiática em decorrência da sua marcante capacidade epidêmica. Nesta prévia circunstância, não houve identificação coerente do agente infeccioso, classificando a enfermidade como "pneumonia de etiologia desconhecida", sendo necessário, portanto, a intensa investigação da etiologia (HUI e ZUMLA, 2019). Sendo assim, após demasiadas pesquisas, em 11 de Fevereiro de 2020,

anuncia-se como dirigente do atual cenário pandêmico, o SarsCoV-2, o qual promoveu, até o desfecho da Semana Epidemiológica (SE), do dia 27 de fevereiro de 2021, 113.784.735 casos de COVID-19 e 2.525.401 óbitos no mundo (BRASIL, 2021). Ao que se refere às características estruturais, o novo coronavírus compreende um patógeno de RNA disposto de fita simples positiva, com aparência em forma de coroa em seu envelope, esclarecendo a razão da sua nomenclatura, além de possuir comprimentos variáveis e distintas formas de expressões. Ademais, seu mecanismo patogênico baseia-se em sua estrutura viral e genômica, de tal forma que o microrganismo associa-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), molécula de extrema expressão na superfície das células endoteliais, renais, pulmonares e de diversos órgãos, a partir do

domínio de ligação ao receptor da glicoproteína Spike. Desse modo, insinua-se que a capacidade de invasão de diferentes tecidos origina um amplo espectro clínico, de forma que as intervenções variam desde tratamento sintomático a terapêuticas de alta complexidade (CASCELLA et al., 2021; CASELLA, 2020).

Surge assim, indicações, em determinados casos de insuficiência respiratória, choque cardiogênico e/ou parada cardíaca, de uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de suporte, com potencial de reduzir a mortalidade nos casos graves de COVID-19 ao prevenir a falência pulmonar, além de impactar na mortalidade por causas cardiovasculares (PEREIRA et al., 2020). O princípio dessa tecnologia baseia-se no uso de dispositivos artificiais a fim de mimetizar a fisiologia cardíaca e pulmonar, substituindo, por certo período, a função desses órgãos, de modo a permitir as devidas trocas gasosas necessárias para a manutenção física. Entretanto, apesar da existência de melhoras provindas da terapia, a ECMO é um tratamento que apresenta um número importante de complicações. Na esfera pandêmica, têm sido reportadas maiores desordens no gerenciamento do tratamento em pacientes com COVID-19, relacionadas, em grande parte, a episódios de trombose no circuito, as quais podem estar associadas ao processo fisiopatológico da doença adjacente (THOMAS et al., 2017).

Dentre as inúmeras variações dos exames de laboratório proporcionadas pelo SarsCoV-2, estudos multicêntricos e relatórios dispostos em meio à atual conjuntura descrevem anormalidades hemostáticas que incluem leve trombocitopenia e níveis ampliados de dímero D, associados à manifestações trombóticas e de coagulação intravascular disseminada (CID) (AL-SAMKAR et al., 2020). Isso ocorre pois, a infecção pelo SarsCoV-2 ativa a resposta inflamatória corporal, contribuindo para a liberação de mediadores inflamatórios e intensa resposta de fatores teciduais da cascata de coagulação, sendo que, o aumento do estado pró-trombótico pode induzir a propagação dos trombos pela extensão corpórea, ocorrendo obstrução de algum órgão ou vaso, tendo como resultado tromboembolismo venoso, infarto agudo do miocárdio, dentre outros (BIKDELI et al., 2020).

É válido ressaltar também que, se de um ângulo, promove trombose e estado de hipercoagulabilidade, por outro, o uso dos circuitos de ECMO está associado a um maior risco de hemorragia intracraniana, o que torna a terapia uma “faca de dois gumes” (CHAVES et al., 2019). Ademais, a infusão venosa de heparina necessária para a execução do tratamento, está agravando ainda mais o estado anticoagulatório ao interagir com a antitrombina em vários níveis, sendo que pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 parecem necessitar de uma dosagem maior do fármaco, de tal modo que um monitoramento mais acurado da anticoagulação durante a terapia é necessário para evitar a oclusão do circuito, mas ao mesmo tempo para evitar complicações hemorrágicas (KOWALEWSKI et al., 2020).

Portanto, faz-se necessária uma síntese de evidências científicas que contemplem questões ainda pouco exploradas sobre o uso da ECMO no atual contexto pandêmico, que possa auxiliar a tomada de decisão sobre a terapia de suporte respiratório a ser ofertada ao paciente acometido pela doença.

Dessa forma, o presente projeto será uma compilação de dados relacionados, não só aos parâmetros laboratoriais associados ao mecanismo fisiopatológicos do novo coronavírus, especialmente os inerentes aos efeitos trombóticos, como também às complicações observadas em pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 submetidos a terapia de oxigenação extracorpórea, com o objetivo de promover um melhor entendimento dos potenciais riscos da terapia ECMO nesse contexto e do perfil laboratorial e clínico de pacientes que poderiam se beneficiar da técnica, de modo a auxiliar na seleção ideal de pacientes, em um ambiente de recursos limitados, e colaborar com um melhor gerenciamento do tratamento em questão e das terapias adjuvantes, contribuindo, dessa forma, com a prática profissional no cenário pandêmico.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática com protocolo do estudo registrado no site Open Science (<https://osf.io/28c5v/>). O objetivo primário foi avaliar como os mecanismos fisiopatológicos do COVID-19 que interferem na coagulação sanguínea estão associados ao prognóstico de pacientes submetidos à ECMO.

Além disso, visa correlacionar prognósticos desfavoráveis de pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 submetidos à terapia em questão aos valores de Dímero D e ao uso de terapia de anti-coagulação. Os critérios de inclusão são restritos a publicações científicas que investigaram as complicações da ECMO no contexto da epidemia pelo novo coronavírus e que avaliaram parâmetros de coagulação sanguínea. Também foram analisados estudos que abordaram o uso da ECMO em pacientes não infectados pelo Sars-CoV-2, para efeito de comparação com o uso dessa terapia em pacientes infectados. Nenhuma restrição de idioma, idade, raça, sexo ou tipo de estudo será aplicada. A análise da literatura ocorreu entre 01 de fevereiro de 2021 até 06 de maio de 2022, através de estratégias de buscas individuais nos bancos de dados da PubMed, Embase, Scielo, Web of Science e CINAHL, por meio de descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos. Esta mesma estratégia de busca foi utilizada na elaboração final do trabalho. As referências dos artigos incluídos foram rastreadas manualmente para artigos com potencial para inclusão no presente estudo.

Os estudos coletados nos indexadores citados foram inseridos no Mendeley Desktop. Em seguida, dois avaliadores realizaram uma busca manual composta pelas etapas de pré-análise, na qual foi feita a apuração dos textos através de título e resumo a fim de verificar sua elegibilidade baseado nos critérios de inclusão descritos na metodologia; e de exploração do material, etapa na qual, a partir da leitura do texto completo, os artigos foram selecionados embasados na capacidade de responder à pergunta da pesquisa. As referências duplicadas foram identificadas e removidas pelo Mendeley Desktop. Os dados extraídos dos artigos foram baseados principalmente nos parâmetros de coagulação sanguínea, nos valores de Dímero D e na necessidade de uso de terapia de anti-coagulação em pacientes infectados pelo COVID-19 em terapia ECMO. Após serem extraídos, foram inseridos de forma manual em uma tabela no programa Microsoft Word versão 2016.

RESULTADOS

Foram identificados 225 artigos, dos quais 7 foram excluídos por estarem duplicados. Na pré-análise foi feita a apuração dos 218 textos através de título e resumo, dos quais 165 não se adequaram aos critérios de inclusão estabelecidos na metodologia. Dos 53 artigos em texto completo avaliados para elegibilidade, 12 foram excluídos devido a dados insuficientes, 3 foram excluídos dado a metodologia incompleta e 26 foram excluídos por não responderem à pergunta principal, restando 12 artigos (Figura 1). Os dados extraídos dos artigos incluídos no presente estudo foram inseridos na Figura 2. O tamanho da amostra entre os estudos variou de 6 a 152 pacientes e, no total, englobaram 595 indivíduos, de ambos os sexos, sendo que, metade dos artigos selecionaram adultos (> 18 anos) para integrar a pesquisa e os outros cinco não dispuseram a idade na sua descrição. Em análise, a maioria dos trabalhos admitiram sujeitos diagnosticados com COVID-19 por meio de confirmação laboratorial, que desenvolveram Síndrome do Desconforto Respiratória Aguda (SDRA) e foram refratários ao tratamento convencional ideal, necessitando de suporte com oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO). O critério para início desse suporte em pacientes com COVID-19, adotado pela maior parte dos estudos foi as indicações de ECMO comumente aceitas, conforme sugerido pela Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (Figura 3). Foi feita a análise de todas as variantes do SARS-CoV-2, mas não foram encontrados na literatura dados de pacientes com infecção por Ômicron e suas sub-linhagens, BA.1, BA.1.1, BA.2 e BA.3, confirmada em laboratório, que denotam a utilização de ECMO. Os pacientes queixaram-se de

febre alta, tosse e dispneia no momento da admissão, sendo que, o tempo médio desde o início dos sintomas até a hospitalização foi de 7 dias (AHMADI *et al.*, 2020). O sintoma típico de COVID-19 mais prevalente foi a dispneia (71%) (DURAK *et al.*, 2021). O intervalo médio da utilização da ECMO-VV em pacientes com COVID-19 variou entre 10 e 19 dias na maioria dos estudos (AUTSCHBACH, *et al.*, 2021; ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; BEMTGEN *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*, 2021; PARZY *et al.*, 2020). A maioria dos pacientes tinham pelo menos uma doença de base. (AHMADI *et al.*, 2020; ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; AUTSCHBACH *et al.*, 2021; RIPOLL *et al.*, 2021; ZHEN *et al.*, 2020). A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial em uma porcentagem superior a 73% dos pacientes (AUTSCHBACH *et al.*, 2021; DURAK *et al.*, 2021). No que diz respeito ao tempo de surgimento dos eventos trombóticos que ocorreram durante a terapêutica, a mediana do tempo de ECMO-VV antes do evento foi de 9 dias, sendo que 9% eventos foram diagnosticados após o suporte. (WHEATHERILL *et al.*, 2021). Ocorreu eventos trombóticos em mais de 41% dos pacientes com COVID-19 em uso de ECMO-VV, em todos os estudos que analisaram esse desfecho (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; AUTSCHBACH *et al.*, 2021; DURAK *et al.*, 2021; PARZY *et al.*, 2020; RIPOLL *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*). A trombose venosa foi o distúrbio tromboembólico mais frequente (44,7%) (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021), sendo que a maioria desses pacientes progrediram para embolia pulmonar (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; RIPOLL *et al.*, 2021). Dentre os artigos que compararam um grupo COVID-19 com um grupo N-COVID-19, todos demonstraram que na coorte COVID-19 houve uma incidência de eventos tromboembólicos maior (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*). A formação de coágulos no oxigenador foi observada em mais de 57% dos pacientes com COVID-19 em uso de ECMO-VV (AHMADI *et al.*, 2020; PARZY *et al.*, 2020; ZHEN *et al.*, 2020). Nos artigos que avaliaram a necessidade de substituição do circuito ECMO devido a eventos tromboembólicos, foi necessário a troca em mais de 39% dos pacientes (PARZY *et al.*, 2020), sendo que o número de trocas variou entre 9 e 13 (BEMTGEN *et al.*, 2021; ZHEN *et al.*, 2020). O tempo médio de execução do sistema desde o início da circulação extracorpórea até a primeira troca de suporte devido a complicações trombóticas foi de 7,9 dias para o grupo COVID-19 versus 5,91 dias para o grupo NCOVID-19 (BEMTGEN *et al.*, 2021). Eventos hemorrágicos maiores e menores foram definidos, na maioria dos artigos, de acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) (Tabela 1). A ocorrência de eventos hemorrágicos maiores foi igual ou superior a 20% em pacientes com COVID-19 em uso de ECMO-VV, em todos os estudos que analisaram esse desfecho, sendo que a hemorragia intracraniana (HIC) foi mais comum (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; AUTSCHBACH *et al.*, 2021; KALBHENN *et al.*, 2021; PARZY *et al.*, 2020; RIPOLL *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*, 2021). Dentre a coorte COVID-19, 62,5% dos eventos hemorrágicos maiores ocorreram enquanto os pacientes estavam recebendo anticoagulação nas doses de tratamento, ao contrário do que houve no grupo de pacientes não-COVID, no qual apenas 9% ocorreu durante a administração da anticoagulação da dose de tratamento (WHEATHERILL *et al.*, 2021). A tabela 2 resume os distúrbios da coagulação observados em pacientes com COVID-19 em uso de ECMO.

Em relação aos parâmetros laboratoriais dos pacientes em uso de ECMO-VV, os níveis de plaquetas diminuíram significativamente durante a terapêutica tanto em sujeitos infectados pelo Sars-CoV-2, quanto em não infectados (AUTSCHBACH *et al.*, 2021; KALBHENN *et al.*, 2021). Os valores do dímero D foram significativamente maiores nos pacientes com COVID-19 em uso de ECMO-VV (AUTSCHBACH *et al.*, 2021; KALBHENN *et al.*, 2021; ZHEN *et al.*, 2020). Além disso, antes da troca da bomba após eventos tromboembólicos, os níveis de D-dímero no grupo COVID-19 tiveram um considerável aumento, assim como o TTPA alvo também tendeu a valores mais altos (BEMTGEN *et al.*, 2021). Os níveis médios de fibrinogênio na admissão da ECMO-VV aumentaram tanto em pacientes com COVID-19, quanto nos pacientes não infectados, mas foram significativamente mais altos na coorte COVID-19

(KALBHENN *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*, 2021; ZHEN *et al.*, 2020), sofrendo uma diminuição durante a terapêutica ECMO-VV (AUTSCHBACH *et al.*, 2021; KALBHENN *et al.*, 2021) (Tabela 3). Em metade dos estudos, a mortalidade antes da alta dos pacientes com COVID-19 que fizeram uso de ECMO-VV foi igual ou superior a 47% (AHMADI *et al.*, 2020; AUTSCHBACH *et al.*, 2021; DURAK *et al.*, 2021; KALBHENN *et al.*, 2021; ZHEN *et al.*, 2020). Apesar disso, nos estudos que fizeram uma comparação entre a coorte COVID-19 com a NCOVID-19, a sobrevida no grupo COVID-19 foi maior (AUTSCHBACH *et al.*, 2021; BEMTGEN *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*, 2021). Outro ponto importante é que o número de óbitos, nos estudos que observaram também eventos hemorrágicos, foi maior no grupo que desenvolveu tais eventos que nos pacientes que desenvolveram eventos tromboembólicos, com uma frequência igual ou maior a 55% (DURAK *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*, 2021).

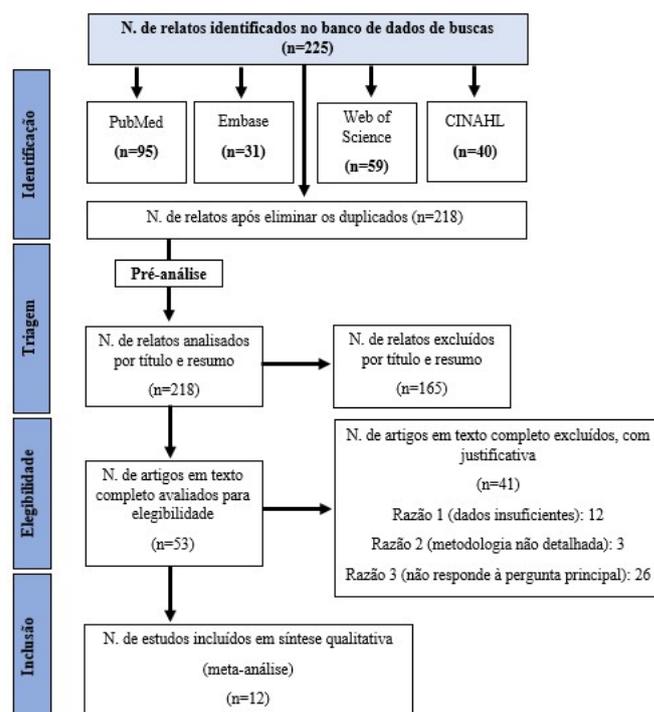


Figura 1. Fluxograma de pesquisa bibliográfica. 225 relatos previamente selecionados, mas apenas 12 foram empregados neste

DISCUSSÃO

No contexto da atual pandemia, contempla-se um aumento na utilização de regimes terapêuticos alternativos, como o suporte respiratório com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Todavia, a experiência existente nesse cenário é limitada, sendo necessária a elucidação de questões relevantes na tomada de decisão quanto ao uso de ECMO, como critérios para a indicação, intervalo de intervenção, eficácia da terapia e possíveis complicações, tendo em vista o somatório das respostas inflamatórias anormais exibida pelos portadores de Sars-Cov-2 em uso dessa terapêutica (GUO *et al.*, 2020). Assim, no presente estudo, através da revisão de relatos primários, foram explanados características clínicas e manejo de pacientes com COVID-19 em uso do suporte ECMO, a fim de identificar possíveis correlações entre tais aspectos e desfechos desfavoráveis.

ESTADO DE HIPERCOAGIBILIDADE E EVENTOS TROMBÓTICOS: Constatamos, em nossa análise, que o estado de hipercoagulabilidade é uma das etiologias mais importantes para a falha da ECMO-VV em pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDR grave (AHMADI *et al.*, 2020). Isso ocorre devido a respostas inflamatórias anormais, como elevação dos níveis de interleucina-6 e declínio das células linfocitárias, e consequentes danos ao sistema imune do paciente infectado (GUO *et al.*, 2020). A elevada taxa de

eventos tromboembólicos apresentada pelos pacientes com COVID-19 em uso de ECMO mostrou-se uma anormalidade comum, sendo que trombose venosa ocorreu com maior frequência, e, dentre os pacientes que desenvolveram trombose venosa, a maioria apresentou embolia pulmonar (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; AUTSCHBACH *et al.*, 2021). Verificamos, na maioria dos estudos analisados, que grande parte dos pacientes que desenvolveram trombose apresentaram níveis significativamente altos de dímero D e

trombose ou que apresentem dímero D elevado (PARZY *et al.*). Todavia, segundo Guo (2020), Arachchillage (2020) e Kalbhenn (2021), existe uma determinada influência da circulação extracorpórea, mostrando um aumento significativo da contagem de dímeros D e plaquetas após a instalação do suporte ECMO, sendo difícil distinguir especificamente os contribuintes para trombose nesses pacientes (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021).

Tabela 1. Critérios de definição de hemorragia

Hemorragia maior	Hemorragia não-maior clinicamente relevante
Sangramento fatal, e/ou	Sangramento requerendo intervenção médica por um profissional de saúde.
Sangramento em área crítica (intracraniano, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericárdico, ou intramuscular com síndrome compartimental), e/ou	Sangramento levando à internação ou aumento do nível de cuidado.
Sangramento causando uma queda no nível de hemoglobina de ≥ 20 g/L ou levando à transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemácias.	Sangramento exigindo uma avaliação presencial.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Distúrbios da coagulação observados em pacientes com COVID-19 em uso de ECMO

Eventos Tromboembólicos	Eventos Hemorrágicos
Trombose Venosa	Hemorragia endobrônquica
Trombose do Circuito Renal	Hemorragia da mucosa do TRS
Trombose do Circuito ECMO	Sangramentos do lado da canulação
Embolia da Artéria Pulmonar	Hemorragia gastrointestinal
Trombose Arterial	Hemorragia intracraniana
AVEi ou AVEh	Hemorragia subaracnóidea
Oclusão trombótica da artéria axilar	Hemotórax
Infarto esplênico	Tamponamento pericárdico
Isquemia hepática e intestinal	Epistaxe e sangramento bucal
Infarto renal	

*Abreviaturas: AVEi, acidente vascular encefálico isquêmico; AVEh, acidente vascular encefálico hemorrágico; ECMO, oxigenação por membrana extracorpórea; TRS, trato respiratório superior

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 3. Características laboratoriais principais pré-ECMO e durante a ECMO em pacientes com COVID-19

Autores	Características laboratoriais principais pré-ECMO em pacientes com COVID-19	Características laboratoriais durante a ECMO em pacientes com COVID-19
Ahmadi MZH, et. al. (2020)	Plaquetas normais, CPK elevada, AST e ALP aumentadas, LDH muito elevado.	Plaquetopenia, creatinina e CPK elevadas, enzimas hepáticas elevadas, ALP e bilirrubina aumentadas, anemia, LDH muito elevado.
Arachchillage DJ, et. al. (2021)	Plaquetas normais, TP e TTPa prolongados, aumento do fibrinogênio, dímero D, LDH, troponina I, ferritina e ALT.	N/R
Autschbach T, et. al. (2021)	Lactato aumentado, anemia, dímero D e fibrinogênio aumentados, AST elevada, plaquetas, LDH, creatinina e bilirrubina normais.	N/R
Bemtgen X, et. al. (2020)	N/R	Dímero D e TTPa aumentados.
Doylei, AJ, et. al. (2021)	TTPa prolongado, níveis de fibrinogênio e D-dímero aumentados, TP e plaquetas normais.	N/R
Durak K, et. al. (2021)	Plaquetas, creatinina, bilirrubina LDH e TTPa normais, GDH, CPK, AST, dímero D e fibrinogênio aumentados.	Aumento do TTPa e do dímero D e diminuição das plaquetas.
Kalbhenn J, et. al. (2021)	Aumento dos níveis de fibrinogênio, dímero D aumentado, atividade das proteínas C e S diminuída.	Diminuição dos níveis de fibrinogênio e das plaquetas, aumento da atividade do FVIII, atividade do FXIII diminuída.
Parzy G, et. al. (2020)	N/R	TP e TTPa aumentados.
Ripoll B, et. al. (2021)	Linfócitos baixos, PCR, ferritina, fibrinogênio e dímero D aumentados, TP prolongado.	N/R
Weatherill A et. al. (2021)	Anemia, TP e TTPa prolongados, dímero D, fibrinogênio, ALT, PCR, ferritina e LDH aumentados.	TTPa prolongado.
Zaaqoq A, et. al. (2022)	N/R	LDH e D-dímero aumentados, TTPa prolongado, níveis de fibrinogênio normais, plaquetas diminuídas.
Zhen G, et. al. (2020)	PCR e lactato elevados, TTPa e TT prolongados, enzimas hepáticas, fibrinogênio e dímero D aumentados.	TTPa, TP e TT prolongados, fibrinogênio e dímero D aumentados.

*Abreviaturas: N/R = não relatou; ALP, fosfatase alcalina; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CPK, creatina fosfoquinase; FVII, fator VII; FXIII, fator XIII; GDH, glutamato desidrogenase; LDH, lactato desidrogenase; PCR, proteína C reativa; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativado; TP, tempo de protrombina; TT, tempo de trombina. Fonte: Elaborado pelos autores.

enzima plasmina, ou seja, sua presença representa a ativação dos sistemas de coagulação e fibrinólise. Assim, sabe-se que o COVID-19 predispõe os pacientes à trombose, que pode ocorrer tanto nas artérias quanto nas veias (ROSTAMI e MANSOURITORGHABEH, 2020). A elevação desses fatores mostrou-se como preditora do aumento da mortalidade (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021). Portanto, sugere-se uma monitorização rigorosa para pacientes com fatores de risco para

Em nossos estudos observamos a falha do oxigenador como importante fator para a falha da ECMO em pacientes com COVID-19 com SDRA grave, justificada pela combinação entre estado de hipercoagulabilidade em pacientes graves com COVID-19 e perturbação significativa do equilíbrio normal da hemostasia causada pela ECMO (AHMADI *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2020).

Ahmadi, et al. (2020)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	7	Configurações VV-ECMO, modalidades de tratamento, resposta clínica e complicações durante VV-ECM.	Todos os pacientes queixaram-se de febre alta, tosse e dispnéia no momento da admissão. O tempo médio desde o início dos sintomas até a hospitalização foi de 7 dias. Todos os pacientes tinham pelo menos uma doença de base. A formação de coágulos no oxigenador foi observada em quatro pacientes, nos primeiros 5 dias de ECMO VV. A decanulação bem-sucedida da ECMO VV ocorreu em três pacientes, mas apenas um sobreviveu até a alta hospitalar.	O estado de hipercoagulabilidade e a falha do oxigenador foram as principais etiologias da falha da ECMO VV no estudo. Nessa coorte, a alta taxa de mortalidade pode ser explicada pelo atraso na utilização de ECMO VV em pacientes em condições críticas.
Arachchilage, et al. (2021)	Estudo observacional de coorte retrospectivo e prospectivo	152	Incidência de trombose e sangramento, resultados clínicos e laboratoriais, alta ou transferência para outro hospital após a decanulação da ECMO, intervenções adicionais de tratamento, mortalidade em 180 dias em pacientes graves com COVID-19 apoiados com ECMO VV.	No geral, a sobrevivência em 180 dias foi de 70,4%. As comorbidades estavam presentes em 61,3% dos pacientes antes do diagnóstico de COVID-19. Sangramento maior foi diagnosticado em 30,9% dos pacientes. Houve um total de 96 eventos trombóticos, sendo a trombose venosa a mais frequente (44,7%). Apenas LDH elevado no início da ECMO foi significativamente associado à trombose na análise.	Em pacientes com pneumonite por COVID-19 que necessitaram de suporte com ECMO VV, trombose e sangramento maior foram frequentes. Sangramentos maiores, especialmente HIC e EB, foram independentemente associados com aumento da mortalidade. Isso enfatiza o difícil equilíbrio entre sangramento e trombose em pacientes com COVID-19 apoiados com ECMO.
Autschlauer, et al. (2021)	Estudo observacional de coorte prospectivo	43	Resultados laboratoriais, parâmetros de VM, configurações de ECMO, curso clínico, mortalidade intra-hospitalar, eventos adversos maiores ocorridos dentro de 90 dias após o início da ECMO.	Os resultados após ECMO foram comparados entre 19 pacientes COVID-19 que sofreram de SDRA e 34 pacientes compatíveis com SDRA não COVID-19 (grupo NCOVID). A duração média do suporte de ECMO foi semelhante. Os valores do dímero D foram significativamente maiores no grupo COVID. Os níveis de fibrinogênio diminuíram significativamente no grupo COVID. Durante um acompanhamento de 90 dias, a mortalidade foi de 47% no grupo COVID e 74% no grupo NCOVID. Pacientes do grupo COVID tiveram incidência de eventos tromboembólicos significativamente maior do que no grupo NCOVID (42% vs. 9%). A incidência de eventos hemorrágicos maiores foi de 42% no grupo COVID e 52% no grupo NCOVID.	O suporte de ECMO em pacientes com COVID-19 está associado a mortalidade hospitalar comparável e taxas de sangramento semelhantes, mas uma maior incidência de eventos tromboembólicos, especialmente embolia da artéria pulmonar, e diferenças significativas nos marcadores de coagulação, em comparação com pacientes com SDRA não COVID-19.
Bentgen, et al. (2021)	Estudo observacional de coorte prospectivo	66	Características básicas relacionadas à ECMO VV (duração, indicação, tamanho da câmara), estratégia de anticoagulação, medidas de D-dímeros, sobrevivência até a alta e presença de complicações relacionadas ao dispositivo ECMO VV.	A sobrevivência de 28 dias foi de 72,7% no grupo COVID-19 e 58,2% para o grupo não COVID-19. Foi possível registrar 25 tromboses na cabeça da bomba com necessidade de troca em 16 pacientes diferentes, nove trocas para cinco pacientes no grupo COVID-19 e 16 trocas para onze pacientes no grupo não COVID-19. Um total de 4 trocas de sistema devido à formação de trombos foram registradas no grupo COVID-19 e nove no grupo não COVID-19. O TTPA alvo e os valores de D-dímero tenderam a valores mais altos no grupo COVID-19 antes da troca da bomba centrífuga.	A formação de trombos do circuito extracorpóreo em pacientes com COVID-19 é comum e potencialmente fatal. Em comparação com a ECMO VV usual, o risco é maior e, portanto, a equipe deve estar ainda mais atenta do que o habitual a esse tipo de complicação.
Doyle, et al. (2021)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	131	Foram avaliadas características clínicas e hemostáticas. Os desfechos clínicos foram o diagnóstico de trombose/embolia pulmonar e a presença de TVP associada à cateter após decanulação da ECMO.	A trombocitopenia foi menos frequente no COVID-19. Não houve casos de coagulação intravascular disseminada (CIVD) observados nos pacientes com COVID-19. Foram observados proteína C reativa média (PCR) e níveis de fibrinogênio significativamente maiores nos pacientes com COVID-19 do que aqueles com influenza. Os níveis de D-dímero foram igualmente muito elevados em ambos os grupos. Defeitos de enchimento arterial estavam presentes em 37% dos pacientes com COVID-19 em comparação com 8% com influenza imediatamente após o início da ECMO. Quinze de 61 pacientes (25%) com influenza e 20 de 38 (53%) com COVID-19 tiveram TVP associada à cateter. Não houve diferença estatística significativa nas taxas de hemorragia maior entre os grupos.	Características radiológicas sugestivas de imuntrombose são observadas em ambos os tipos de infecções virais, mas são mais prevalentes em pacientes com infecção grave por COVID-19.
Darak, K. et al. (2021)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	17	Resultados laboratoriais, parâmetros de ventilação mecânica (VM), configurações de ECMO, mortalidade e complicações como TEBE, falência de órgãos, superinfecções e outras patologias.	A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial em 13 pacientes (76%). Nove pacientes (53%) apresentaram febre na admissão e o sintoma típico de COVID-19 mais prevalente foi a dispnéia em 12 pacientes (71%). A duração média do suporte ECMO foi de 16 dias. Nove pacientes (53%) foram desmamados com sucesso da ECMO e sobreviveram à alta hospitalar e oito pacientes (47%) morreram durante o tratamento com ECMO. Sete pacientes (41%) desenvolveram eventos tromboembólicos, 10 pacientes (59%) tiveram eventos hemorrágicos e 5 pacientes (29%) tiveram avaliação clínica sem a ocorrência desses eventos durante o tratamento com ECMO.	Evento adverso mais comum durante o suporte com ECMO foi sangramento, que ocorreu em uma taxa comparável a pacientes não COVID-19 tratados com ECMO. Análises adicionais com amostras maiores são necessárias para otimizar a seleção de pacientes e melhorar os resultados de pacientes com COVID-19 em estado crítico.
Kalbøen et al. (2021)	Estudo observacional de coorte prospectivo	6	Configurações de ECMO, parâmetros hemodinâmicos e de coagulação, necessidade de anticoagulação terapêutica e transfusão, eventos hemorrágicos e/ou eventos tromboembólicos.	Embora todos os seis pacientes tenham sido desmamados e retracados com sucesso da ECMO VV, três deles morreram antes da alta. Dois pacientes tiveram sangramento intracraniano espontâneo, mas nenhuma das mortes foi associada à hemorragia. Os valores de D-dímero foram severamente aumentados na admissão em todos os pacientes. Foram identificadas várias fases dos distúrbios de coagulação: inicialmente, coagulação intensamente ativada com atividade aumentada de fator de Von Willebrand e fator VIII em pacientes com COVID-19, depois síndrome de von Willebrand adquirida grave e disfunção plaquetária durante ECMO VV, levando a sangramento espontâneo e, finalmente, hipercóagulação após explante da ECMO VV.	Anticoagulação terapêutica deve ser empregada com base em parâmetros de coagulação abrangentes, bem como triagem cuidadosa de sinais clínicos de sangramento. São necessárias análises precisas e específicas seguidas do tratamento adequado dos distúrbios de coagulação para avaliar quais são os melhores parâmetros para orientar a anticoagulação durante a ECMO.

Continue

Parzy, et. al. (2020)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	13	Eventos de tromboembolismo venoso e variáveis de coagulação durante ECMO venovenosa.	Cem por cento dos pacientes com SARS-CoV-2 apoiados por ECMO venovenosa sofreram tromboembolismo venoso: 10 pacientes tiveram trombose venosa profunda associada à câmbula, dois pacientes tiveram embolia pulmonar isolada e um paciente apresentou ambos. Um paciente apresentou oclusão trombótica da bomba centrífuga e um apresentou trombose do oxigenador. Cinco pacientes (38,5%) apresentaram hemólise e quatro necessitaram de substituição do circuito de ECMO. Três pacientes (23,1%) apresentaram sangramento significativo, com necessidade de transfusão de hemácias.	A coagulação e a trombose estão na interação entre SARS-CoV-2 e ECMO. Embora a ECMO venovenosa seja potencialmente salvadora de vidas, a equipe médica deve estar ciente de tais complicações que requerem atenção para prevenção e diagnóstico de trombose em pacientes com SARS-CoV-2.
Ripoll, et. al. (2021)	Estudo observacional de coorte prospectivo	30	Incidência de eventos trombóticos e hemorrágicos em pacientes com COVID-19 em uso de ECMO.	Um evento trombótico ocorreu em 13 pacientes na tomografia computadorizada (TC) inicial, sendo que embolia pulmonar (EP) foi mais comum (9/13). Dois desses 13 pacientes posteriormente desenvolveram complicações trombóticas adicionais. Quatro dos 13 pacientes tiveram sangramento maior concomitante. Dois pacientes apresentaram hemorragias intracranianas isoladas, sendo que, um deles teve uma complicação trombótica (EP) subsequente. De 11 pacientes que não tiveram eventos trombóticos, um apresentou hemorragia orofaríngea subsequente. Quatro (13%) óbitos ocorreram após 2 meses de acompanhamento.	Observou-se uma alta prevalência de tromboembolismo venoso e um número significativo de hemorragias nesses pacientes gravemente enfermos com COVID-19 que necessitam de suporte ECMO VV.
Weatherill, et. al. (2021)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	97	Parâmetros laboratoriais, complicações trombóticas e hemorrágicas em pacientes tratados com ECMO veno-venosa (VV), taxa de mortalidade até 120 dias após o início da VV-ECMO, fatores que contribuíram diretamente para o óbito.	A duração da VV-ECMO foi maior em pacientes com COVID-19 em comparação com não COVID-19: a mediana foi de 19 dias versus 15 dias. As contagens de plaquetas e neutrófilos foram maiores em pacientes com COVID-19. Os níveis médios de fibrinogênio na admissão foram significativamente mais altos na coorte COVID-19. Na coorte COVID-19, houve 69 eventos trombóticos em 43/54 (80%) pacientes. Na coorte não COVID-19, houve 34 eventos trombóticos em 26/43 pacientes (60%). Houve 24 eventos hemorrágicos maiores em 19 pacientes com COVID-19, dentre os quais, 15 ocorreram enquanto os pacientes estavam recebendo anticoagulação nas doses de tratamento. Houve 11 eventos hemorrágicos maiores em nove pacientes não-COVID. Apenas uma hemorragia importante ocorreu durante a administração da anticoagulação da dose de tratamento.	Os riscos de trombose e hemorragia são maiores em pacientes com COVID-19 em comparação com pneumonia viral não COVID-19 suportada com ECMO VV. O padrão de tempo de eventos trombóticos predominantemente antes e no início da ECMO-VV na coorte COVID-19 suporta a hipótese de que o COVID-19 ativo foi um fator-chave de trombose nesse grupo. A hemorragia grave foi uma causa importante de morte apenas na coorte COVID-19. Apesar de mais complicações trombóticas e hemorrágicas na coorte COVID-19, não houve diferença significativa na mortalidade geral entre as duas coortes em 120 dias.
Zaaqog, et. al. (2022)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	32	Resultado após suporte VV ECMO, complicações durante a execução da ECMO VV, incluindo sangramento que exigiu transfusão de hemoderivados e eventos trombóticos.	As comorbidades mais comuns foram obesidade (46,9%), diabetes (37,5%) e hipertensão (34,4%). Duração média do uso de ECMO foi de 11,5 dias. A sobrevivência até a alta hospitalar foi de 53% e a maioria dos pacientes (53%) recebeu alta hospitalar. Sangramento com necessidade de transfusão de sangue foi a complicação mais comum (73,7% em não sobreviventes de ECMO vs 35,3% sobreviventes de ECMO). Houve uma alta taxa de isquemia digital (46,7% em não sobreviventes vs 11,8% em sobreviventes de ECMO). A LDH foi marcadamente mais elevada em não sobreviventes de ECMO versus sobreviventes, assim como os valores de D-dímero. Ocorreu mais disfunção plaquetária/fibrinogênio em não sobreviventes.	Foi encontrada uma forte correlação entre inflamação e coagulação em não sobreviventes da ECMO VV, de modo que a persistência da inflamação desregulada e a adição de infecções secundárias e falência de múltiplos órgãos podem ter levado a piores resultados clínicos.
Zhen, et. al. (2020)	Estudo observacional de coorte retrospectivo	8	Estratégias de manejo e monitoramento da anticoagulação, resultados laboratoriais, parâmetros de coagulação, complicações hemorrágicas e eventos trombóticos durante o suporte com ECMO, desmame e óbito.	O nível de dímero D foi elevado antes e durante o suporte com ECMO. Oxigenador e tubo foram substituídos um total de 13 vezes em todos os 8 pacientes. Quatro pacientes foram desmamados da ECMO com sucesso. A maioria dos pacientes apresentava níveis elevados de D-dímero (7/8), produtos de degradação de fibrina FDP (5/8) e fibrinogênio (3/8), mas com TTPa, tempo de protrombina e tempo de trombina normais antes do suporte com ECMO. Apesar da profilaxia anticoagulante padrão, tanto D-dímero quanto FDP ainda foram mantidos em níveis elevados.	A hipercoagulabilidade e a hiperfibrinólise secundária durante o suporte com ECMO em pacientes com COVID-19 são comuns e possivelmente aumentam a propensão a eventos trombóticos e falha do oxigenador. Atualmente, não há evidências suficientes para apoiar uma estratégia de anticoagulação mais agressiva.

Tal desequilíbrio é explicado pelo o estresse de cisalhamento supra-fisiológico e as interações entre material estranho e componentes do sangue durante a ECMO, o que causam ativação sistêmica das vias de coagulação e inflamação que, em condições extremas, podem levar à trombose e CIVD (GUO *et al.*, 2020; OLSON *et al.*, 2020). Além disso, conforme analisamos, o tempo maior de ECMO está relacionado a hipercoagulabilidade (WEATHERILL *et al.*, 2021) e a necessidade de troca de suporte devido a complicações trombóticas, que é maior no grupo COVID-19 que no N-COVID (BEMTGEN *et al.*, 2021), portanto, o maior tempo de exposição à tensão de cisalhamento prediz um pior prognóstico. Uma taxa significativamente maior de complicações trombóticas no circuito de ECMO de pacientes com COVID-19 foi identificada, especialmente trombose da cabeça da bomba, em comparação com pacientes não COVID-19. A formação de trombos no sistema extracorpóreo, especialmente na bomba centrífuga, se não detectada, pode resultar em falha completa do sistema devido ao

congestionamento completo do circuito ou superaquecimento do eixo da bomba, contribuindo para uma elevada taxa de mortalidade nesses pacientes (BEMTGEN *et al.*, 2021).

EVENTOS HEMORRÁGICOS

O risco de sangramento em indivíduos infectados pelo Sars-CoV-2 comparado com o risco em não infectados foi um dado controverso. Enquanto Autschbach *et al.* (2021) observaram que a coorte COVID-19 não apresentou risco de sangramento aumentado, os resultados de Weatherill *et al.* (2021) revelaram que hemorragias maiores e menores foram numericamente mais prevalentes na coorte COVID-19. Apesar disso, a maioria dos artigos concordou que os eventos hemorrágicos estão associados ao aumento do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 em uso de ECMO.

A HIC foi o evento hemorrágico mais comum e foi observado uma correlação entre a ocorrência desse sangramento e uma maior contagem de plaquetas e níveis de fibrinogênio aumentados na admissão (WHEATHERILL *et al.*, 2021). Uma possível explicação é que, devido ao estado de hipercoagulabilidade observado na coorte COVID-19, nesse grupo houve uma maior necessidade de anticoagulação terapêutica, gerando um maior risco de hemorragias. De fato, a maioria das hemorragias maiores ocorreram no contexto da anticoagulação da dose de tratamento, evidenciando o desafio de equilibrar sangramento versus trombose em pacientes com ECMO e a importância de um manejo cuidadoso do regime de anticoagulação (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2021; WHEATHERILL *et al.*, 2021).

Parâmetros Laboratoriais: Os valores do dímero D foram significativamente maiores nos pacientes com COVID-19 em uso de ECMO-VV (AUTSCHBACH *et al.*, 2021; KALBHENN *et al.*, 2021; ZHEN *et al.*, 2020) e atuou como importante preditor da necessidade de troca da bomba (BEMTGEN *et al.*, 2021). O aumento desse marcador reflete o estado de coagulopatia associada ao COVID-19, uma vez que, o SARS-CoV-2 pode causar fenômenos micro e macrotrombóticos, incluindo tempestade de citocinas pró-inflamatórias que promovem uma regulação positiva do fator tecidual (FT), ativação da coagulação, geração de trombina e fibrina; além disso, a geração de fibrina também é estimulada pelo desequilíbrio entre o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, os inibidores de FT e a proteína C, o que limita a fibrinólise, sendo que, os níveis elevados de dímero D refletem o aumento da deposição de fibrina (microtrombose), mas não o aumento da degradação da fibrina (fibrinólise). Esse aumento do depósito de fibrina associado à hipofibrinólise tem sido associado a fenômenos trombóticos (LORINI *et al.*, 2021). O TTPa também sofreu aumento antes da troca da bomba após eventos tromboembólicos. O leve prolongado desse parâmetro de coagulação foi relatado em pacientes com COVID-19, mas é difícil de ser interpretado, pois podem ser aPTT identificadas diferentes causas, como a presença de heparina, anticoagulante lúpico e proteína C reativa elevada (PCR), que são condições subjacentes frequentemente presentes nesses pacientes (DEVREESE, 2021).

Sobrecarga de Trabalho da Equipe: Averiguamos, em nossa análise, que houve uma alta taxa de mortalidade que pode ser explicada pelo atraso na implantação da ECMO-VV em pacientes em condições críticas. Outra questão importante que pode ter interferido na ocorrência de complicações e, conseqüentemente, na mortalidade foi o diagnóstico tardio de falha do oxigenador, devido ao excesso de carga de trabalho dos enfermeiros (AHMADI *et al.*, 2020). A influência da sobrecarga dos profissionais de saúde no desfecho de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) foi um fato também demonstrado em uma coorte realizada em duas UTIs de hospitais públicos brasileiros, a qual detectou uma ocorrência significativa de incidentes sem lesão e de eventos adversos em pacientes relacionados à sobrecarga de trabalho da enfermagem. Além do aumento no número de dias de internação dos pacientes estudados, demonstrou-se que o excesso de carga de trabalho esteve também associado a um maior risco de mortalidade dos pacientes avaliadas, e que os eventos adversos relacionados à esfera de enfermagem detectados no estudo são passíveis de prevenção (NOVARRETI *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Nossos achados demonstraram que o número de óbitos antes da alta dos pacientes com COVID-19 que fizeram uso de ECMO-VV foi relativamente alto, mas não houve uma diferença significativa na mortalidade de pacientes com COVID-19 em uso de ECMO quando comparados a outros pacientes em uso dessa terapêutica com graus semelhantes de doença crítica. Além disso, verificamos que níveis elevados de dímero D na apresentação inicial previram complicações hemorrágicas, complicações trombóticas, doença crítica e morte, de modo a atuar como importante preditor para complicações durante o uso da ECMO. Além do D-dímero, a trombose foi associada a

marcadores inflamatórios e parâmetros de coagulação alterados. Com base na análise dos estudos, foi possível observar que eventos tromboembólicos estão entre as complicações mais importantes para a falha da ECMO em indivíduos infectados pelo SarsCoV-2 que desenvolveram SDRA grave, entretanto, a mortalidade foi maior no grupo que desenvolveu eventos hemorrágicos, logo, o estado de hipercoagulabilidade em pacientes graves com COVID-19 associado à perturbação significativa do equilíbrio normal da hemostasia causada pela ECMO necessita de maior atenção, mas não é o principal fator de evolução para prognósticos desfavoráveis. Assim, foi possível concluir que os transtornos tromboembólicos têm maior incidência em pacientes que estão em uso de ECMO devido a complicações da infecção pelo Sars-CoV-2, mas não afetam significativamente a taxa de mortalidade associada a esse suporte de vida. Ainda assim, ensaios clínicos randomizados são necessárias para definir a dose ideal e o curso da trombotoprofilaxia em pacientes com COVID-19, de forma a aprimorar o monitoramento da anticoagulação durante a terapia, a fim de evitar simultaneamente a formação de trombose no circuito e complicações hemorrágicas.

REFERÊNCIAS

- AHMADI, Zargham Hossein *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation and COVID-19: The causes of failure. *Journal of Cardiac Surgery*, [S. l.], ano 2020, v. 35, n. 10, p. 2838-2843, 17 jul. 2020.
- AL-SAMKAR, Hanny *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, Boston, v. 136, n. 4, p. 489-500, 23 jun. 2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/136/4/489/460672/COVID-19-and-coagulation-bleeding-and-thrombotic>. Acesso em: 09 abr. 2021.
- ARACHCHILLAGE, Deepa J *et al.* Impact of major bleeding and thrombosis on 180-day survival in patients with severe COVID-19 supported with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in the United Kingdom: a multicentre observational study. *British Journal of Haematology*, [S.L.], v. 196, n. 3, p. 566-576, 7 out. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17870>.
- AUTSCHBACH, Teresa *et al.* Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19 Patients: a propensity-matched analysis. *Journal of Clinical Medicine*, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 2547, 9 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10122547>.
- BEMTGEN, Xavier *et al.* Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Journal Thromb Thrombolysis*, [S.L.], v. 51, n. 2, p. 301-307, 11 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02217-1>.
- BIKDELI, Behnood *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *Journal Of The American College Of Cardiology*, [S.L.], v. 75, n. 23, p. 2950-2973, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus COVID-19. *Boletim Epidemiológico Especial*, Brasília - Df, v. 1, n. 8, p. 1-85, fev. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/05/boletim_epidemiologico_covid_52_final2.pdf. Acesso em: 09 abr. 2021.
- CASCELLA, Marco *et al.* StatPearls: características, avaliação e tratamento do coronavírus (covid-19). Itália: Treasure Island, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 07 abr. 2021.
- CASELLA, Ivan Benaduce. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. *Jornal Vascular Brasileiro*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-3, set. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.200128>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100204. Acesso em: 12 abr. 2021.
- CHAVES, Renato Carneiro de Freitas *et al.* Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 3, n. 31, p. 410-424, fev. 2019.

- DEVREESE, Katrien M. J.. COVID-19–related laboratory coagulation findings. *International Journal Of Laboratory Hematology*, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 36-42, jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13547>.
- DOYLE, Andrew J. *et al.* A Comparison of Thrombosis and Hemorrhage Rates in Patients With Severe Respiratory Failure Due to Coronavirus Disease 2019 and Influenza Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 49, n. 7, p. 663-672, 5 abr. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000004971>.
- DURAK, Koray *et al.* Thromboembolic and Bleeding Events in COVID-19 Patients receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, [S.L.], v. 69, n. 06, p. 526-536, 16 abr. 2021. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1725180>.
- GUO, Zhen *et al.* Anticoagulation Management in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 389-397, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.067>.
- HUI, David Sc; ZUMLA, Alimuddin. Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infectious Disease Clinics of North America*, Londres, v. 33, n. 4, p. 870-889, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127569/>. Acesso em: 07 abr. 2021.
- ALBHENN, Johannes *et al.* Hypercoagulopathy, acquired coagulation disorders and anticoagulation before, during and after extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: a case series. *Perfusion*, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 592-602, 15 mar. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/02676591211001791>.
- KOWALEWSKI, Mariusz *et al.* COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation.: a narrative review. *Critical Care*, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-10, 8 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>. Acesso em: 12 abr. 2021.
- LORINI, Ferdinando Luca *et al.* Coagulopathy and COVID-19. *European Heart Journal Supplements*, [S.L.], v. 23, p. 95-98, 1 out. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>.
- NOVARETTI, Marcia Cristina Zago *et al.* Sobrecarga de trabalho da Enfermagem e incidentes e eventos adversos em pacientes internados em UTI. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [S.L.], v. 67, n. 5, p. 692-699, out. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2014670504>.
- OLSON, Sven R. *et al.* Thrombosis and Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Without Anticoagulation: a systematic review. *Asaio Journal*, [S.L.], v. 67, n. 3, p. 290-296, 24 jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mat.0000000000001230>.
- PARZY, Gabriel *et al.* Venous Thromboembolism Events Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Based on CT Scans. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 48, n. 10, p. 971-975, out. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000004504>.
- PEREIRA, Altino José Sobroza Pimenta *et al.* Avaliação do impacto da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) na COVID-19: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal Of Health Review*, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 14227-14237, 08 out. 2020.
- RIPOLL, Brianda *et al.* Observational study of thrombosis and bleeding in COVID-19 VV ECMO patients. *The International Journal of Artificial Organs*, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 239-242, 28 jan. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0391398821989065>.
- ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review Of Hematology*, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 1265-1275, 12 out. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>.
- THOMAS, James *et al.* Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis*, [S.L.], v. 44, n. 01, p. 020-029, 12 set. 2017. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1606179>.
- WEATHERILL, Anna *et al.* Impact of Thrombosis and Bleeding in Patients with Severe COVID-19 versus Other Viral Pneumonias in the Context of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, [S.L.], v. 48, n. 01, p. 118-123, 13 ago. 2021. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1732371>.
- ZAAQOQ, Akram *et al.* The Interplay of Inflammation and Coagulation in COVID-19 Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Perfusion*, [S.L.], 9 jan. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/02676591211057506>.
