ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

Transtornos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 não interferem na mortalidade associada à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

Ana Carla Borges Lacerda[1], Glória Edeni Dias Pereira Amorim[2], Cleverson Rodrigues Fernandes[3]

[1] Acadêmico (a) do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, campus Formosa. Aluno(a) de Iniciação Científica – PIVIC/UniRV. anacarlablacerda@gmail.com
[2] Acadêmico (a) do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, Campus Formosa.
[3] Professor no curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, Campus Formosa.

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Ana Carla Borges Lacerda

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

Resumo: 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 episódios de trombose no circuito. 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 referido trabalho, buscas individuais nos bancos de dados da PubMed, Embase, 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. Foi constatado que o estado de hipercoagubilidade é uma das etiologias mais importantes para a falha da ECMO em pacientes com COVID-19 que desenvolveram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave e que níveis elevados de dímero D na apresentação inicial, marcadores inflamatórios e parâmetros de coagulação alterados atuam como importantes preditores para complicações. Ao final do estudo, foi possível concluir que os transtornos tromboembólicos têm maior incidência em pacientes que estão em uso do suporte de vida extracorpóreo devido a complicações da infecção pelo Sars-CoV-2, mas não afetam a taxa de mortalidade associada a essa terapia. Pesquisas são necessárias para definir a dose ideal e o curso da tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19, de forma a aprimorar o monitoramento da anticoagulação durante esse suporte de vida.

Palavras-chave: Infecção pelo SARS-CoV-2. Suporte Vital Extracorpóreo. Transtornos da coagulação sanguínea. Tromboembolismo.

Thromboembolic disorders in COVID-19 patients do not interfere with mortality associated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

Abstract: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is considered an important rescue therapy in cases involving refractory pulmonary insufficiency induced by coronavirus disease 2019. However, major disorders largely related to episodes of circuit thrombosis have been reported. The present

UniRV
Universidade de Rio Verde

study evaluated how pathophysiological mechanisms of COVID-19 associated with blood clotting disorders interfere in the prognosis of patients treated with ECMO. To assess the project feasibility, individual searches in PubMed, Embase, Web of Science and CINAHL databases were performed using DeCS/MeSH descriptors and Boolean operators from February 1, 2021 to May 6, 2022. It has been found that hypercoagulable state is one of the most important etiologies for ECMO failure in patients with COVID-19 infection who have developed severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and that elevated D-dimer levels at initial presentation, inflammatory markers and altered coagulation parameters act as important predictors of complications. The study concludes that thromboembolic disorders have a higher incidence in COVID-19 patients treated with extracorporeal life support due to complications of Sars-CoV-2 infection, but do not affect the mortality rate associated with this therapy. Further research is needed to define thromboprophylaxis optimal dose and course in patients with COVID-19, in order to improve anticoagulation monitoring during extracorporeal life support.

Key words: SARS-CoV-2 infection. Extracorporeal Life Support. Blood clotting disorders. Thromboembolism.

Introdução

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. 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 cardiogêncio 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). Entretanto, apesar da existência de melhoras provindas da terapia, a ECMO é um tratamento que apresenta um número importante de complicações. Na esfera pândemica, 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).

Portanto, faz-se necessária uma síntese de evidências científicas que contemplem questões ainda pouco exploradas sobre o uso da ECMO no 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 trabalho é 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.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática com protocolo do estudo registrado no site Open Science (https://osf.io/28c5v/). A análise da literatura ocorreu entre 01 de fevereiro de 2021 até 06 de maio de 2022 e 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. 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 anticoagulação 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 e Discussão

Foram identificados 204 artigos nas bases de dados PubMed, Web of Science, CINAHL e Embase, dos quais 194 foram excluídos seguindo os critérios evidenciados na Figura 1.

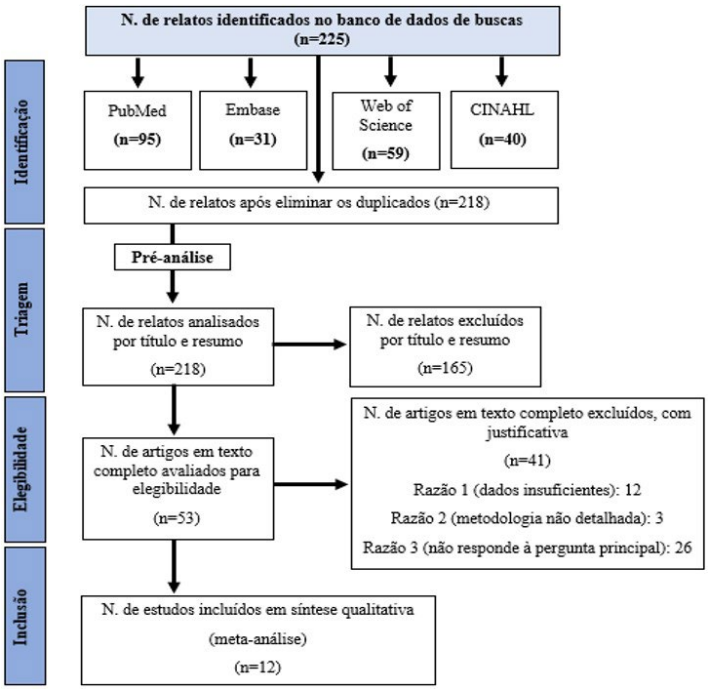
Foi feita a análise de todas as variantes do SARS-CoV-2, mas não foram encontrados na literatura dados de pacientes com infecção por Ômicron e suas sub-linhagens, BA.1, BA.1.1, BA.2 e BA.3, confirmada em laboratório, que denotam a utilização de ECMO.

O sintoma típico de COVID-19 mais prevalente foi a dispneia (71%). O intervalo médio da utilização da ECMO-VV (Veno-venosa) em pacientes com COVID-19 variou entre 10 e 19 dias na maioria dos estudos. A maioria dos pacientes tinham pelo menos uma doença de base. A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial em uma porcentagem superior a 73% dos pacientes.

Os distúrbios da coagulação observados em pacientes com COVID-19 em uso de ECMO dividiram-se, na análise, em eventos tromboembólicos e eventos hemorrágicos. O primeiro grupo abrange a trombose venosa, a trombose do circuito renal, a trombose do circuito ECMO, a embolia da artéria pulmonar, a trombose arterial, acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico, a oclusão trombótica da artéria axilar, infarto esplênico, isquêmica hepática e intestinal e o infarto renal. Já o segundo grupo de eventos, englobou a hemorragia endobrônquica, a hemorragia da mucosa do TRS, os sangramentos do lado da canulação, a hemorragia gastrointestinal, a hemorragia intracraniana, a hemorragia subaracnóidea, o hemotórax, o tamponamento pericárdio, a epistaxe e o sangramento bucal.

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. 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 A trombose venosa foi o distúrbio tromboembólico mais frequente (44,7%), sendo que a maioria desses pacientes progrediram para embolia pulmonar. 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.

Figura 1. Fluxograma de pesquisa bibliográfica.



Fonte: elaborado pela autora

A formação de coágulos no oxigenador foi observada em mais de 57% dos pacientes com COVID-19 em uso de ECMO-VV. 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. 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

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 en-

quanto 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).

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; GUO et. al., 2020; ZAAQOQ et. al., 2022). 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 (DOYLEI et. al., 2021; KALBHENN et. al.,2021; WHEATHERILL et. al., 2021; GUI et. al., 2020), sofrendo uma diminuição durante a terapêutica ECMO-VV (AUTSCHBACH et. al, 2021; KALBHENN et. al.,2021) (Tabela 1).

Tabela 1 - 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[a] elevada, AST[b] e ALP[c] aumentadas, LDH[d] 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] e TTPa[f] prolongados, aumento do fibrinogênio, dímero D, LDH, troponina I, ferritina e ALT[g].	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[h]	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[i], 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[l], atividade do FXIII[m] diminuída.
Parzy G, et. al. (2020)	N/R	TP e TTPa aumentados.
Ripoll B, et. al. (2021)	Linfócitos baixos, PCR[j], 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[k] prolongados, enzimas hepáticas, fibrinogênio e dímero D aumentados.	TTPa, TP e TT prolongados, fibrinogênio e dímero D aumentados.

[a]creatina fosfoquinase; [b]aspartato aminotransferase; [c]fosfatase alcalina; [d]lactato desidrogenase; [e]tempo de protrombina; [f]tempo de tromboplastina parcial ativado; [g]alanina aminotransferase; [h]não relatou, [i]glutamato desidrogenase; [j]proteína C reativa; [k]tempo de trombina; [l]fator VIII; [m]fator XIII. Fonte: Elaborado pelos autores

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%. 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%.

Em nossos estudos observamos a falha do oxigenador como importante fator para a falha da ECMO-VV em pacientes com COVID-19 com SDRA grave, justificada pela combinação entre estado de hipercoagubilidade 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). 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). Além disso, conforme analisamos, o tempo maior de ECMO está relacionado a hipergoagubilidade (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.

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 hipercoagubilidade 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).

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; GUO et. al., 2020) e atuou como importante preditor da necessidade de troca da bomba (BEMTGEN 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 identificadas diferentes causas, como a presença de heparina, anticoagulante lúpico e proteína C reativa (PCR) elevada, que são condições subjacentes frequentemente presentes nesses pacientes (DEVREESE, 2021).

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, consequentemente, 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 UTI's 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 demonstram 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, verificam-se 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 dímero D, a trombose foi associada a marcadores inflamatórios e parâmetros de coagulação alterados. Com base na análise dos estudos, é possível observar que even-

tos 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 hipercoagubilidade 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, conclui-se 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 necessários para definir a dose ideal e o curso da tromboprofilaxia 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.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica – PIVIC pela concessão da oportunidade de desenvolver esse projeto científico.

Referências Bibliográficas

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.

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.

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.

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.

KALBHENN, 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.

NOVARETTI, Marcia Cristina Zago *et al*. Sobrecarga de trabalho da Enfermagem e incidentes e even-

tos 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.

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.

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.