

ANTICOAGULAÇÃO EM PACIENTES COM COAGULOPATIA NAS MANIFESTAÇÕES GRAVES DE COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/03/2023

Silvia Novaes Dias

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2535327889156747>

Elaine Ferreira Dias

Hospital Risoleta Tolentino Neves
<http://lattes.cnpq.br/2243840528571845>

Adriane Kênia Moreira Silva

Hospital Risoleta Tolentino Neves
<http://lattes.cnpq.br/7497561321187012>

Samantha de Almeida Silva

Hospital Risoleta Tolentino Neves
<http://lattes.cnpq.br/9245246630046719>

Marcus Fernando da Silva Praxedes

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

da pesquisa realizada. Dezesesseis estudos foram incluídos, dez deles relataram um percentual global de eventos tromboembólicos, com uma variação de 1,7 a 79%. Do total de 5.997 pacientes, a média de idade dos participantes foi de 64 anos, com predominância do sexo masculino (67%). Seis estudos avaliaram a associação da anticoagulação com a mortalidade e doze demonstraram elevações significativas de dímero-D nos pacientes com COVID-19 e, principalmente, nos que desenvolveram algum tipo de evento tromboembólico. As evidências sugerem um efeito benéfico da anticoagulação na prevenção desses eventos em pacientes COVID-19. No entanto, indicação e dose ainda não estão bem estabelecidas. Estudos adicionais são necessários para entender o risco de tromboembolismo venoso e os efeitos da anticoagulação sobre prognóstico e mortalidade nesses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; coagulopatia; anticoagulantes.

RESUMO: O protocolo desta revisão de literatura, que teve o objetivo de avaliar o papel da anticoagulação para tratar a coagulopatia nas manifestações graves de COVID-19, foi anteriormente publicado. São apresentados nesse capítulo os resultados

ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH COAGULOPATHY IN THE SEVERE MANIFESTATIONS OF COVID-19: A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: The protocol for this literature review, which aimed to evaluate the role of anticoagulation to treat coagulopathy in severe manifestations of COVID-19, was previously published. The results of the research conducted are presented in this chapter. Sixteen studies were included, ten of which reported an overall percentage of thromboembolic events, with a range of 1.7 to 79%. Of the total of 5,997 patients, the mean age of the participants was 64 years, with a predominance of males (67%). Six evaluated the association of anticoagulation with mortality and twelve demonstrated significant elevations of D-dimer in patients with COVID-19 and especially in those who developed some type of thromboembolic event. The evidence suggests a beneficial effect of anticoagulation in preventing these events in COVID-19 patients. However, indication and dose are not yet well established. Additional studies are needed to understand the risk of venous thromboembolism and the effects of anticoagulation on prognosis and mortality in these patients.

KEYWORDS: COVID-19; coagulopathy; anticoagulants.

1 | INTRODUÇÃO

O protocolo desta revisão de literatura, que teve o objetivo de avaliar o papel da anticoagulação para tratar a coagulopatia nas manifestações graves de COVID-19, foi anteriormente publicado ⁽¹⁾. São apresentados nesse capítulo os resultados da pesquisa realizada.

2 | RESULTADOS

Resultados da pesquisa

Do total de 656 artigos, 16 estudos foram selecionados para a presente revisão de literatura (Figura 1). Todos os artigos encontrados na Cochrane foram excluídos, pois se tratavam de ensaios clínicos randomizados em andamento.

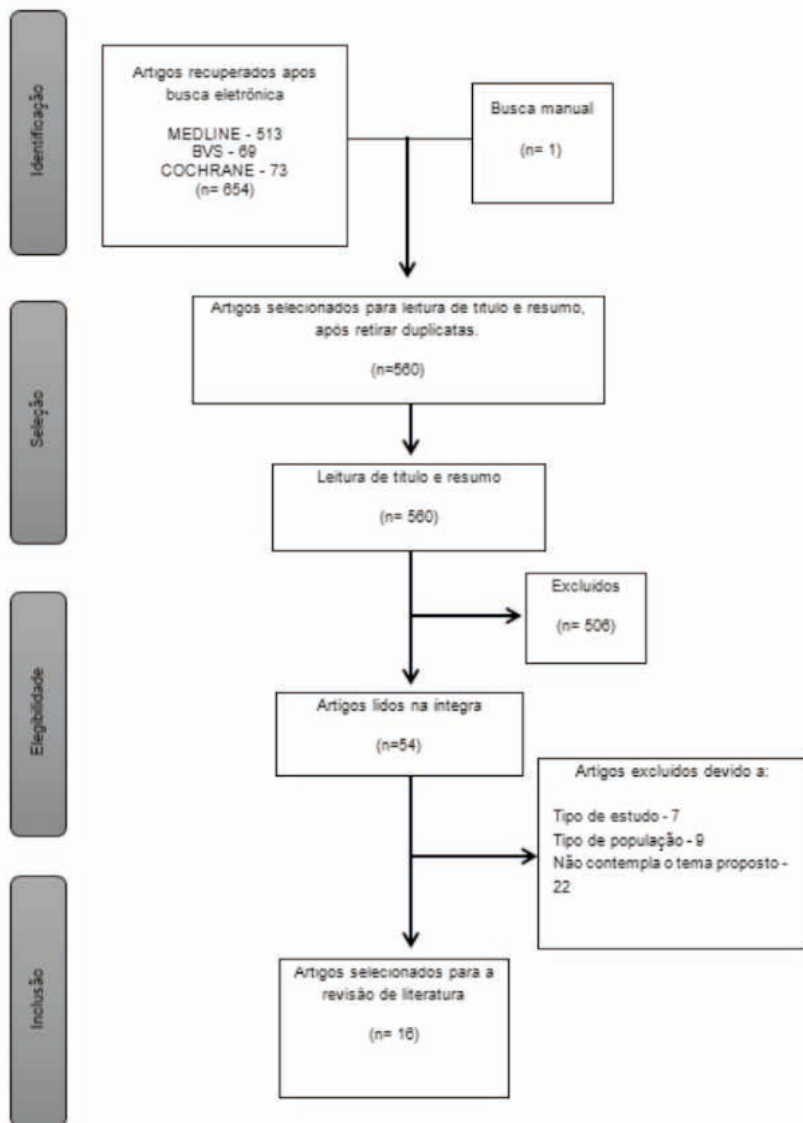


Figura 1 - Diagrama de prisma

Do total de 5.997 pacientes, o tamanho da amostra nos estudos variou de 16 a 2.075 pacientes. A média de idade dos participantes foi de 64 anos, com predominância do sexo masculino (67%). Todos os estudos incluíram pacientes com resultado quantitativo detectável para COVID-19, e que estavam em anticoagulação.

Os estudos selecionados possuem os seguintes desenhos: coorte e série de casos com a duração de 10 a 56 dias realizados em sete países, China (2), França (3), Itália (3), Holanda (2), Estados Unidos (4) e Alemanha (1). Os desfechos encontrados foram: mortalidade, taxa de incidência de eventos tromboembólicos e alteração nos parâmetros

laboratoriais (Tabela 1).

Primeiro autor/ ano	País	Desenho do estudo	Amostra	Período do estudo	Idade média	Masculino, n (%)
Tang et al., 2020	China	Coorte	449	1 de jan a 13 de fev de 2020	65	63%
Yin et al., 2020	China	Coorte	449	13 de fev a 13 de mar de 2020	65	63%
Klok et al., 2020	Holanda	Retrospectivo	184	07 de mar a 5 de abr 2020	64	76%
Helms et al., 2020	França	Coorte prospectiva	150	3 a 31 de mar de 2020	63	81%
Al-Samkari et al., 2020	EUA	Retrospectivo	400	1º de mar a 5 de abr de 2020	62	57%
Ferguson et al., 2020	EUA	Coorte retrospectiva	141	15 de mar a 08 de mai de 2020	64	55%
Trigonis et al., 2020	EUA	Retrospectivo	45	23 de mar a 08 de abr 2020	61	NA
Middeldorp et al., 2020	Holanda	Coorte	198	2 a 12 de abr de 2020	61	66%
Lodigiani et al., 2020	Itália	Coorte retrospectiva	388	13 de fev a 10 de abr de 2020	66	68%
Ranucci et al., 2020	Itália	Série de casos	16	08 a 20 de mar de 2020	61	94%
Litjós et al., 2020	França	Coorte retrospectiva	26	19 de mar a 11 de abr de 2020	68	77%
Paolisso et al., 2020	Itália	Coorte retrospectiva	450	01 de mar a 10 de abr de 2020	67	37%
Artifoni et al.,2020	França	Coorte retrospectiva	71	25 de mar a 10 de abr de 2020	64	61%
Hanif et al., 2020	EUA	Série retrospectiva	921	15 de mar e 14 de abr de 2020	62	62%
Ayerbe et al., 2020	Espanha	Coorte retrospectiva	2.075	1º de mar a 24 de abr de 2020	68	61%
Nahum et al., 2020	Alemanha	Coorte	34	Mar a abr 2020	62	78%

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos

Taxa de incidência de eventos tromboembólicos

Dez estudos^(2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) relataram um percentual global de eventos tromboembólicos, com uma variação de 1,7 a 79%. A incidência de tromboembolia pulmonar foi relatada em duas coortes^(2, 7) com taxas acentuadamente elevadas, 25 e 16,7% respectivamente. Notavelmente, todos os pacientes incluídos nos estudos receberam anticoagulação em dose profilática ou terapêutica, embora a dose e a frequência variassem dependendo da instituição e protocolo utilizado (Tabela 3). Uma coorte realizada em duas UTIs francesas⁽⁶⁾, verificou que as taxas de TEV foram significativamente mais altas nos pacientes que receberam tromboprolaxia em comparação com a anticoagulação em dose terapêutica (100% vs 56%; $P=0.03$). Outro estudo⁽⁵⁾ relatou que 47% dos pacientes internados em alas gerais e 59% (incidência acumulada aos 21 dias) dos pacientes internados em UTI com COVID-19 apresentaram TEV, mesmo em uso de tromboprolaxia.

Uma pequena coorte realizada na Alemanha⁽¹²⁾ avaliou 34 pacientes admitidos em uma UTI, todos realizaram ultrassonografia venosa durante a admissão que foi repetida 48 horas depois se o primeiro exame estivesse normal. Dessa forma, os autores encontraram uma alta taxa (79%) de TEV e apesar da profilaxia anticoagulante, 15% dos pacientes desenvolveram trombose venosa profunda apenas dois dias após internação na UTI.

Anticoagulação e mortalidade

Foram incluídos seis estudos^(4, 10, 13, 14, 15, 16) que avaliaram a associação da anticoagulação com a mortalidade, o primeiro⁽⁴⁾ incluiu pacientes COVID-19 usuários e não usuários de heparina, um outro estudo⁽¹³⁾ comparou pacientes COVID-19 do estudo acima com pacientes não COVID-19 usuários de heparina. Ambos encontraram uma redução da mortalidade de 28 dias em pacientes COVID-19 usuários de heparina com dímero-D muito elevado ($>3,0 \mu\text{g} / \text{mL}$).

Em uma coorte retrospectiva multicêntrica⁽¹⁴⁾ de pacientes com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica invasiva, a anticoagulação terapêutica não melhorou a mortalidade aos 28 dias em comparação apenas com a dosagem profilática mesmo no subgrupo com dímero-D $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Uma coorte italiana com 450 pacientes⁽¹⁵⁾ sugeriu que a dose padrão de profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode ser menos eficaz do que a dose intermediária com HBPM para reduzir a mortalidade hospitalar por todas as causas (18,8% vs. 5,8%, $p=0,02$). Na contramão dos resultados descritos no estudo acima, um estudo realizado em um hospital comunitário em Nova York⁽¹⁰⁾, encontrou que os pacientes com anticoagulação terapêutica apresentaram maior mortalidade em comparação com pacientes com anticoagulação profilática (45% vs 32,4%, $p = 0,0014$). Eles atribuíram esse resultado à anticoagulação terapêutica que é iniciada geralmente em pacientes mais graves e com níveis mais altos de dímero-D. No entanto, quando a análise se limitou a pacientes que necessitavam de ventilação mecânica, pacientes com anticoagulação terapêutica se

saíram melhor em termos de mortalidade por internação (63% vs 86,2%, p<0,0001).

Uma coorte maior realizada na Espanha ⁽¹⁶⁾ também associou o uso de heparina a menor mortalidade quando o modelo foi ajustado para idade e sexo, com (Intervalo de confiança 95%) 0,55 (0,37-0,82) p=0,003, mas não estratificou essa associação por dose.

Parâmetros de coagulação

Doze estudos ^(4, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17) demonstraram elevações significativas de dímero-D (<0,5µg / mL) nos pacientes com COVID-19 e, principalmente, nos que desenvolveram algum tipo de evento tromboembólico. No entanto, apenas um estudo ⁽¹⁷⁾ com 16 pacientes observou que após um aumento da tromboprolifasia (nadroparina de cálcio na dose de 4000 UI/12/12 horas para 6000UI/12/12horas) o perfil pró-coagulante dos pacientes COVID-19 e sua progressão evoluiu para a normalização.

Primeiro autor/ ano	Dímero-D (µg / mL) média	Tipo de anticoagulante	Dose do anticoagulante	Tempo de tratamento
Tang et al., 2020	1,94	HBPM ou HNF	Tromboprolifasia - (enoxaparina 40-60 mg/d) e HNF (10000-15000 U/d)	Sete dias ou mais
Yin et al., 2020	1,94	HBPM ou HNF	Tromboprolifasia - (enoxaparina 40-60 mg/d) e HNF (10000-15000 U/d)	Sete dias ou mais
Klok et al., 2020	NA	HBPM	A dose de nadroparina variou de 2850 UI/d a 5700UI/ 2x dia	NA
Helms et al., 2020	2,27	HBPM ou HNF	Dose profilática HBPM (4000 UI/ dia) e HNF (5000 UI/ 2 ou 3x dia), dose terapêutica HBPM (4000 UI/2x dia) e HNF (5000-7000 UI/ 3x dia)	NA
Al-Samkari et al., 2020	4,00	HBPM ou HNF	Dose profilática (enoxaparina 40mg /dia ou 30mg/2x dia) e HNF (5000 UI/ 2 ou 3x dia) Dose terapêutica (enoxaparina 40mg/2x dia) e HNF (5000-7000 UI/ 3x dia)	NA
Ferguson et al., 2020	1,58	HBPM ou HNF	Tromboprolifasia - (enoxaparina 40mg/dia ou 30mg/2xdia) e HNF (8 UI/kg/h), Dose terapêutica (enoxaparina 40mg /2x dia) e HNF (infusão continua)	NA
Trigonis et al., 2020	4,05	HBPM ou HNF	Dose profilática HBPM (40mg/dia ou 40mg/ 2x/dia ou 30mg/ 2x dia) e HNF (5000 UI/ 3x dia ou 7500 UI/ 3x dia)	Não especificado, durante a internação
Middeldorp et al., 2020	1.1	HBPM	Dose profilática (nadroparina 2850 UI /dia ou 5700 UI /dia para ≥ 100 kg), Dose terapêutica (nadroparin 2850 UI/2x dia ou 5700 UI/2x dia para ≥ 100 kg.	Não especificado, durante a internação

Lodigiani et al., 2020	NA	HBPM	Terapêutica e profilática	NA
Ranucci et al., 2020	3.5	HBPM	Tromboprofilaxia (nadroparina 4000UI/ 2x dia) e tromboprofilaxia mais agressiva (nadroparina 6000UI/ 2x dia)	Não especificado, pelo menos 7-14 dias
Llitjos et al., 2020	1,75	HBPM ou HNF	NA	NA
Paolisso et al., 2020	0.8	HBPM	Tromboprofilaxia (enoxaparina 40-60 mg/ dia) ou tromboprofilaxia intermediária (enoxaparin subcutânea 40-60 mg duas vezes por dia)	Sete dias
Artifoni et al.,2020	0.79	HBPM	Tromboprofiláxia 40 mg/dia , 60 mg/dia e 40 mg/ 2xdia	Durante toda a internação
Hanif et al., 2020	NA	NOACs, HNF e HBPM	Terapêutica e profilática	NA
Ayerbe et al., 2020	NA	Heparina	NA	NA
Nahum et al., 2020	5,10	NA	Tromboprofiláxia	Não especificado, durante a internação.

HBPM: heparina de baixo peso molecular, HNF: heparina não fracionada, NOACs: novos anticoagulantes orais.

Tabela 3 – Características dos estudos incluídos

3 I DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão de literatura foi sintetizar evidências sobre o papel da anticoagulação para tratar pacientes COVID-19 com coagulopatia. Observou-se que a maioria dos estudos relatou níveis elevados de dímero-D, que foi identificado como marcador de gravidade da doença e preditivo da mortalidade ⁽¹⁸⁾. A redução desse marcador de hipercoagulabilidade pode estar associada a uma diminuição da gravidade da doença e ter um potencial de orientar a terapia e melhorar o prognóstico ^(9, 17, 18).

A HBPM em dose profilática tem sido recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a prevenção de TEV em adultos e adolescentes hospitalizados com COVID-19 grave, exceto se contraindicado. No entanto, evidências sobre a dose e a duração da administração são limitadas e sua eficácia em desfechos clinicamente relevantes ainda não foi demonstrada ⁽¹⁵⁾.

Um novo método foi utilizado em dois estudos ^(4, 13) para identificar uma fase anterior da CID associada à sepse, chamada de “coagulopatia induzida por sepse” (SIC) proposto pela ISTH, esse sistema de pontuação e o resultado do dímero-D foram utilizados para estratificar o risco em pacientes com indicação de receber anticoagulação. Eles observaram que a terapia anticoagulante parecia estar associada a um melhor prognóstico em pacientes

graves com COVID-19 e dímero-D marcadamente elevado. Entretanto, sugeriram que o tratamento com anticoagulantes em pacientes sem coagulopatia significativa pode apresentar risco potencial de eventos adversos.

Outro estudo ⁽¹⁵⁾ demonstrou que a dose intermediária de enoxaparina melhorou o prognóstico em pacientes com COVID-19 grave e não grave, apoiando a hipótese de que a HBPM teria atividade antitrombótica, anti-inflamatória e antiviral simultânea na infecção por COVID-19. Nos pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica, a anticoagulação terapêutica pode ser útil para melhorar o prognóstico ⁽¹⁰⁾.

Até então, não há evidências de intervenção sobre o manejo da coagulopatia associada à COVID-19, mas o efeito positivo da heparina parece consistente e seu uso, quando indicado, deve ser considerado ⁽¹⁶⁾.

Na maioria dos estudos, as taxas de eventos tromboembólicos com pacientes em uso de anticoagulantes foram elevadas, e o diagnóstico de TEV foi firmado a partir de exames de imagem. Alguns deles incluíram ^(3, 5, 8, 12) os exames de imagem para rastreamento de pacientes assintomáticos, e não somente nos casos em que havia suspeita clínica, nesses estudos nota-se um percentual ainda mais elevado de eventos tromboembólicos confirmados.

A triagem de rotina de TEV, a detecção precoce e início imediato da terapia anticoagulante podem melhorar o prognóstico da doença ^(8, 12). Regimes de trombopprofilaxia mais agressivos guiados pelo nível de dímero-D, usando doses mais altas de heparina, devem ser avaliados em estudos prospectivos e podem melhorar o desfecho dos pacientes ^(7, 11). Alguns autores propõem que, em vez de tratar todos os pacientes com infecções por COVID-19 na UTI com anticoagulação terapêutica, é necessário estar atento aos sinais de complicações trombóticas e solicitar testes de diagnóstico apropriados ⁽²⁾.

Para a avaliação de qualquer benefício potencial de doses de anticoagulação, além do padrão geral de tratamento em pacientes com COVID-19 serão necessários estudos adicionais, como por exemplo ensaios clínicos randomizados ⁽⁹⁾.

A relevância clínica desses resultados ainda pode ser questionável, pois não está claro se o uso de doses mais altas de anticoagulantes poderia beneficiar os pacientes com diagnóstico de COVID-19 que desenvolvem coagulopatia. Faz-se necessário esclarecer quais pacientes se beneficiariam de doses maiores de anticoagulação e quais são os riscos associados. Atualmente, há ensaios controlados randomizados ^(19, 20) em andamento que poderão determinar a dose ideal para trombopprofilaxia e o melhor regime terapêutico.

Os pacientes com COVID-19 que apresentam manifestação grave ou crítica da doença podem apresentar alto risco de problemas no uso de medicamentos, demandando acompanhamento farmacoterapêutico para otimizar os resultados clínicos e prevenir eventos adversos ⁽²¹⁾. Neste cenário atual de pandemia, o farmacêutico clínico deve buscar constantemente conhecimento atualizado sobre a doença para melhorar o monitoramento da efetividade e segurança da terapia medicamentosa, e colaborar de maneira produtiva

dentro da equipe multidisciplinar. No contexto da anticoagulação, o farmacêutico deve trabalhar em conjunto com a equipe assistencial para que a indicação do anticoagulante esteja em consonância com as melhores evidências da atualidade, com especial atenção às interações medicamentosas e efeitos adversos que esses medicamentos podem causar^(22,23). No idoso o processo de envelhecimento envolve modificações fisiológicas, que podem levar a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, reforçando a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico e ajuste de dose de medicamentos. Os danos induzidos por medicamentos, mesmo quando utilizados nas doses preconizadas e com indicação correta, constitui um grande problema durante a internação⁽²⁴⁾. As particularidades dessa população que é considerada grupo de risco para infecção por COVID-19, devem ser abordadas pela equipe multidisciplinar, especialmente o farmacêutico, com especial cuidado para que os problemas relacionados ao uso de medicamentos sejam minimizados.

Estudos relevantes podem não ter sido incluídos nessa revisão por não estarem presentes nas bases de dados consultadas ou ainda se encontrarem em andamento. Houve dificuldades na comparação dos resultados dos trabalhos, devido à heterogeneidade das metodologias empregadas e falta de uniformidade na descrição e coleta de dados. Deve-se considerar que a COVID-19 é uma doença de identificação recente com ritmo acelerado de produção de evidências científicas o que pode explicar as limitações nas comparações dos estudos.

4 | CONCLUSÃO

Relatamos a partir dessa revisão de literatura, identificou-se alta taxa de incidência agrupada de TEV e um efeito positivo da anticoagulação na prevenção desses eventos em pacientes COVID-19. No entanto, aspectos sobre indicação e a dose de anticoagulantes ainda não estão bem estabelecidas. A equipe multidisciplinar deve manter atualização constante indicação adequada da terapia anticoagulante e prevenção de reações adversas. São necessários estudos adicionais para entender o risco de VTE e os efeitos da anticoagulação sobre prognóstico e mortalidade dos pacientes com diagnóstico de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Dias SN, Dias EF, Silva AKM, Silva SA, Praxedes MFS, Martins MAP. Anticoagulação em pacientes com coagulopatia nas manifestações graves de Covid-19: protocolo de revisão de literatura. Health Promotion and Quality of Life 3 / Organizador Marcus Fernando da Silva Praxedes. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847.

3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147.
4. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, Siddiqui AA, Craft MK, Khan BA, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation. *Crit Care Med.* 2020 Sep;48(9):e805-e808.
5. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002.
6. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9-14.
7. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-1098.
8. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1743-1746.
9. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):489-500.
10. Hanif A, Khan S, Mantri N, Hanif S, Saleh M, Alla Y, Chinta S, Shrestha N, Ji W, Attwood K, Adrish M, Jain KR. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Ann Hematol.* 2020 Oct;99(10):2323-2328.
11. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):211-216.
12. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e2010478.
13. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Apr 3:1-4.
14. Ferguson J, Volk S, Vondracek T, Flanigan J, Chernaik A. Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients With Respiratory Failure From SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Pharmacol.* 2020 Nov;60(11):1411-1415.
15. Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Donati F, Giannella M, Tedeschi S, et al. Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Front Pharmacol.* 2020 Aug 6;11:1124.

16. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):298-301.
17. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1747-1751.
18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
19. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Anticoagulação terapêutica versus profilática para COVID-19 grave: Um ensaio clínico randomizado fase II (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dez;196:359-366.
20. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Farrokhpour M, Bakhshandeh H, et al. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:382-394.
21. Martins MA, et al. Pharmacists in response to the COVID-19 pandemic in Brazil: where are we?. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 11, n. 3, p. 517-517, 2020.
22. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH) Plano de contingência em vários cenários farmacêuticos da pandemia COVID-19 [em português]. <http://www.sbrafh.org.br/inicial/plano-de-contingencia-em-diversos-cenarios-farmaceuticos-no-ambito-da-pandemia-por-covid-19/>. Acesso em 7 de fevereiro de 2021.
23. Martins MA, et al. Preparedness of pharmacists to respond to the emergency of the COVID-19 pandemic in Brazil: a comprehensive overview. *Drugs & Therapy Perspectives*, v. 36, n. 10, p. 455-462, 2020.
24. Viana SSC, Arantes T, Ribeiro SCC. Intervenções do farmacêutico clínico em uma Unidade de Cuidados Intermediários com foco no paciente idoso. *Einstein (São Paulo)*. 2017 Set; 15(3): 283-288.