

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA DE CLÍNICA MÉDICA

MARCEL MENELLI SAMPAIO

**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA A COVID-19: RELATO
DE CASO**

VITÓRIA

2021
MARCEL MENELLI SAMPAIO

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA A COVID-19: RELATO DE CASO

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Wyllyam Loss dos Reis.

VITÓRIA
2021
MARCEL MENELLI SAMPAIO

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA A COVID-19: RELATO DE CASO

Monografia submetida ao programada Residência Médica de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

COMISSÃO EXAMINADORA

Wyllyam Loss dos Reis
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Orientador

Cora Lavigne de Castello Branco Moreira
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Membro da banca

Jonas Giubert Junior
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Membro da banca

RESUMO

A Síndrome Hemofagocítica é uma complicação rara e grave, cujas características apresentadas são febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e macrófagos ativados nos órgãos hematopoiéticos, ponendo-se relacionar com frequência a doenças infecciosas, aumentando o risco de infecções oportunistas com prognóstico ominoso. Compreende-se que a infecção por COVID-19 é uma doença heterogênea, podendo apresentar, ou não, sintomas, observando que as complicações imunes como, por exemplo, a linfo-histiocitose hemofagocítica secundária, podem ocorrer em alguns pacientes, cuja complicação é um processo hiperinflamatório agudo. Objetiva-se com o desenvolvimento deste trabalho, relatar um caso de Síndrome Hemofagocítica após diagnóstico de COVID-19; relatar e discutir a evolução clínica do caso; comparar os dados do caso com os da literatura. Trata-se de um estudo retrospectivo, com a realização de coleta de dados por revisão de prontuário. Fez parte um paciente do sexo masculino com 60 anos de idade. A SHF possui um diagnóstico desafiador, pois não apresenta manifestação ou achados clínicos típicos e os sinais laboratoriais são inespecíficos, frequentemente. Ademais, novas evidências indicam que a SHF pode ocorrer no contexto da COVID-19 com prognóstico ominoso.

Palavras-chave: Síndrome hemofagocítica. COVID-19. Inflamação extrema.

ABSTRACT

Hemophagocytic Syndrome is a rare and serious complication, whose characteristics presented are fever, hepatosplenomegaly, cytopenias and macrophages activated in hematopoietic organs, where it can be frequently related to infectious diseases, increasing the risk of opportunistic infections with ominous prognosis. It is understood that COVID-19 infection is a heterogeneous disease, with or without symptoms, observing that immune complications, such as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, can occur in some patients, whose complication is an acute hyperinflammatory process. The objective of this work is to report a case of Hemophagocytic Syndrome after a diagnosis of COVID-19; report and discuss the clinical evolution of the case; compare case data with literature. This is a retrospective study, with data collection by medical record review. A 60-year-old male patient was part of the study. SHF has a challenging diagnosis, as it has no clinical manifestations or findings and laboratory signs are often nonspecific. In addition, new evidence indicates that SHF may occur in the context of COVID-19 with an ominous prognosis.

Keywords: Hemophagocytic syndrome. COVID-19. Extreme inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	14
Figura 2	14
Figura 3	17

LISTA DE ABREVIATURAS

Organização Mundial da Saúde (OMS)	8
Coronavírus 2019 (COVID-19)	8
Síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)	8
Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ACE2)	8
Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)	8
Síndrome Hemofagocítica (SHF)	8
Linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (sHLH)	9
Interleucina (IL)	9
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)	12
<i>Scientific Electronic Library Online</i> (Scielo)	12
Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (<i>Lilacs</i>)	12
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	13
Fludarabina, Citarabina e filgrastim (FLAG).....	13
Unidade de Terapia Intensiva (UTI)	13
Linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)	14
Células natural killer (NK)	14
Vírus Epstein-Barr (EBV)	15
Citomegalovírus (CMV)	15
Receptores toll-like (TLR)	15
Resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	15

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	OBJETIVO GERAL	10
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3	JUSTIFICATIVA	11
4	MATERIAL E MÉTODOS	12
4.1	TIPO DE ESTUDO	12
4.2	AMOSTRA	12
4.3	COLETA DE DADOS	12
5	RELATO DE CASO	13
6	DISCUSSÃO	15
7	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou como pandêmico o surto de um novo coronavírus, causador da agora conhecida COVID-19¹, denominado SARS-CoV-2. Este vírus desencadeou um surto de pneumonia viral grave, primeiramente identificado na província de Wuhan, na China², se disseminando por todos os lugares do mundo, no qual, após três meses, países em todos os continentes, com exceção da Antártida, haviam registrados casos com este vírus³.

O vírus interage, através de proteínas *spikes* do seu invólucro, com um receptor contido nas células epiteliais de diversos órgãos, chamado de Receptor de Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), deflagrando o processo de internalização do vírus na célula hospedeira⁴. Por possuir alta expressão da proteína ACE2, as células epiteliais do aparelho respiratório são infectadas facilmente, sendo que na porção superior o SARS-CoV-2 possui capacidade de replicação aproximadamente mil vezes maior do que outros coronavírus⁵. Mesmo indivíduos que não apresentam sintomas possuem carga viral elevada⁶.

Com isso, as partículas virais possuem a possibilidade de permanecerem íntegras, a longo prazo, em superfícies e em suspensão, possibilitando a transmissão através de aerossol, o que explica a elevada velocidade de propagação do vírus⁷.

Em se tratando de tratamento eficaz para os pacientes infectados, observa-se os efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides, sendo estes parte da conduta terapêutica, que vêm sendo testados em diferentes cenários de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) induzida por COVID19⁸. Ao realizar o uso antecipadamente, em casos menos graves, demonstrou-se benefício na evolução, com menor tempo de internamento e ventilação mecânica. Também, podem acarretar, tardiamente no decurso da evolução da SDRA, efeitos deletérios nos pacientes.

A Síndrome Hemofagocítica (SHF) é uma complicação rara e grave, cujas características apresentadas são febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e macrófagos ativados nos órgãos hematopoiéticos, podendo-se relacionar com frequência com doenças infecciosas, aumentando o risco de infecções oportunistas com prognóstico ominoso¹⁰. Corroborando, compreende-se que a infecção por COVID-19 é uma doença heterogênea, podendo apresentar, ou não, sintomas, observando que as complicações imunes como, por exemplo, a linfo-histiocitose

hemofagocítica secundária (sHLH), podem ocorrer em alguns pacientes, cuja complicação é um processo hiperinflamatório agudo obtendo como características a “citopenia, tempestade de citocinas e hiperferritinemia”¹¹.

Ademais, as evidências realizam a sugestão de que pacientes apresentando COVID-19 grave podem ter uma condição hiperinflamatória denominada de tempestade de citocinas, visto que a descrição de citocinas nos pacientes se assemelha com o observado na sHLH apresentando níveis aumentados de “interleucina (IL) 2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa”¹². Com isso, em se tratando de tratamento, o ideal, nesses pacientes com sHLH, é indicar corticosteroides.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar um caso de Síndrome Hemofagocítica em paciente com diagnóstico de COVID-19.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar e discutir a evolução clínica do caso;
- Comparar os dados do caso com os da literatura.

3 JUSTIFICATIVA

A realização deste estudo foi motivada devido a existência de pouco conhecimento sobre a Síndrome Hemofagocítica associada à COVID-19. Nesse sentido, é importante frisar o esclarecimento à equipe multiprofissional a respeito das características clínicas e do curso da doença, a fim de ampliar o conhecimento geral dos profissionais da área da saúde que lidam com esses pacientes, assim como otimizar a mobilização de recursos em seu diagnóstico e tratamento. Diante disso, este estudo irá contribuir na divulgação desta síndrome, elevando o índice de suspeição e possível identificação da mesma em casos subdiagnosticados, trazendo melhores desfechos aos pacientes, por aumento de índices de tratamento precoce.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, com realização de coleta de dados por revisão de prontuário.

4.2 AMOSTRA

A amostra foi por conveniência e fez parte dela um paciente do sexo masculino com 60 anos de idade. O critério de inclusão foi possuir o diagnóstico de Síndrome Hemofagocítica após diagnóstico de COVID-19 comprovado por exames e por avaliação clínica, registrada em prontuário. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM).

4.3 COLETA DE DADOS

Foi realizada através de acompanhamento da internação do paciente e de seu prontuário. Concomitantemente à revisão de prontuário, procedeu-se revisão bibliográfica do tema, pesquisando nas plataformas *Scientific Electronic Library Online* (*Scielo*), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*Lilacs*) e Google Acadêmico, com os termos síndrome hemofagocítica, COVID-19 e inflamação extrema, além de associar aos descritores Brasil ou *Brazil*.

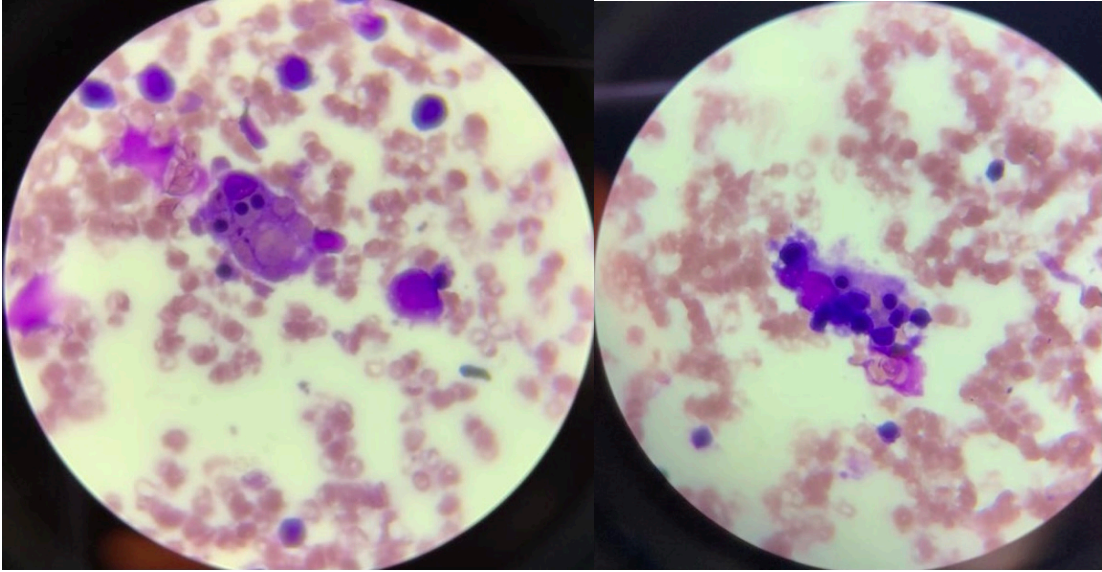
5 RELATO DE CASO

O.R.S, 60 anos, residente em Ibatiba-ES, portador de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tipo M4, hipertrofia heterogênea de próstata, sem outras comorbidades relatadas, não tabagista e não etilista, internado no HUCAM para tratamento de recidiva da LMA – identificada durante acompanhamento ambulatorial ao se verificar a presença de 40% de mieloblastos em mielograma, após suspeita levantada por neutropenia e plaquetopenia. Apresentava-se estável hemodinamicamente, eupneico, com nível neurológico preservado e sem queixas. Foi submetido a tratamento quimioterápico com esquema FLAG.

Durante internamento, iniciou febre que se manteve persistente, associado a tosse e alteração radiológica pulmonar. Diante epidemiologia de contato com caso confirmado de COVID19, foi realizado triagem através de swab nasofaringe/RT-PCR do mesmo, com resultado positivo. Também, foi diagnosticado com Aspergilose invasiva através de dosagem de galactomanana.

O paciente evoluiu com piora da função pulmonar e da leuco/neutropenia, sendo encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde foi submetido a intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Manteve evolução ruim, com piora clínica e elevação de marcadores inflamatórios, e, por suspeita de tempestade inflamatória, foi coletado material de medula óssea e feito mielograma, o qual evidenciou *“MO hipercelular, sem sinais de recidiva de leucemia, com várias figuras de hematofagocitose, provavelmente secundárias à resposta inflamatória sistêmica no contexto de quadro infeccioso grave.”*, segundo laudo oficial.

Figuras 1 e 2 – Lâminas histológicas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Diante dos achados laboratoriais e clínicos foi iniciado pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 3 dias. Após, iniciou melhora progressiva, sendo possível extubação 8 dias após o início da pulsoterapia e alta da UTI após 12 dias. O paciente manteve acompanhamento em enfermaria e após 32 dias de internamento, recebeu alta hospitalar.

6 DISCUSSÃO

A SHF, também conhecida como linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), é uma síndrome hiperinflamatória, resultante de resposta imune elevada, descontrolada e ineficiente, causada por excessiva estimulação linfo-macrofagocitária¹³. Foi descrita primeiramente por Scott et al. em 1939, sendo caracterizada por citopenias, hiperferritinemia e produção elevadas de citocinas inflamatórias – interferon gama (IFN γ), fator de necrose tumoral (TNF α); interleucinas IL-6, IL-10, e IL-12¹⁴.

Pode ocorrer de forma primária, devido alterações genéticas inerentes ao indivíduo ou de forma secundária, devido uma série de eventos que impedem a homeostase imunológica, como a presença de infecção (em especial, segundo novas evidências, COVID-19), neoplasias e imunodeficiência¹⁴.

O mecanismo subjacente à infecção é resultado da persistência e da amplificação da resposta imune, o qual possui relação com os receptores *toll-like* (TLR), que são receptores não específicos do antígeno na superfície das células NK, ativados por componentes dos agentes infecciosos, e à falha em realizar o controle dessa resposta imune, trazendo como consequência um estado hiperinflamatório, onde citocinas pró-inflamatórias são liberadas pelas células imunes ativadas, culminando em um elevado nível de ativação de macrófagos e, como consequência, leva à hemofagocitose e apoptose das células-alvo¹⁴, ao dano de tecido e à falência de órgãos acometidos^{13,15,16,17}.

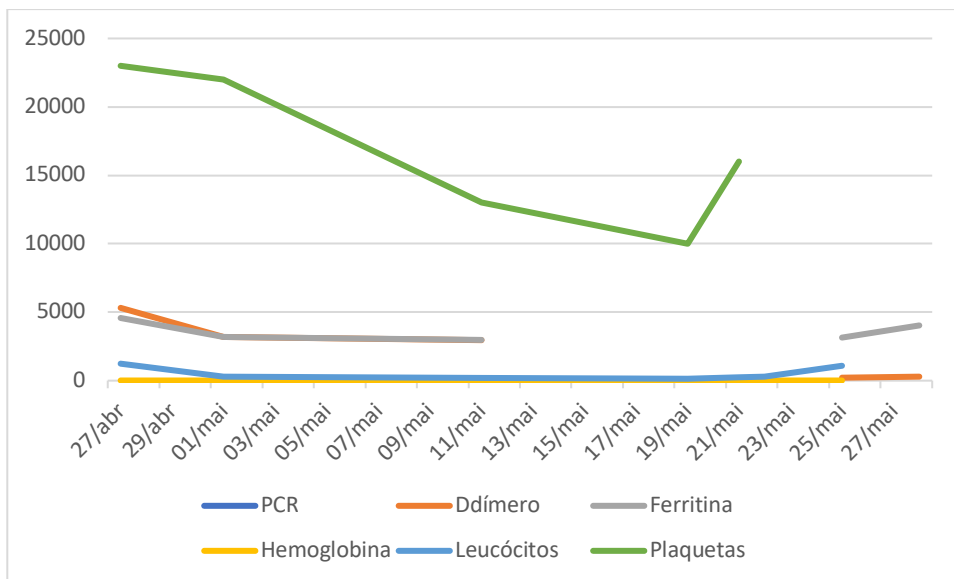
Outrossim, Balci *et al.*¹⁰ acrescenta como característica da SHF os macrófagos ativados nos órgãos hematopoiéticos, relacionando com doenças infecciosas, o qual há o aumento do risco de infecções oportunistas.

Apresenta-se como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), cujo sinais e sintomas, conforme descrito por Al-Samkari e Berliner¹⁸ são:

“Febre, organomegalia (incluindo linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia), lesão hepática, coagulopatia consumptiva, hipertrigliceridemia, citopenias, disfunção neurológica, anormalidades dermatológicas e elevações dos reagentes de fase aguda (notavelmente ferritina sérica)”¹⁸.

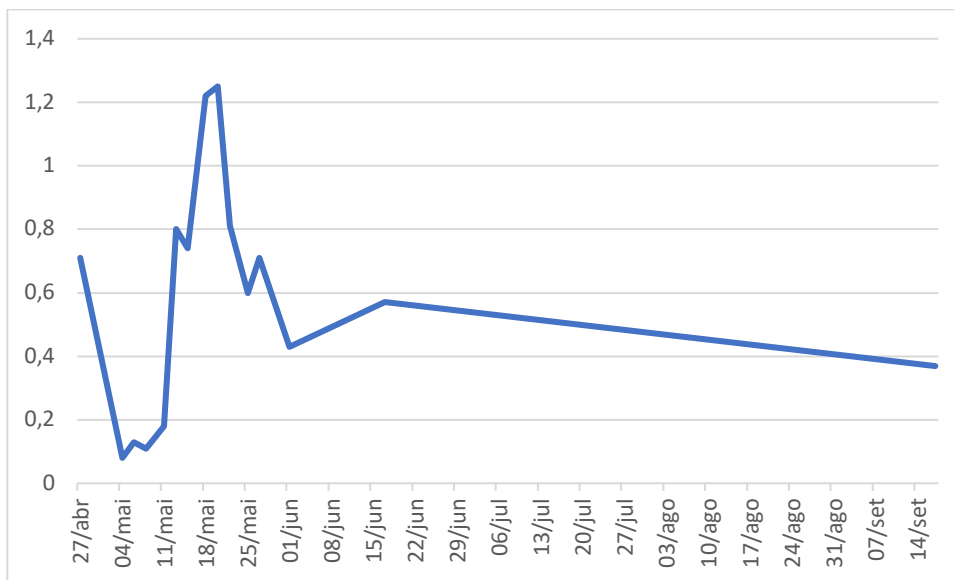
Outros autores reforçam a presença de febre persistente, insuficiência hepática, coagulopatia, pancitopenia, alterações de marcadores inflamatórios (principalmente a hiperferritinemia), disfunção neurológica, etc^{14,19,20}.

Gráfico 1 – Exames laboratoriais do paciente



Fonte: Elaborado pelo autor.

Gráfico 2 – Galactomanana



Fonte: Elaborado pelo autor.

No que tange ao diagnóstico, por afetar diversos tecidos e órgãos, os sintomas são extremamente variados, não havendo teste laboratorial ou sinais clínicos patognomônicos. Para tal, é feito basicamente por critérios clínicos e laboratoriais. Uma ferramenta diagnóstica largamente difundida é o escore HScore, que engloba

nove variáveis: três clínicas (febre alta, organomegalia, imunossupressão), cinco laboratoriais (triglicerídeos, ferritina, transaminases, fibrinogênio e citopenias), e uma citológica (achado de hemofagocitose na medula óssea)^{14,21,22}.

Figura 3 – Escore HScore.

HSCORE	
Parâmetros	Pontuação
Imunossupressão conhecida (VIH + ou terapêutica imunossupressora crônica)	18
Temperatura (°C)	
< 38,4	0
38,4-39,4	33
≥ 39,5	49
Organomegalias	
Nenhuma	0
Hepatomegalia ou esplenomegalia	23
Hepatomegalia e esplenomegalia	38
Citopenias (Hb < 9,2g/dL; Leucócitos < 5000/uL plaquetas < 110 000/uL)	
1 linhagem	0
2 linhagens	24
3 linhagens	34
Ferritina ug/L	
< 2000	0
2000-6000	35
> 6000	59
Triglicéridos (mg/dL)	
> 2,5	0
≤ 2,5	30
AST/ (UI/L)	
< 30	0
≥ 30	19
Aspectos de hemofagocitose de medula óssea	35

Fonte: HMDCC – Hospital Metropolitano Dr. Célio de Castro, 2020.

Tabela 1 - Probabilidade de síndrome hemofagocítica de acordo com o Hscore

HScore	Probabilidade de síndrome hemofagocítica, %
90	<1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16

HScore	Probabilidade de síndrome hemofagocítica, %
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	>99

Fonte: Adaptado de Fardet (2014).

Este escore é validado para estimar o risco de um paciente desenvolver SHF e apontar seu diagnóstico, apresentando alta especificidade e sensibilidade (86% e 93%, respectivamente) e boa acurácia (>90%) se o valor for maior que 169, conforme evidenciado por Fardet²¹. No caso do paciente exposto, seu escore foi de 182, trazendo uma porcentagem de pelo menos 80% de probabilidade do diagnóstico de SHF.

Corroborando com os achados da literatura, o paciente do estudo apresentou MO hiper celular, com várias figuras de hemofagocitose. Entretanto, este não é um sinal *sine qua non* e nem exclusivo da SHF. François e colaboradores²³ demonstrou que 64% dos seus pacientes sépticos incluídos no seu estudo sépticos também apresentaram hemofagocitose. Isto é válido também para outras doenças críticas, de forma mais ou menos incidente^{21,24,25}.

Segundo a literatura, há casos descritos de pacientes com neoplasias malignas que desenvolveram SHF, que por características próprias apresentam manifestações clínicas semelhantes, a pontuar febre e aumento dos marcadores inflamatórios, falência hepática aguda e coagulopatia. Também, casos de infecção por fungos foram descritos em 13% dos pacientes, conforme evidenciado pela literatura^{19,23}.

O paciente em questão apresentou-se no serviço de forma eletiva, para terapia de resgate devido recidiva da LMA, neoplasia de base que o acompanhava. Não

apresentava queixas, vindo estas a surgirem dias após o internamento. Foi então diagnosticado com COVID-19 e afastadas outras hipóteses diagnósticas, até então. Sua evolução aconteceu de forma desfavorável, vindo a ser suspeitado e confirmado tratar-se de um caso de síndrome hemofagocítica, segundo critérios clínicos, laboratoriais e citológicos.

Como fatores confundidores e possíveis gatilhos da tempestade inflamatória, era portador de LMA, conforme já exposto, e teve diagnóstico de Aspergilose invasiva após 17 dias, confirmado por dosagem seriada de galactomanana, podendo ser resultado do nadir da imunossupressão pela quimioterapia ou pela corticoterapia dirigida para a COVID-19 ou pela imunossupressão secundária à SHF ainda incipiente. Entretanto, seguindo a linha do tempo do quadro clínico, é plausível afirmar que a SHF foi secundária à infecção pelo SARS-COV-2, já que anteriormente a este não havia sintomas ou descompensações (que podiam ser atribuídas à neoplasia), os marcadores inflamatórios e sinais e sintomas iniciaram-se anteriormente a elevação da galactomanana e o paciente já havia recebido o protocolo FLAG.

Desta forma, por a SHF possuir um diagnóstico desafiador, por assemelhar-se a outras condições, o fator desencadeador dela neste paciente não pode ser definitivamente identificado, apenas suposto com o auxílio da história clínica¹⁹.

O tratamento para esses pacientes possui como finalidade reduzir a modulação da resposta imunológica com terapias que sustentem a hipercitonemia e a hiperatividade do sistema imune^{20,25}.

Neste caso, no paciente deste estudo, foi instituído pulsoterapia com 1g metilprednisolona por três dias. Os glicocorticoides são geralmente incluídos no arsenal terapêutico inicial por agirem na cascata inflamatória. Demonstram, segundo estudo de Ramos-Casals²⁶, efetividade em 50% dos casos e, conforme Callejas Rubio²⁷, a redução da mortalidade a um custo menor que demais terapias específicas.

Não menos importante, o suporte às disfunções orgânicas deve ser instituído, assim como a resolução do agente ocasionador, para remoção do estímulo – como neste caso, o infeccioso.

Diferentes agentes terapêuticos vêm sendo testados em casos de SHF associado ao COVID-19. À época do caso, não havia terapia dirigida indicada para qualquer espectro da doença além da Dexametasona, em pacientes com necessidade de suplementação de O₂^{28,29}. Recentemente, de acordo com dois grandes estudos^{29,30}, para pacientes que apresentem piora clínica devido necessidade de

aumento do fluxo de O₂ ou VNI ou AVM a despeito do uso da dexametasona, o Tocilizumabe, um antagonista de receptores de interleucina-6, surgiu como uma possibilidade a ser incluído na terapêutica, já que estes estudos evidenciaram benefício com a redução de morte pelo uso da medicação. Entretanto, a indicação formal ainda carece que mais estudos e comprovações³¹.

7 CONCLUSÃO

A realização deste estudo revelou que a SHF pode ser desencadeada através de doenças adquiridas, como as infecções, o qual o profissional da área da saúde deverá suspeitar dessa síndrome caso o paciente venha a apresentar febre persistente sem explicação, citopenia e comprometimento de múltiplos órgãos.

Salienta-se a importância de realizar mais estudos que abordem sobre a síndrome hemofagocítica concomitante ao diagnóstico de COVID-19, pois houve dificuldades em encontrar referências relacionadas a este tema. Além disso, é importante aumentar a compreensão do problema abordado e, consecutivamente, pensar em uma melhor intervenção proporcionando melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [periódicos na internet]. 2020 Jan [acesso em 10 jan 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report - 61. [periódicos na internet]. 2020 Jan [acesso em 15 jan 2020]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200321-sitrep-61-covid-19.pdf?sfvrsn=6aa18912_
4. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448.
5. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-469.
6. Brito SBP, Braga IO, Moraes MM, Cunha CC, Leão SC, Takenami I. Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2020;56.
7. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson B.N. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine.* 2020;382(16), 1564-1567.
8. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2016;20(1):329.
9. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;478.

10. Balcı YI, Özgürler Akpınar F, Polat A, Kenar F, Tesi B, Greenwood T, et al. A Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Case with Newly Defined UNC13D (c.175G>C; p.Ala59Pro) Mutation and a Rare Complication. *Turk J Haematol.* 2015;32(4):355-358.
11. Lima JS, Ribeiro L, Bana EG, Johann AAK, Wan-Dall BSL, Nocera VB et al. Síndrome Hemofagocítica em coronavírus 19: experiencia de um centro de Curitiba-PR. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2020;42,557.
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
13. Roldão MAO. Linfocitose hemofagocítica primária e secundária: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento (Doctoral dissertation). [periódicos na internet]. 2017 Jan [acesso em 30 jan 2020]. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/32614/1/MarisaAORoldao.pdf>
14. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatology International.* 2020;1-12.
15. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474.
16. Faguer S, Del Bello A, Abravanel F, Nicolau-Travers ML, Kamar N. Tocilizumab for hemophagocytic syndrome in a kidney transplant recipient with COVID-19. *Annals of Internal Medicine.* 2020;173(6):501-503.
17. Lima R, Cortinhas Filho C, Ferreira Filho CM, Vaisman M, Cossenza A, Rebello CP et al. Hemophagocytic syndrome and COVID-19. *Respiratory Medicine Case Reports.* 2020;31:101162.
18. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease.* 2018;13:27-49.
19. Campo M, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology/Oncology Clinics.* 2015;29(5):915-925.
20. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics International.* 2016;58(9):817-825.
21. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis e Rheumatology.* 2014;66(9):2613-2620.

22. Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A, Yambayev I, Vadlamudi C, Zhao Q. et al. SARS-CoV-2 Infection–Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Autopsy Series With Clinical and Laboratory Correlation. *American journal of clinical pathology*. 2020;154(4):466-474. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood reviews*. 2014;28(4):135-142.
23. François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med*. 1997;103:114–20.
24. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis. *Critical care medicine*. 2004;32(6):1316-1321.
25. Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management. *Journal of intensive care medicine*. 2015;30(7):401-412.
26. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516.
27. Rubio JLC, Del Castillo JDDL, de la Hera Fernández J, Arrabal EG, Ruiz MC, Centeno NO. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020;155(4):159-161.
28. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(13):1307-1316.
29. Wootton, D. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704.
30. REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021.
31. Statement on Tocilizumab. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on the Use of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19. National Institutes of Health. [periódicos na internet]. 2021Mar [acesso em 25 mar 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>