

LUCAS TRINDADE CANTÚ RIBEIRO

**Heparina e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave: estudo
clínico randomizado (HEPMAB trial)**



São Paulo

2024

LUCAS TRINDADE CANTÚ RIBEIRO

**Heparina e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave: estudo
clínico randomizado (HEPMAB trial)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Lucas Trindade Cantú

Heparina e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave
: estudo clínico randomizado (HEPMAB trial) / Lucas Trindade
Cantú Ribeiro; Ludhmila Abrahão Hajjar, orientador. -- São
Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.COVID-19 2.Tocilizumabe 3.Heparina 4.Anticoagulação
5.Forma grave I.Hajjar, Ludhmila Abrahão, orient. II.Título

USP/FM/DBD-390/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Ribeiro LTC. Heparina e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave: estudo clínico randomizado (HEPMAB trial) [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, André e Francelina, cujos ensinamentos sobre valores familiares, ética de trabalho, nobreza do esforço e firmeza na busca dos sonhos forjaram os alicerces da minha jornada.

Ao meu irmão mais velho e eterno Andrézinho, que foi meu companheiro de vida e de lutas, do qual a luz transcende o tempo. Sua memória me inspira a seguir em frente.

Ao meu amado irmão mais novo, Tadeu, cujo espírito resiliente e persistência inabalável transcendem as adversidades que compartilhamos juntos. Sua existência não apenas ilumina meus dias com uma alegria inigualável, mas também personifica a força da vida.

Ao meu extraordinário sobrinho, Lucas, cuja presença irradia uma felicidade que vai além das palavras. Seu carinho e alegria são a essência deslumbrante que torna a vida singular, preenchendo-a com amor e com a bênção mais preciosa.

Aos meus amados avós, tios e primos, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e me encorajando ao longo de todo o trajeto.

E, de modo especial, presto uma homenagem à memória de minha adorada mãe, Francelina, que partiu em janeiro de 2021, vítima da COVID-19. Sua ausência é uma dor profunda. Contudo, seu legado de vida e de amor persistirá como uma chama inextinguível, guiando os passos que percorrerei.

AGRADECIMENTOS

À minha ilustre orientadora, Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, expresso minha profunda gratidão pela direção dedicada e sabiamente conduzida. Seu empenho único à medicina e à pesquisa não apenas orientou meu caminho acadêmico, mas também se tornou uma fonte inspiradora constante para o meu crescimento e aprendizado. Obrigado por sua notável liderança e pela incansável busca pela saúde e bem-estar de nossa sociedade.

Ao Professor Doutor Roberto Kalil Filho, por seu apoio e incentivo dedicados à minha formação como médico e cardiologista.

À Professora Doutora Eloísa Bonfá pela liderança excepcional e pela dedicação incansável à frente do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo durante a pandemia do COVID-19.

Aos Professores Giovani Landoni e Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda por suas colaborações na realização deste estudo.

A todo o grupo de colaboradores do Hospital das Clínicas e Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A todos os pesquisadores e centros que auxiliaram e trabalharam para o sucesso do projeto.

Aos meus brilhantes colegas do dia a dia Vinicius Quintão, Stephanie Rizk, Isabela Bispo, Fernanda Andrade, Edielle Melo, Nestor Cordeiro, Thalita Gonzalez, Laísse Reis, Valmir Costa e Theuran Machado, fundamentais em todas as etapas do estudo.

À Julia Tizue Fukushima por sua amizade, dedicação constante e inestimável contribuição na condução deste estudo e na realização da análise estatística.

À incansável equipe da *Academic Research Organization* do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, lideradas por Renata do Val, Alexandra Vieira e Natassja Huemer, cujas participações em todas as etapas da pesquisa foram essenciais.

A todos os meus amigos e mentores de toda a minha vida, expresso minha profunda gratidão, cujo apoio incondicional, orientação valiosa e amizade constante têm sido fundamentais. Sou imensamente grato e cheio de sorte por contar com suas influências inspiradoras e valiosas.

Aos meus professores quero expressar minha sincera gratidão pois desempenharam papéis essenciais em meu caráter, desde o ensino fundamental em São Paulo até o ensino médio em Cabo Frio-RJ, passando pela faculdade de medicina na Universidade Metropolitana de Santos, e culminando nas residências de clínica médica no Hospital Santa Marcelina e de cardiologia no Hospital Sírio-Libanês. Agradeço pela dedicação, conhecimento e inspiração, que moldaram significativamente minha trajetória acadêmica e profissional.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento do estudo.

Ao Instituto do Coração e ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, instituições imponentes, comprometidas com o ensino, pesquisa e assistência que desempenham um papel fundamental na moldagem da formação humana, profissional e ética essenciais para a prática médica.

Aos pacientes, os corações de nossa missão.

“Não se queixe, não se explique, não se desculpe. Aja ou saia. Faça ou vá embora”.

Benjamin Disraeli

RESUMO

Ribeiro LTC. Heparina e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave: estudo clínico randomizado (HEPMAB trial) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: a forma grave de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (COVID-19) é caracterizada por intensa resposta inflamatória e trombogênese. Os benefícios da associação do bloqueio do receptor da interleucina 6 (tocilizumabe) e de anticoagulação (AC) com heparina em dose terapêutica são incertos. O objetivo do estudo foi avaliar se a heparina e o tocilizumabe resultam em melhora clínica dos pacientes com COVID-19 grave. **Métodos:** trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto, envolvendo pacientes brasileiros com infecção grave por COVID-19. Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1:1:1 para receber AC terapêutica ou AC profilática com heparina não-fracionada, associada ou não a dose única intravenosa de tocilizumabe. Os participantes do estudo foram alocados em um dos quatro braços distintos: 1) AC terapêutica; 2) AC profilática; 3) AC terapêutica com uma dose intravenosa única de tocilizumabe; e 4) AC profilática com uma dose intravenosa única de tocilizumabe. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com melhora clínica em 30 dias após randomização, definido por alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos em relação ao basal na escala ordinal modificada de 7 pontos recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). **Resultados:** foram randomizados 308 pacientes. Os pacientes do grupo AC terapêutica apresentaram maior proporção de pacientes com melhora clínica no dia 30. No grupo AC terapêutica, 64 de 75 pacientes (85%) receberam alta hospitalar ou apresentaram redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal, em comparação com 51 de 80 pacientes (64%) no grupo AC profilática [razão de chances, 3,31; intervalo de confiança de 95%, 1,51-7,26; P=0,003]. Além disso, 53 de 79 pacientes (67%) no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 49 de 74 pacientes (66%) no grupo AC profilática mais tocilizumabe apresentaram melhora clínica, com razões de chances de 1.16 (IC 95%, 0,60-2,23; P=0,66) e 1.12 (IC 95%, 0,57-2,16; P=0,57), respectivamente, quando comparados ao grupo de AC profilática. Sangramento significativo foi mais comum nos pacientes do grupo AC terapêutica (6,7%) e no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe (5%), em comparação aos grupos AC profilática (1,3%) e AC profilática mais tocilizumabe (0%) [P=0,029]. Eventos adversos ocorreram em 16% dos pacientes no grupo AC terapêutica, 18,8% no grupo AC profilática, 22,8% no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 28,4% no grupo AC profilática mais tocilizumabe [P=0,277]. A mortalidade por todas as causas no dia 30 foi significativamente menor no grupo AC terapêutica (9%) em comparação ao grupo AC profilática (29%) [razão de chances, 0,26; IC 95%, 0,1-0,64; P=0,003], ao grupo AC terapêutica mais tocilizumabe (22%) [razão de chances, 0,68; IC 95%, 0,33-1,4; P=0,295] e ao grupo AC profilática mais tocilizumabe (26%) [razão de chances, 0,86; IC 95%, 0,42-1,74; P=0,669], com

P=0,02 para a comparação entre os grupos. **Conclusões:** neste ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes brasileiros com a forma grave de COVID-19, a anticoagulação com heparina terapêutica resultou em melhora clínica em 30 dias de seguimento. Apesar do aumento da ocorrência de sangramento associado à AC terapêutica, a mortalidade foi menor. O tocilizumabe não apresentou benefícios adicionais à heparina em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. Tocilizumabe. Heparina. Anticoagulação. Forma grave.

ABSTRACT

Ribeiro LTC. Effect of heparin and tocilizumab in patients with severe COVID-19: the HEPMAB randomized clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introduction: Severe forms of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (COVID-19) are characterized by intense inflammatory response and thrombogenesis. The benefits of combining interleukin-6 receptor blockade (tocilizumab) and therapeutic dose heparin anticoagulation (AC) are uncertain. The objective of this study was to evaluate whether heparin and tocilizumab result in clinical improvement in patients with severe COVID-19. **Methods:** This is a randomized, multicenter, open-label clinical trial involving Brazilian patients with severe COVID-19 infection. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive therapeutic AC or prophylactic AC with unfractionated heparin, with or without a single intravenous dose of tocilizumab. Study participants were allocated into one of four distinct arms: 1) Therapeutic AC; 2) Prophylactic AC; 3) Therapeutic AC with a single intravenous dose of tocilizumab; and 4) Prophylactic AC with a single intravenous dose of tocilizumab. The primary outcome was the proportion of patients with clinical improvement after 30 days of randomization, defined by hospital discharge or a reduction of at least 2 points from baseline on the WHO (World Health Organization) recommended 7-point ordinal scale. **Results:** A total of 308 patients were randomized. Patients in the therapeutic AC group had a higher proportion of clinical improvement on day 30. Sixty-four out of 75 patients (85%) in therapeutic AC group achieved hospital discharge or at least a 2-point reduction on the ordinal scale, compared to 51 out of 80 patients (64%) in prophylactic AC group [odds ratio, 3.31; 95% confidence interval, 1.51-7.26; P=0.003]. Additionally, 53 out of 79 patients (67%) in therapeutic AC plus tocilizumab group and 49 out of 74 patients (66%) in prophylactic AC plus tocilizumab group showed clinical improvement, with odds ratio of 1.16 (95% CI, 0.60-2.23; P=0.66) and 1.12 (95% CI, 0.57-2.16; P=0.57), respectively, compared to prophylactic AC group. Significant bleeding was more common in patients in therapeutic AC group (6.7%) and therapeutic AC plus tocilizumab group (5%), compared to prophylactic AC (1.3%) and prophylactic AC plus tocilizumab groups (0%) [P=0.029]. Adverse events occurred in 16% of patients in therapeutic AC group, 18.8% in prophylactic AC group, 22.8% in therapeutic AC plus tocilizumab group, and 28.4% in prophylactic AC plus tocilizumab group [P=0.277]. All-cause mortality on day 30 was significantly lower in therapeutic AC group (9%) compared to prophylactic AC group (29%) [odds ratio, 0.26; 95% CI, 0.1-0.64; P=0.003], therapeutic AC plus tocilizumab group (22%) [odds ratio, 0.68; 95% CI, 0.33-1.4; P=0.295], and prophylactic AC plus tocilizumab group (26%) [odds ratio, 0.86; 95% CI, 0.42-1.74; P=0.669], with P=0.02 for the overall comparison between groups. **Conclusions:** In this randomized clinical trial involving Brazilian patients with severe COVID-19, therapeutic dose heparin anticoagulation resulted in clinical improvement at 30 days of follow-up. Despite the

increased occurrence of bleeding associated with therapeutic AC, the mortality rate was lower. Tocilizumab did not provide additional benefits to heparin in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19. Tocilizumab. Heparin. Anticoagulation. Severe form.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	- Graus Celsius
AC	- Anticoagulação
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALT	- Alanina aminotransferase
ARO	- <i>Academic Research Organization</i>
AST	- Aspartato aminotransferase
Bat	- Batimentos
BMJ	- <i>British Medical Journal</i>
BRA	- Bloqueadores de receptores da angiotensina
CAR	- <i>Chimeric antigen receptor</i>
CCL2	- Ligante 2 de Quimiocina com Motivo C-C
CEP	- Comitê de ética em pesquisa
CIMS	- Comitê externo independente de acompanhamento de segurança
CIVD	- Coagulação intravascular disseminada
CK-MB	- Creatina quinase MB
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONEP	- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	- <i>Coronavirus disease-19</i>
CPK	- Creatina fosfoquinase
cTnl	- Troponina I
DF	- Distrito federal
DHL	- Desidrogenase láctica
DP	- Desvio padrão
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
EA	- Evento adverso
ECA2	- Enzima de conversão da angiotensina 2
ECMO	- Oxigenação por membrana extracorpórea (<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>)
EUA	- Estados Unidos da América
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
FVW	- Fator de Von Willebrand
H1N1	- Hemaglutinina 1, Neuraminidase 1
HBPM	- Heparina de baixo peso molecular
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HEPMAB	- Heparina e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave: estudo clínico randomizado
HNF	- Heparina não-fracionada
IC	- Intervalo de confiança
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

ICFEp	-	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	-	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICM	-	<i>Intensive Care Medicine</i>
IECA	-	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IFN-g	-	<i>Interferon-g</i>
IIQ	-	Intervalo interquartil
IL	-	Interleucina
IMC	-	Índice de massa corporal
InCor	-	Instituto do Coração
IRA	-	Insuficiência renal aguda
JACC	-	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>
JAKs	-	Janus quinases (<i>Janus kinase</i>)
JAMA	-	<i>Journal of the American Medical Association</i>
LRA	-	Lesão renal aguda
MERS	-	<i>Middle East respiratory syndrome</i>
MG	-	Minas Gerais
Min	-	Minutos
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
mRNA	-	Ácido ribonucleico mensageiro
NEJM	-	<i>The New England Journal of Medicine</i>
NT-proBNP	-	N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B
OCT	-	Tomografia de coerência óptica
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
P	-	Valor de significância
PAO ₂	-	Pressão parcial de oxigênio no plasma arterial
PARs	-	Receptores ativados por protease (<i>protease-activated receptors</i>)
PCR	-	Proteína C-reativa
PE	-	Pernambuco
PEEP	-	Pressão expiratória final positiva
RNA	-	Ácido ribonucleico (<i>Ribonucleic acid</i>)
RNI	-	Razão Normalizada Internacional
RT-PCR	-	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (<i>Real-time reverse transcription–polymerase chain reaction</i>)
S	-	Spike
SARS	-	<i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV	-	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	-	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2</i>
SE	-	Sergipe
SOFA	-	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SP	-	São Paulo
SRAG	-	Síndrome respiratória aguda grave
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV	-	Tromboembolismo venoso
TIH	-	Trombocitopenia induzida por heparina

TLR4	-	Receptores Toll-like 4 (<i>Toll-like receptor 4</i>)
TMPRSS2	-	Enzima protease serina transmembranar 2
TNF- α	-	Fator de necrose tumoral- α (<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>)
TP	-	Tempo de protrombina
TTPa	-	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TVP	-	Trombose venosa profunda
UTI	-	Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Impacto microscópico vascular e alveolar da COVID-19	22
Figura 2 - Estrutura molecular do SARS-CoV-2	29
Figura 3 - Fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2	32
Figura 4 - Coagulação e inflamação na COVID-19	33
Figura 5 - Centros participantes do HEPMAB trial.....	46
Figura 6 - Grupos e intervenção	47
Figura 7 - Desenho e avaliações do estudo	57
Figura 8 - Diagrama do estudo	64
Figura 9 - Análise de subgrupos.....	78
Figura 10 - Distribuição evolutiva do escore dos pacientes.....	80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos sobre anticoagulação na COVID-19	38
Quadro 2 - Estudos sobre tocilizumabe na COVID-19	41
Quadro 3 - Dose do tocilizumabe administrado de acordo com o peso do paciente.....	48
Quadro 4 - Valores de referência dos biomarcadores.....	56
Quadro 5 - Escala Ordinal Modificada de 7 pontos da Organização Mundial de Saúde.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos pacientes	67
Tabela 2 - Análises dos biomarcadores	69
Tabela 3 - Sintomas à admissão hospitalar.....	70
Tabela 4 - Sinais vitais à admissão hospitalar.....	71
Tabela 5 - Outros medicamentos utilizados durante o estudo.....	71
Tabela 6 - Desvio de protocolo relacionado à heparina	72
Tabela 7 - Desfecho primário do estudo.....	72
Tabela 8 - Desfechos secundários do estudo	74
Tabela 9 - Lista de pacientes com causas do óbito.....	75
Tabela 10 - Desfechos de segurança.....	81
Tabela 11 - Eventos adversos em 30 dias	82

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	26
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	26
3	REVISÃO DA LITERATURA	27
3.1	A INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2	28
3.2	EPIDEMIOLOGIA	31
3.3	FISIOPATOLOGIA	32
3.4	TROMBOGÊNESE.....	34
3.5	INFLAMAÇÃO	39
3.6	FENÓTIPOS DA DOENÇA.....	42
3.7	TRATAMENTO.....	43
4	MÉTODOS	45
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	46
4.2	UTILIZAÇÃO DE HEPARINA	48
4.3	UTILIZAÇÃO DO TOCILIZUMABE.....	48
4.4	MONITORAMENTO DO ESTUDO	49
4.5	PARTICIPANTES	50
4.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	50
4.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	51
4.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	52
4.9	CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS	53
4.10	PROCEDIMENTOS.....	54
4.11	RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO	57
4.12	DESFECHO PRIMÁRIO	58
4.13	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	58
4.14	DEFINIÇÕES DE DESFECHOS	59
4.14.1	Complicações cardiovasculares	59
4.14.2	Complicações renais	60
4.14.3	Complicações pulmonares	60
4.14.4	Complicações infecciosas	60
4.14.5	Sangramento	60
4.14.6	Trombocitopenia induzida por heparina	61
4.14.7	Eventos adversos	61
4.15	CÁLCULO AMOSTRAL.....	62
4.16	ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
5	RESULTADOS	63
5.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	65
5.2	DESFECHO PRIMÁRIO	72
5.3	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	73

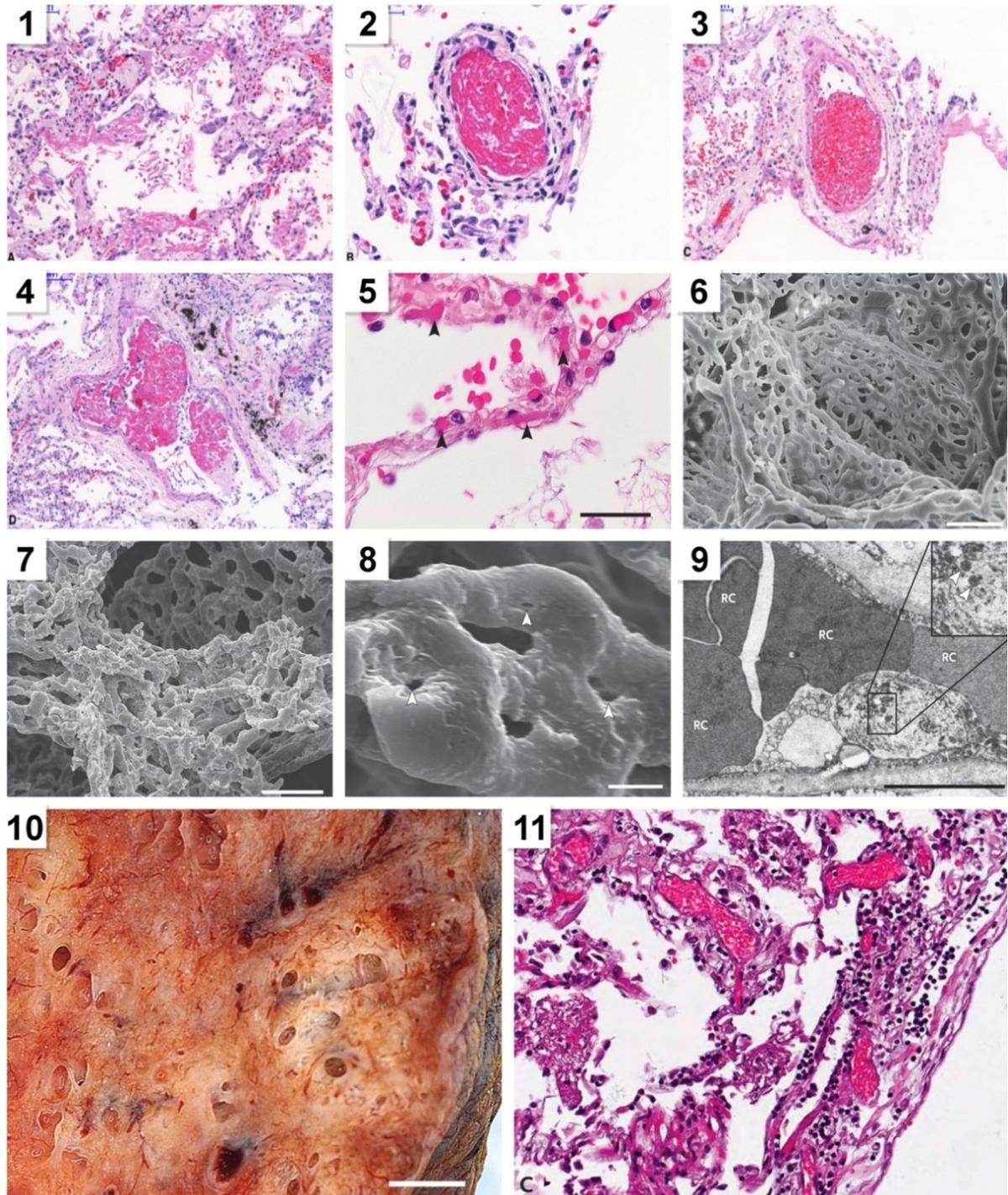
5.4	ANÁLISE DE SUBGRUPOS.....	77
5.5	SEGURANÇA.....	81
6	DISCUSSÃO	83
6.1	LIMITAÇÕES.....	89
7	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS.....	92
	ANEXOS	115

1 INTRODUÇÃO

A doença causada pela infecção do vírus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), ocasionando uma síndrome respiratória (COVID-2019), evoluiu rapidamente de um surto epidêmico na cidade de Wuhan, na China, para se tornar a maior pandemia das últimas décadas em todo o mundo, causando mais de 700.000 mortes somente no Brasil¹. Esse número reflete o elevado impacto dessa doença em um país, como o Brasil, com mais de 210 milhões de habitantes, e que apresenta graves disparidades no acesso ao sistema de saúde e vulnerabilidades sociais e econômicas que resultaram na heterogeneidade de terapias disponíveis e na escassez de leitos em unidades de terapia intensiva (UTI)². A sobrecarga dos hospitais, a falta de recursos humanos e materiais e a resposta inadequada do governo foram fatores determinantes para a alta taxa de mortalidade por COVID-19 que assolou o Brasil³.

A COVID-19 é uma doença complexa que se caracteriza por diferentes fases e múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Apresenta-se nos primeiros 3 a 5 dias com uma fase de replicação viral, seguida de uma segunda fase marcada por diferentes fenótipos da doença, a depender das variantes virais e da resposta do sistema imunológico do paciente⁴. A forma grave da COVID-19, que se manifesta principalmente com acometimento respiratório, pode envolver outros órgãos e sistemas, como cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e renal⁵⁻⁸. Nesta, há uma intensa resposta inflamatória, compreendida como alteração da resposta imune adaptativa, impulsionada por linfócitos T CD4+ e CD8+, liberação aumentada de citocinas e ativação endotelial e trombogênese⁹. A ativação de citocinas, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1) e (IL-6) e o interferon-gama (IFN-g), causa lesão pulmonar de gravidade variável e resulta em diferentes formas clínicas, podendo culminar em falência orgânica e morte.

O acometimento alveolar extenso é a principal característica da COVID-19, descrito como exsudato fibropurulento, edema e descamação de pneumócitos, e trombogênese, com endotelite e lesão microvascular, refletindo a gravidade da resposta imune e o impacto vascular da doença. A Figura 1 ilustra as alterações histopatológicas e microvasculares observadas em pulmões de pacientes que sucumbiram à COVID-19, fornecendo um panorama detalhado das lesões teciduais e dos mecanismos patogênicos subjacentes.

Figura 1 - Impacto microscópico vascular e alveolar da COVID-19

Nos segmentos 1 a 4, observam-se microtrombos fibrinosos em pequenas arteríolas pulmonares em pacientes com COVID-19 fatal, destacando o dano alveolar e a propensão à formação de trombos microvasculares, o que contribui para a disfunção respiratória severa. No segmento 5, está o septo interalveolar de um pulmão, com paredes alveolares espessadas e microtrombos fibrinosos nos capilares, acompanhados de eritrócitos extravasados e fibrina, evidenciando um estado hipercoagulável. Os segmentos 6 a 9 apresentam alterações microvasculares em pulmões de pacientes que morreram de COVID-19, onde micrografias eletrônicas revelam a perda de hierarquia dos vasos no plexo alveolar devido à angiogênese intussusceptiva, com características ultraestruturais de destruição endotelial e presença de SARS-CoV-2 nas células. Finalmente, em 10 e 11, nota-se a inflamação linfocítica no pulmão de um paciente que morreu de COVID-19, mostrando dano intersticial e infiltrado perivascular linfocítico com endotelite multifocal, evidenciada pela coloração hematoxilina-eosina.

Fonte: adaptado de Ackermann et al.¹⁰ e Dolhnikoff et al.¹¹.

Em um estudo conduzido por Hajjar et al.¹², foi evidenciado que a síndrome tromboinflamatória microvascular obstrutiva nos pulmões de pacientes com COVID-19 pode ser identificada por meio da tomografia de coerência óptica (OCT), revelando a presença de trombose microvascular que não é detectada por angiografia por tomografia computadorizada. Esses achados destacam a importância da avaliação microvascular precisa na compreensão e no tratamento das complicações trombóticas associadas à COVID-19.

A trombose venosa profunda (TVP) e a embolia de pulmão, presentes em aproximadamente 25% dos casos, resultam em prognóstico desfavorável, com maiores taxas de mortalidade e necessidade de intervenções terapêuticas complexas^{13,14}.

Antivirais, diferentes terapias anticoagulantes e fármacos imunomoduladores têm sido a base do tratamento dos pacientes com a forma grave, especialmente os corticosteroides e o remdesivir¹⁵⁻¹⁸. Suporte ventilatório com oxigenoterapia convencional, suporte ventilatório mecânico e de alto fluxo e ventilação protetora, associados ao suporte hemodinâmico, controle metabólico e controle de infecções secundárias, são imprescindíveis para o melhor desfecho dos pacientes^{18,19}.

Alguns ensaios clínicos avaliaram o potencial da heparina em dose profilática ou terapêutica na melhora de desfechos clínicos em pacientes com COVID-19 grave, mas os resultados foram controversos. Por exemplo, o estudo RAPID¹⁹ não encontrou redução significativa no desfecho primário, mas observou redução na mortalidade com o uso de heparina terapêutica em comparação com a dose profilática em pacientes moderadamente doentes. Outros estudos e uma revisão sistemática e metanálise indicaram que, embora a anticoagulação terapêutica não tenha melhorado a sobrevivência geral, ela foi associada a um risco maior de sangramento significativo²⁰⁻²².

Em contrapartida, o tocilizumabe, um fármaco anti-IL6, mostrou-se eficaz em alguns estudos em reduzir a mortalidade de pacientes com COVID-19 grave, particularmente aqueles com níveis elevados de marcadores inflamatórios. O estudo RECOVERY²³ demonstrou que o tocilizumabe reduziu a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. Uma metanálise publicada em 2021 indicou que o uso de tocilizumabe foi associado a uma redução significativa na necessidade de ventilação mecânica e na mortalidade²⁴. Além disso, outra revisão sistemática e metanálise relatou resultados semelhantes, reforçando a eficácia do tocilizumabe na melhora dos desfechos clínicos em pacientes críticos²⁵.

Considerando as altas taxas de mortalidade da forma grave da COVID-19, a fisiopatologia complexa, e a ausência de estudos clínicos randomizados sobre a associação de potenciais terapias anti-inflamatórias e antitrombóticas combinadas, impõe-se a necessidade de avaliar o impacto de terapias combinadas no prognóstico dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se o uso precoce da associação entre heparina e tocilizumabe resulta na melhora clínica dos pacientes com COVID-19 grave, definida pela alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal modificada de 7 pontos da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 30 dias após a randomização.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o efeito da heparina e do tocilizumabe nos seguintes parâmetros, em 30 dias em pacientes com a forma grave da COVID-19:

- Tempo de permanência em UTI;
- Duração da ventilação mecânica invasiva;
- Insuficiência renal aguda (IRA) pelos critérios *Acute Kidney Injury Network* (AKIN);
- Incidência de complicações cardiovasculares;
- Incidência de tromboembolismo venoso;
- Mortalidade;
- Incidência de eventos adversos (EA);
- Segurança:
 - Sangramento significativo: redução do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de ≥ 2 unidades de concentrado de hemácias;
 - Trombocitopenia induzida por heparina (TIH);
 - Eventos adversos graves associados ao tocilizumabe
- Melhora dos seguintes exames laboratoriais: gasometria arterial, pressão parcial de oxigênio (PaO_2)/fração inspirada de oxigênio (FiO_2), contagem de leucócitos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, ureia, glicose, bilirrubina total e frações, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), creatina quinase MB (CK-MB), creatina fosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL), proteína C-reativa (PCR), IL-6, dímero-D, troponina, N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP) e ferritina.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2

A pandemia da COVID-19, causada por um betacoronavírus da família *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2, eclodiu a partir da cidade chinesa de Wuhan, na província de Hubei na China central, em dezembro de 2019, e se disseminou rapidamente por todos os continentes de uma forma inédita nas últimas décadas, desde a gripe espanhola no início do século XX. Com milhões de casos confirmados e óbitos, desafiou e afetou os sistemas de saúde em todo o mundo, assim como diversos setores da sociedade, como a economia global, turismo e mercados internacionais²⁶.

Nos primeiros meses, após a declaração oficial de pandemia pela OMS em março de 2020, momento no qual o isolamento e a redução de circulação de pessoas e mercadorias foram mais rigorosos no mundo, inclusive com fechamento de fronteiras, as primeiras publicações de séries de relatos de casos de COVID-19 em território asiático foram vistas, mostrando evidências e características de uma síndrome com modelos de transmissão e patogênese diferentes, com elevada transmissibilidade e variabilidade de sintomas²⁷⁻²⁹.

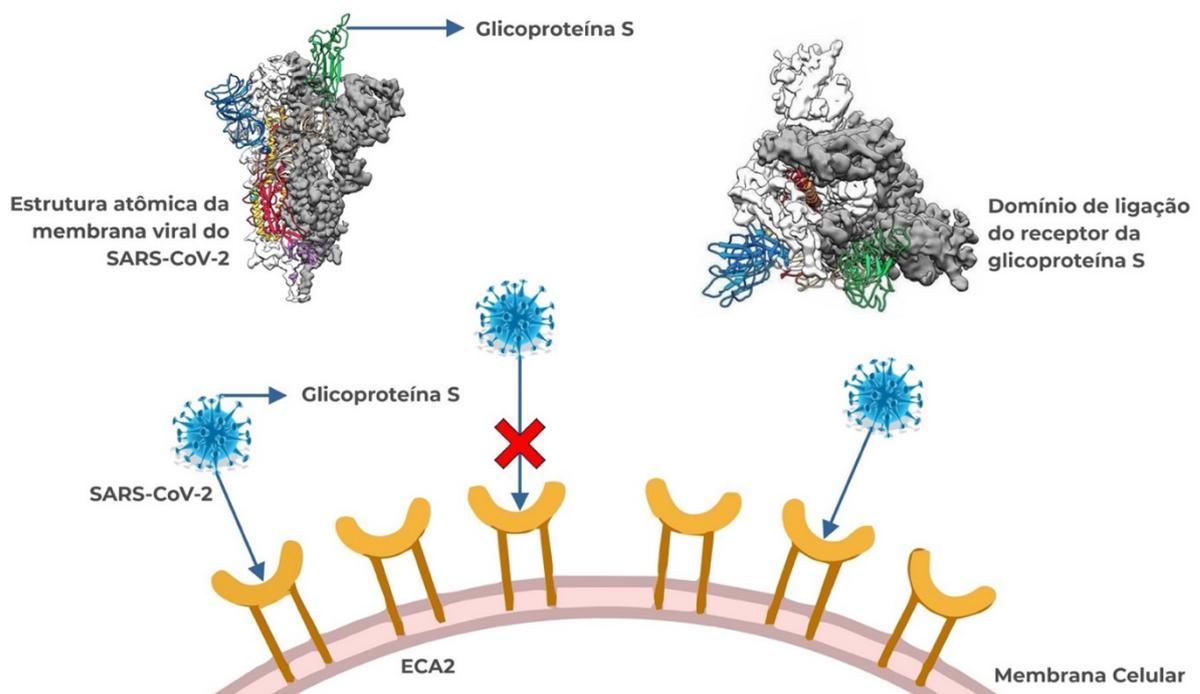
Embora mais de 4 anos tenham se passado desde o surto inicial, a COVID-19 mantém-se como uma importante questão de saúde pública global, especialmente em países de baixa renda e de difícil acesso ao sistema de saúde de qualidade³⁰. O desenvolvimento de novos tratamentos e de vacinas para a prevenção da forma doença grave foram foco de atenção prioritária de governos, instituições privadas, universidades, agências de fomento e da indústria farmacêutica. O vírus SARS-CoV-2 continua a circular e novas variantes surgem, algumas com maior transmissibilidade e escape da resposta imune induzida por vacinas ou infecções anteriores³¹.

As elevadas taxas de infectividade e de transmissibilidade humano a humano destacam-se como umas das características mais marcantes deste novo vírus respiratório. Outros surtos vivenciados pela humanidade, também por vírus da mesma família, como o surto do *severe acute respiratory syndrome* (SARS) causada pelo SARS-CoVna China em 2002 e do *Middle East respiratory syndrome* (MERS) no Oriente Médio em 2012, e de H1N1 [hemaglutinina (H) e neuraminidase (N)], subtipo do vírus *Influenza A*, que causou a gripe suína), não tiveram tamanho impacto e mortalidade, muito provavelmente por características moleculares desse novo vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, como sua elevada capacidade de

replicação em receptores específicos e sua eficiência de adaptação associada a formas de mutações e recombinações³².

A estrutura molecular do SARS-CoV-2 é crucial para a compreensão da patogênese da doença e o desenvolvimento de ferramentas de combate à pandemia. Estudos genômicos descrevendo glicoproteínas e sequências genéticas foram publicados, enfatizando o papel do domínio de ligação do receptor da glicoproteína *Spike* (S), ligando-se e iniciando o processo de fusão a receptores específicos na membrana celular, permitindo a liberação de material genético viral no citoplasma, por meio, principalmente, do tropismo viral pela enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2), presente nos mais diversos tecidos, não somente no tecido pulmonar^{33,34}. A estrutura da proteína S é um alvo importante para o desenvolvimento de vacinas e antivirais que bloqueiam a entrada do vírus nas células. A estrutura molecular do vírus está descrita na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura molecular do SARS-CoV-2



ECA2: enzima de conversão da angiotensina 2; Glicoproteína S: glicoproteína *Spike*.
 Fonte: adaptado de Wrapp et al.³³ e de Giron et al.³⁵.

A principal hipótese da origem do vírus se baseia na seleção natural do coronavírus em animais presentes no mercado de animais silvestres na cidade de origem, como morcegos e pangolins, que são espécies intermediárias em relação aos humanos, caracterizando-se como uma zoonose^{36,37}. A presença e a identificação do coronavírus nesses animais, além da presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2, associado ao grande número de casos em pessoas da oriundas da região, favorecem a hipótese, ainda sem comprovação.

Classicamente, a síndrome respiratória da COVID-19 apresenta um espectro grande e variável de manifestações clínicas. Acomete principalmente vias aéreas superiores, geralmente sob a forma leve da doença, sendo os sinais e sintomas principais tosse, dispneia e febre³⁸⁻⁴⁰. A evolução desfavorável para pneumonia viral apresenta maior prevalência em populações especiais, como nos pacientes idosos e com comorbidades cardiovasculares, pulmonares, diabetes e imunossupressão, dados estes evidenciados em diferentes regiões e etnias populacionais^{3,37,41}. O período de incubação varia de 2 a 14 dias, com a maioria dos casos apresentando sintomas entre 5 e 7 dias após a infecção inicial.

A transmissão ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias expelidas ao tossir, espirrar ou falar. A transmissão por contato com superfícies contaminadas também é possível, embora menos frequente. Protocolos de isolamento respiratório e medidas de distanciamento e isolamento social foram propostos como medidas de contenção da propagação da pandemia⁴². Apesar de eficazes na redução da transmissão do vírus e na diminuição do número de casos graves e óbitos por COVID-19, a efetividade das medidas depende da adesão da população e de sua implementação rigorosa.

A vacinação é a medida mais eficaz para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e reduzir a gravidade da doença⁴³. As vacinas e suas diversas plataformas tecnológicas disponíveis atualmente estimulam o sistema imunológico a produzir anticorpos que reconhecem e neutralizam o vírus, incluindo vacinas com vírus inativado, RNA mensageiro (mRNA) e as bivalentes⁴⁴⁻⁴⁷. O vírus tem sofrido mutações genéticas desde o início da pandemia, o que levou ao surgimento de diferentes cepas. Algumas cepas, como a Delta e a Ômicron, mostraram-se transmissíveis do que a cepa original, e podem ser mais resistentes à resposta imune induzida pelas vacinas^{48,49}.

Garantir o acesso equitativo à vacinação em todo o mundo é crucial para reduzir a disparidade entre países e proteger populações vulneráveis, reduzindo a mortalidade⁵⁰. O desenvolvimento de vacinas e de antivirais eficazes contra as novas cepas do vírus é essencial para conter a mutação viral e a possível perda de efetividade das medidas de controle existentes. A compreensão aprofundada da patogênese da doença e das características das diferentes cepas é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento e prevenção⁵¹.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Até julho de 2024, a pandemia de COVID-19 já resultou em aproximadamente 675 milhões de casos notificados oficialmente em todo o mundo, com 6,5 milhões de óbitos registrados⁵². A distribuição de casos e mortes é desigual, devido a diferentes respostas no combate à pandemia e no controle de novos casos, além de capacidades distintas na testagem e no rastreamento de contatos.

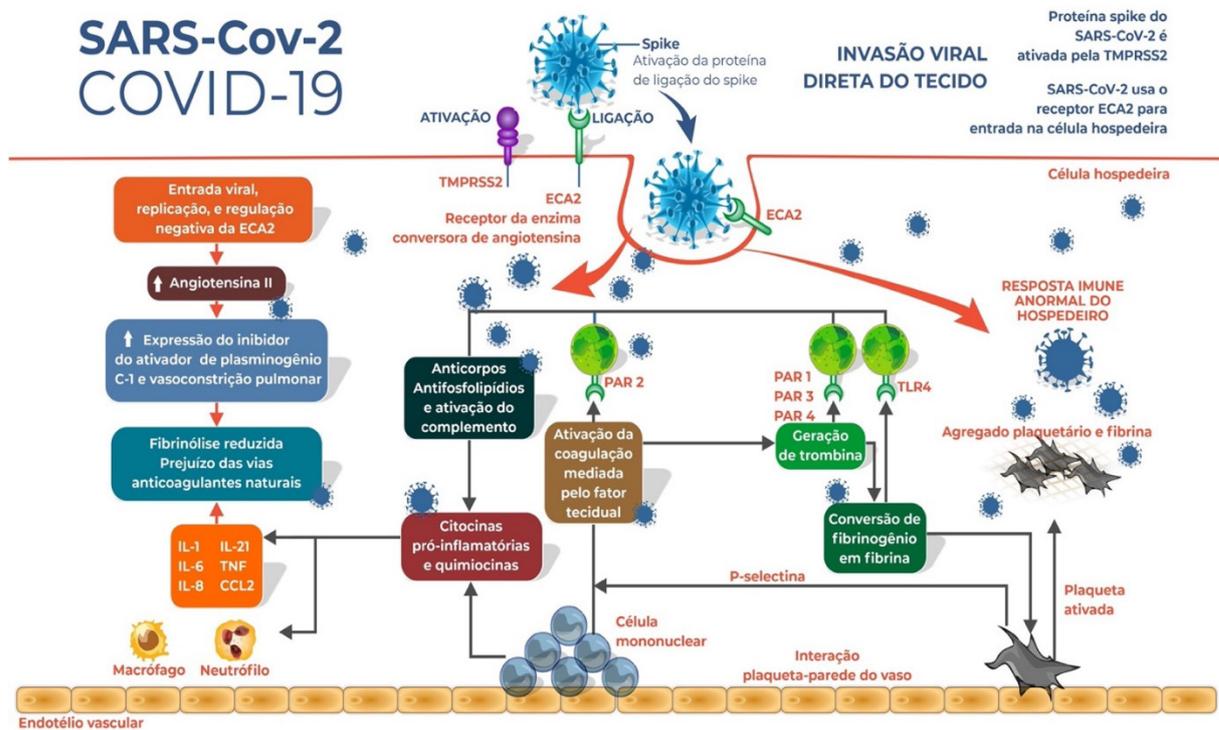
O isolamento dos casos de forma ineficaz, especialmente em países pobres com alta densidade populacional, onde o acesso à saúde é precário e o controle governamental menos rígido, também contribuiu para o descontrole no número de casos e elevação da taxa de mortalidade.

A campanha de vacinação global contra a COVID-19, iniciada no final de 2020, teve um impacto significativo na redução do número de casos e óbitos. No entanto, a distribuição desigual das vacinas e a hesitação vacinal em alguns países dificultaram o controle da pandemia⁵³. O Brasil foi duramente atingido pela pandemia, com mais de 38 milhões de casos e mais de 700 mil óbitos¹. Relatórios específicos sobre óbitos são ainda mais preocupantes, colocando o Brasil entre os piores do mundo em relação a óbitos por milhão de habitantes, atrás somente dos Estados Unidos da América em números totais, muito distante dos resultados obtidos em outros países. Para superar esses desafios, a vacinação em massa se configura como a principal estratégia, mas o ritmo da campanha ainda precisa ser acelerado. O fortalecimento do sistema de saúde é crucial para lidar com pandemias e outras crises sanitárias e a redução da desigualdade social é central para melhores resultados diante de situações críticas como a COVID-19.

3.3 FISIOPATOLOGIA

Os principais mecanismos fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento de uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG) relacionada ao vírus SARS-CoV-2 são a trombogênese associada à ativação da coagulação e a resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por disfunção endotelial e formação de complexos imunes, como representado na Figura 3.

Figura 3 - Fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2



ECA2: enzima de conversão da angiotensina 2; Glicoproteína S: glicoproteína *Spike*; IL: interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral; CCL2: Ligante 2 de Quimiocina; PARs: receptores específicos ativados por protease, TLR4: receptores *Toll-like* 4, TMPRSS2: enzima protease serina transmembrana 2.

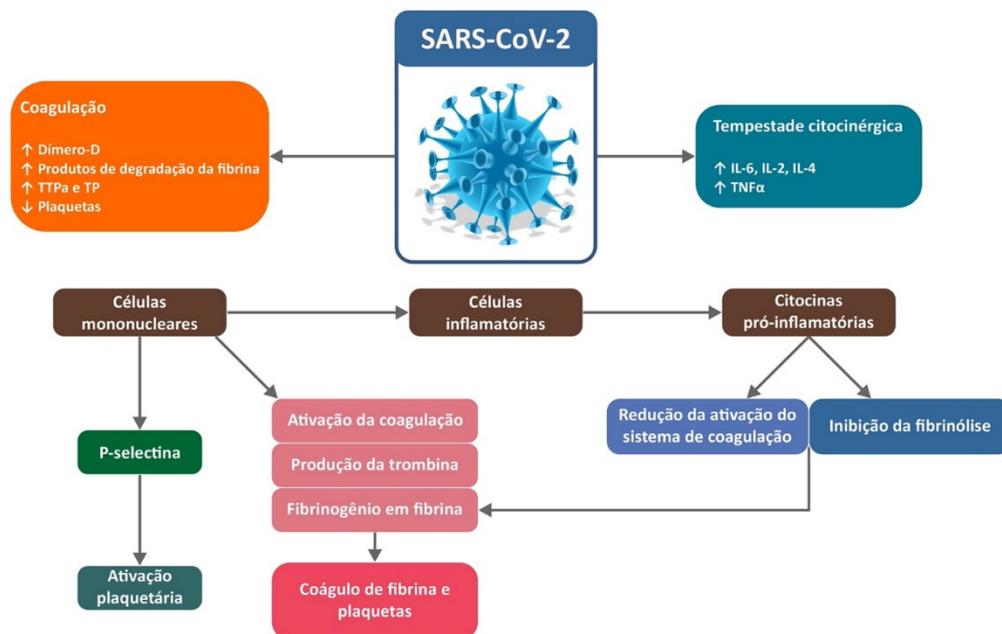
Fonte: adaptado de Hajjar et. al.⁵⁴.

A infecção pelo SARS-CoV-2 inicia-se quando o vírus se liga ao receptor ECA2 humana pela sua proteína S de superfície. Esta ligação é facilitada pela ativação da proteína S pela enzima protease serina transmembrana 2 (TMPRSS2). Como consequência, há uma redução na expressão da ECA2 e um aumento nos níveis de angiotensina II, o que resulta na elevação da expressão do inibidor do ativador de plasminogênio C-1 e na redução da fibrinólise. Na sequência, ocorre elevação da produção e liberação de citocinas inflamatórias e ativação de trombogênese. Células mononucleares interagem com plaquetas ativadas e com o sistema de coagulação,

ativando células inflamatórias ao ligar trombina e o fator tecidual com receptores de protease específicos, e ao ligar fibrina ao receptor *Toll-like 4* (TLR4). Este estado de inflamação e de hipercoagulabilidade pode resultar em disfunção de múltiplos órgãos, afetando mais comumente os pulmões, o coração e os rins⁵⁴.

A resposta inflamatória e a disfunção pulmonar com potencial para evoluir para SRAG são comuns com outras síndromes respiratórias virais, porém na COVID-19 há maior frequência de trombose, microtrombose e de disfunção endotelial. A compreensão da fisiopatologia da COVID-19 é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, e a pesquisa contínua busca identificar os mecanismos moleculares da doença e desenvolver novos tratamentos. O processo de ativação do sistema de coagulação da inflamação é descrito na Figura 4, e discutido abaixo.

Figura 4 - Coagulação e inflamação na COVID-19



A infecção pelo SARS-CoV-2 ativa o sistema de coagulação e a liberação de citocinas, resultado em um estado de ativação de trombogênese.

TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativado; TP: Tempo de protrombina; TNF- α : Fator de necrose tumoral α .

Fonte: adaptado de Nascimento et al.⁵⁵.

3.4 TROMBOGÊNESE

O conceito de hipercoagulabilidade da COVID-19 foi sendo esclarecido a partir de observação clínica e de estudos anatomopatológicos, e tem sido tema de inúmeras discussões desde as descrições iniciais da COVID-19⁵⁵⁻⁵⁸. A Tríade de Virchow é frequentemente utilizada para explicar a alta incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com a forma grave da doença⁵⁹⁻⁶¹. Este modelo destaca a interação entre fatores genéticos e inflamatórios, essenciais para entender a fisiopatologia da SRAG causada pelo SARS-CoV-2.

Pesquisas mostraram que a lesão endotelial pode ocorrer por meio da exocitose, provocada pela ativação das células endoteliais^{62,63}.

Os mecanismos sugeridos de lesão endotelial incluem inflamação microvascular e endotelite, além do papel pró-inflamatório significativo da trombina. Em nível celular, a inflamação é modulada por receptores ativados por protease (PARs), que interagem com a trombina e a tromboplastina circulantes, e por receptores TLR4, que também se ligam à trombina^{64,65}.

Desde o início da pandemia, os primeiros relatos de casos de Wuhan já descreviam um perfil de inflamação e de hipercoagulabilidade nos pacientes com fenótipos mais graves da doença, caracterizado por elevação de PCR, aumento dos níveis plasmáticos de IL-6, prolongamento do tempo de TP e TTPa, elevação dos níveis de dímero-D, fator VIII e do fator de Von Willebrand (FVW)^{38,66}. A avaliação completa do perfil de coagulação dos pacientes admitidos com COVID-19 é recomendada por diretrizes sobre o tema^{55,67,68}.

A comparação do estado trombogênico da COVID-19 com a coagulação intravascular disseminada (CIVD) é tema de amplo debate, porém com evidências mais claras de um perfil mais pró-trombótico do que de sangramento, além de não haver consumo excessivo de fibrinogênio e de fator VIII na infecção pelo SARS-CoV-2. O tratamento da CIVD inclui a reposição de fatores de coagulação e o uso de anticoagulantes, enquanto na COVID-19 o tratamento é direcionado para eliminar o vírus e para prevenção e tratamento da trombose, com anticoagulação (AC) profilática ou terapêutica⁶⁹.

A AC se torna, portanto, essencial ao suporte aos pacientes graves com COVID-19, mas os dados não são definitivos a respeito da dose ideal, tipos de anticoagulantes e duração do tratamento⁷⁰⁻⁷².

Em um estudo multicêntrico retrospectivo durante os primeiros dois meses da epidemia na China, 260 de 560 pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por COVID-19 apresentaram dímero-D elevado ($\geq 0,5$ mg/L), enquanto a elevação era mais pronunciada em casos graves (59,6% *versus* 43,2% em pacientes não graves)²⁸. Uma análise combinada abrangente, incluindo quatro estudos demonstrou que níveis elevados de dímero-D e a presença de CIVD são achados comuns em pacientes com formas graves de infecção por COVID-19⁷³. Esses achados, apesar das limitações metodológicas, destacam a importância do monitoramento desses parâmetros para a avaliação do prognóstico e manejo terapêutico dos pacientes. O aumento dos níveis de dímero-D também parece ser um marcador da presença da coagulopatia relacionada ao COVID-19, e seu aumento à admissão e sua elevação gradual durante a evolução clínica estão associados a um pior prognóstico⁷⁴⁻⁷⁶.

Estudos de autópsia confirmam a hipótese da presença de um estado de hipercoagulabilidade e de inflamação nesses pacientes críticos, demonstrando a presença de microtrombos em infecções graves causadas por COVID-19¹¹.

Assim, a presença de parâmetros clínicos e laboratoriais cujo perfil fenotípico expressa inflamação e trombogênese, como aumento do dímero-D, ferritina, PCR e IL-6, em pacientes com infecções graves por COVID-19, identifica uma população de maior risco e que pode se beneficiar de terapia anticoagulante e anti-inflamatória para prevenir complicações da doença⁷¹.

O estudo HEP-COVID⁷⁷, publicado em 2021, comparou heparina em dose terapêutica com heparina em dose profilática ou intermediária em pacientes internados com COVID-19 e dímero-D elevado ou coagulopatia relacionada a sepse. O desfecho primário composto foi morte por qualquer causa, tromboembolismo venoso ou trombose arterial em 30 dias. Os pacientes foram estratificados conforme a gravidade, com base em estarem em leitos de terapia intensiva ou não. O estudo mostrou maior ocorrência de eventos trombóticos no grupo de dose profilática ou intermediária (52/124 pacientes) em comparação ao grupo terapêutico (37/129 pacientes), com um risco relativo de 0,68 [intervalo de confiança (IC) 95%, 0,49-0,96; P=0,03]. No entanto, o benefício não foi observado em pacientes mais graves. De maneira semelhante, o estudo RAPID observou um benefício da AC em doses terapêuticas em pacientes com doença moderada¹⁹.

O estudo ACTION⁷⁸, realizado em 31 centros no Brasil com mais de 600 pacientes randomizados com elevação de dímero-D e COVID-19 com menos de 14

dias do início dos sintomas, não mostrou benefício clínico no uso de AC oral com rivaroxabana por 30 dias em comparação com enoxaparina profilática em pacientes internados. Além disso, demonstrou um maior risco de sangramento.

O estudo ANTICOVID⁷⁹ comparou a eficácia de heparina em dose terapêutica *versus* dose profilática ou intermediária em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os resultados indicaram que a heparina em dose terapêutica reduziu significativamente a mortalidade e os eventos trombóticos em comparação com doses profiláticas ou intermediárias.

Dados combinados dos ensaios REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC, reforçam a hipótese de que na doença moderada, as doses terapêuticas de heparina podem reduzir complicações durante o seguimento, enquanto em pacientes críticos não há evidências de benefício^{80,81}. Esses ensaios clínicos globais envolveram um total de 3.974 pacientes de 300 centros em seis continentes. No estudo envolvendo pacientes não críticos, 2219 pacientes foram randomizados para receber heparina terapêutica e 2.223 para receber heparina profilática⁸¹. O desfecho primário composto de necessidade de ventilação ou morte até o dia 21 ocorreu em 32,4% dos pacientes no grupo de heparina terapêutica em comparação com 36,1% no grupo de heparina profilática (razão de chances, 0,83; IC 95%, 0,70 a 0,98; P [valor de significância]=0,03), indicando benefício da AC terapêutica⁸¹.

Em contraste, no estudo envolvendo pacientes críticos, 1098 pacientes foram randomizados para heparina terapêutica e 1104 para heparina profilática. O desfecho primário composto de necessidade de suporte de órgãos até o dia 21 não mostrou diferença entre os grupos, ocorrendo em 35,1% dos pacientes no grupo de heparina terapêutica e 32,9% no grupo de heparina profilática (razão de chances, 1,09; IC 95%, 0,85 a 1,39; P=0,52)⁸⁰. Esses estudos combinados tiveram grande influência nas recomendações das diretrizes internacionais, especialmente no manejo de pacientes com COVID-19 moderada^{67,68}. As evidências sugerem que a AC terapêutica pode ser benéfica em pacientes menos graves, proporcionando uma redução na necessidade de ventilação e melhorando os desfechos clínicos. No entanto, em pacientes críticos, o benefício não foi observado, o que pode ser atribuído ao estado avançado da doença, a maior probabilidade de complicações hemorrágicas e a heterogeneidade da população estudada. Portanto, a decisão sobre o uso de AC terapêutica deve ser cuidadosamente ponderada com base no perfil de gravidade do paciente e nos riscos potenciais de sangramento.

O estudo INSPIRATION⁸², que incluiu pacientes graves com COVID-19 internados em terapia intensiva, avaliou o desfecho de trombose venosa ou arterial, necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e mortalidade em 30 dias, comparando doses intermediárias de AC com tromboprolaxia. A AC em dose intermediária aumentou o risco de sangramento, sem resultar em benefício clínico na redução de tromboembolismo ou mortalidade.

A evidência científica atual sugere que em pacientes críticos, a AC deve ser feita com doses profiláticas de heparina. Em pacientes de menor risco, podem ser utilizadas doses profiláticas ou intermediárias^{83,84}. No entanto, é importante notar os diferentes critérios de inclusão dos estudos e os regimes heterogêneos de tratamento, que podem ter influenciado os resultados observados^{85,86}.

No Quadro 1 estão descritos os principais estudos publicados sobre AC com heparina.

Quadro 1 - Estudos sobre anticoagulação na COVID-19

Estudo	Droga estudada	N de pacientes intervenção vs. grupo controle	Desfecho primário	Perfil de gravidade	Desfecho primário	Autor, revista e ano de publicação
HEP-COVID ⁷⁷	Heparina terapêutica	253 vs. 225	Mortalidade ou eventos trombóticos	Grave	Positivo	Spyropoulos AC et al., JAMA Intern Med 2021
RAPID ¹⁹	Heparina terapêutica	465 vs. 469	Mortalidade ou eventos trombóticos	Moderado a Grave	Positivo	Sholzberg M et al., BMJ 2021
ACTION ⁷⁸	Rivaroxabana terapêutica	311 vs. 304	Mortalidade ou necessidade de oxigênio	Grave	Negativo	Lopes RD et al., JAMA 2021
INSPIRATION ⁸²	Heparina profilática	299 vs. 298	Eventos trombóticos e mortalidade	Grave	Negativo	Sadeghipour P et al., JAMA 2021
Stone et al. ⁸⁷	Heparina terapêutica	130 vs. 124	Eventos trombóticos	Moderado	Negativo	Stone J et al., JACC 2021
ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators ⁸⁰	Heparina terapêutica	1098 vs. 1104	Mortalidade ou necessidade de ventilação	Grave (pacientes críticos)	Positivo	The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, NEJM 2021
ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators ⁸¹	Heparina terapêutica	1118 vs. 1123	Mortalidade ou necessidade de ventilação	Moderado a Grave (pacientes não críticos)	Positivo	The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, NEJM 2021
ANTICOVID ⁷⁹	Heparina terapêutica vs. profilática	615 vs. 594	Mortalidade e eventos trombóticos	Moderado a Grave	Positivo	Labbé V et al., JAMA Internal Medicine 2021

JAMA Intern Med: *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*; BMJ: *British Medical Journal*; JAMA: *Journal of the American Medical Association*; JACC: *Journal of the American College of Cardiology*; NEJM: *New England Journal of Medicine*.

3.5 INFLAMAÇÃO

A ativação do estado inflamatório desde o início das observações na COVID-19 tem relação com a gravidade da doença⁸⁸. A elevada e amplificada produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 1 e 6, também inicialmente chamada de tempestade citocinérgica, está diretamente relacionada à SRAG e à disfunção multiorgânica causada pela COVID-19. A presença de neutrófilos, linfócitos TCD4+ e CD8+ e de monócitos e macrófagos, também é detectada na forma grave da doença⁸⁹. A elevação de marcadores inflamatórios no sangue, como PCR, ferritina, IL-6 e DHL também está associada à tempestade de citocinas e à gravidade da COVID-19^{90,91}.

A agressão do SARS-CoV-2 e sua entrada nas células dependem da ligação da proteína S de sua estrutura aos receptores da ECA2. Após essa ligação inicial, a subunidade S2 da proteína S facilita a fusão da membrana viral com a membrana celular, permitindo a entrada do material genético viral na célula hospedeira, fator desencadeador de uma série de eventos moleculares que pode gerar resposta inflamatória e imune anormal, com redução do *feedback* negativo neuro-hormonal na cascata inflamatória⁹². A resposta imune prolongada pode levar à exaustão dos linfócitos T e B, comprometendo a memória imunológica e a capacidade de combater outras infecções⁹³.

Dentre as mais diversas proteínas que se encontram elevadas no processo inflamatório relacionado ao COVID-19, a IL-6 produzida por macrófagos, monócitos e células endoteliais, foi associada a pior desfecho e a casos mais graves relacionados à SRAG e à mortalidade já nas primeiras descrições de relatos de casos na China, ainda em 2020^{3,29}.

O tocilizumabe é um fármaco imunomodulador antagonista do receptor da IL-6, anticorpo monoclonal humanizado, já utilizado e aprovado em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica, granulomatose com poliangiíte e em pacientes com síndrome de liberação de citocinas associada à infusão de terapia com células *chimeric antigen receptor-T* (CAR-T)⁹⁴.

Dados retrospectivos, do início da pandemia, sugeriram que o tocilizumabe reduziria a mortalidade e as taxas de ventilação mecânica em pacientes com SARS-CoV-2 com necessidade de alto suporte de oxigênio^{95,96}. Ensaios clínicos randomizados posteriormente mostraram resultados controversos sobre o papel do tocilizumabe em pacientes com COVID-19, assim como outros inibidores da IL-6, como o sarilumabe⁹³⁻⁹⁸.

Stone et al.⁸⁷ publicaram um estudo envolvendo 243 pacientes randomizados para receber tocilizumabe na dose de 8 mg/kg em dose única ou placebo. Os critérios de inclusão foram COVID-19 confirmada e a presença de pelo menos dois dos seguintes três critérios: febre, infiltrado pulmonar ou hipoxemia. O desfecho primário composto foi a necessidade de intubação ou morte em 28 dias, e não foi demonstrado benefício do tocilizumabe.

O estudo EMPACTA⁹⁷, com 389 pacientes, mostrou o benefício do tocilizumabe na redução do desfecho de ventilação mecânica e morte em seguimento de 28 dias, em comparação com placebo (razão de risco 0,56; IC 95%, 0,33 a 0,97; P=0,04).

Os dados do estudo RECOVERY²³, maior estudo relacionado ao tocilizumabe em pacientes com COVID-19, com 4116 casos randomizados, que incluiu pacientes com perfil inflamatório exacerbado e hipoxemia, mostrou um benefício marginal do tocilizumabe na redução da mortalidade. Metanálises que avaliaram o efeito do tocilizumabe na COVID-19 demonstram um benefício na redução da mortalidade, porém esse benefício é principalmente atribuído ao estudo RECOVERY^{98,99}, dado o seu grande poder amostral.

Dados do estudo COVACTA¹⁰⁰, com 452 pacientes randomizados, não mostraram benefício estatisticamente significativo no desfecho primário relacionado ao *status* clínico na escala ordinal de 7 pontos em comparação ao tratamento usual. Neste estudo, uma dose adicional de tocilizumabe poderia ser indicada em caso de não melhora clínica dentro de 8 a 24 horas.

Os estudos STOP-COVID¹⁰¹ e Coalition¹⁰² avaliaram a eficácia do tocilizumabe em pacientes com COVID-19. O estudo STOP-COVID de Gupta et al.¹⁰¹, envolveu 1448 pacientes no grupo intervenção e 1456 no grupo controle, com o desfecho primário de mortalidade em 28 dias. Os resultados mostraram que o tocilizumabe não reduziu significativamente a mortalidade, apresentando uma razão de risco de 0,94 (IC 95%, 0,82-1,07; P=0,35). O estudo Coalition, publicado no *British Medical Journal* (BMJ) em 2021 por Veiga et al.¹⁰², incluiu 129 pacientes no grupo tocilizumabe e 86 no grupo controle. Este estudo também não demonstrou benefício do fármaco na evolução clínica dos pacientes. Esses resultados indicam que, apesar do potencial teórico do tocilizumabe, os benefícios clínicos não foram consistentemente demonstrados em estudos randomizados, sugerindo a necessidade de uma abordagem cuidadosa e individualizada no uso deste medicamento em pacientes com COVID-19^{102,103}.

No Quadro 2 abaixo estão descritos os principais estudos publicados sobre o tocilizumabe na forma grave da COVID-19.

Quadro 2 - Estudos sobre tocilizumabe na COVID-19

Estudo	Droga estudada	N de pacientes intervenção vs. grupo controle	Desfecho primário	Perfil de gravidade	Desfecho primário	Autor, revista e ano de publicação
BACC Bay ⁸⁷	Tocilizumabe	161 vs. 82	Intubação ou morte em 28 dias	Moderado	Negativo	Stone et al., NEJM, 2020
CORIMUNO-TOCI ¹⁰⁴	Tocilizumabe	63/49 vs. 67/43	Escala ordinal no 4º dia e sobrevivida sem necessidade de ventilação mecânica no 14º dia	Moderado	Negativo	Hermine et al., JAMA, 2020
COVACTA ¹⁰⁰	Tocilizumabe	294 vs. 144	Escala ordinal no 28º dia	Grave	Negativo	Rosas et al., NEJM, 2021
EMPACTA ⁹⁷	Tocilizumabe	249 vs. 128	Ventilação mecânica ou morte no 28º dia	Moderado	Positivo	Salama et al., NEJM, 2021
RECOVERY ²³	Tocilizumabe	2022 vs. 2094	Morte em 28 dias	Moderado	Positivo	Group RC et al., The Lancet, 2021
REMAP-CAP ¹⁰⁵	Tocilizumabe e sarilumabe	353 vs. 358	Escala ordinal em 21 dias	Grave	Positivo	The REMAP-CAP Investigators et al., NEJM, 2021
REMDACTA ¹⁰⁶	Tocilizumabe e remdesivir	430 vs. 210	Alta hospitalar em 28 dias	Moderado	Negativo	Tatham et al., Intensive Care Med, 2021
Coalition ¹⁰²	Tocilizumabe	129 vs. 86	Necessidade de ventilação mecânica ou morte em 15 dias	Moderado a grave	Negativo	Veiga et al., BMJ, 2021
STOP-COVID ¹⁰¹	Tocilizumabe	1448 vs. 1456	Mortalidade em 28 dias	Grave	Negativo	Gupta et al., JAMA, 2021
Salvarani et al. ¹⁰³	Tocilizumabe	60 vs. 64	Intubação ou morte em 14 dias	Moderado a grave	Negativo	Salvarani et al., JAMA Intern Med, 2021

NEJM: *New England Journal of Medicine*; JAMA: *Journal of the American Medical Association*; ICM: *Intensive Care Medicine*.

Fonte: adaptado de Shankar-Hari et al.¹⁰⁷.

3.6 FENÓTIPOS DA DOENÇA

A COVID-19 apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas que varia de casos assintomáticos a doença grave e fatal. Entre os casos graves, há distintos fenótipos, caracterizados pela SDRA, por disfunção cardiovascular, disfunção renal e acometimento sistêmico. Cada um desses fenótipos reflete uma resposta específica do organismo ao vírus, mediada por mecanismos inflamatórios, trombogênicos e imunes distintos. A identificação e a compreensão desses fenótipos são cruciais para a otimização do manejo clínico e terapêutico dos pacientes, permitindo abordagens mais direcionadas e eficazes.

A SDRA é uma manifestação crítica da COVID-19 grave, caracterizada por inflamação alveolar difusa, aumento da permeabilidade vascular pulmonar, resultando em edema pulmonar, endotelite e trombogênese¹⁰. A SDRA na COVID-19 está associada a uma alta taxa de mortalidade, variando de 35% a 50%, dependendo da gravidade e das comorbidades dos pacientes⁵⁴.

A COVID-19 pode resultar em complicações cardiovasculares, incluindo miocardite, arritmias, síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca⁵⁴. A miocardite, evidenciada por níveis elevados de troponina e alterações eletrocardiográficas, tem sido documentada em até 7% dos pacientes hospitalizados⁴¹. A tempestade de citocinas e a inflamação sistêmica são fatores contribuintes para o comprometimento cardiovascular, exacerbando condições preexistentes e precipitando novos eventos cardíacos. Estudos de imagem, como ressonância magnética cardíaca, têm revelado edema miocárdico e realce tardio com gadolínio, indicando lesão inflamatória e fibrose¹⁰⁸. O manejo das complicações cardiovasculares inclui a monitorização rigorosa, e, em casos graves pode ser necessário suporte circulatório avançado, como o uso de dispositivos de assistência ventricular ou ECMO⁵⁴.

A disfunção renal é uma complicação frequente na forma grave, com uma incidência relatada de até 30% nos pacientes internados em UTI¹⁰⁹. A lesão renal aguda (LRA) é mediada por múltiplos fatores, incluindo hipovolemia, sepse e choque séptico, uso de medicamentos nefrotóxicos e a própria infecção viral direta nas células renais, causando dano celular e inflamação. A terapia de substituição renal é frequentemente necessária para pacientes com LRA grave, especialmente aqueles com sobrecarga de volume ou acidose metabólica.

A compreensão dos fenótipos da doença na COVID-19 é fundamental para a otimização do manejo clínico e terapêutico. A identificação precoce e a intervenção adequada nesses quadros podem melhorar significativamente os desfechos clínicos. As estratégias terapêuticas devem ser individualizadas, levando em consideração a complexidade e a variabilidade da resposta ao tratamento entre os pacientes.

3.7 TRATAMENTO

Diversos tratamentos foram propostos para pacientes acometidos pela COVID-19, buscando reduzir a gravidade da doença, de acordo com a alta incidência de SDRA, disfunção multiorgânica e de mortalidade. Tratamentos alternativos mostraram-se ineficazes, como a hidroxicloroquina¹¹⁰⁻¹¹³, a azitromicina^{114,115}, e a ivermectina^{116,117}.

Os dados de estudos clínicos randomizados destacam o impacto significativo da corticoterapia com dexametasona em pacientes com COVID-19. O estudo RECOVERY¹⁶ envolveu 6425 pacientes, dos quais 2104 foram randomizados para receber dexametasona e 4321 para o tratamento usual. Em pacientes sob ventilação mecânica, a mortalidade foi reduzida em aproximadamente um terço (razão de risco, 0,65; IC 95%, 0,51 a 0,82; $P < 0,001$), enquanto em pacientes que recebiam apenas oxigênio suplementar, a redução foi de cerca de um quinto (razão de risco, 0,80; IC 95%, 0,70 a 0,92; $P = 0,002$). Esse estudo mudou rapidamente o tratamento padrão adotado globalmente.

Entre as diversas classes de medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento da COVID-19, os antivirais remdesivir e a combinação de nirmatrelvir e ritonavir (Paxlovid) são destacados por sua eficácia, baseada em evidências científicas robustas. O remdesivir, um análogo nucleosídeo, atua inibindo a RNA polimerase do SARS-CoV-2, interrompendo a replicação viral. Estudos clínicos demonstraram que o remdesivir pode reduzir o tempo de recuperação e a progressão para formas mais graves da doença, especialmente quando administrado precocemente no curso da infecção^{15,16,118,119}.

A combinação de nirmatrelvir e ritonavir, comercializada como Paxlovid, representa outra opção terapêutica eficaz. O nirmatrelvir é um inibidor da protease 3CL do SARS-CoV-2, essencial para o processamento das proteínas virais. O ritonavir é usado como um *booster* farmacocinético, aumentando a concentração plasmática

do nirmatrelvir ao inibir a enzima CYP3A4, que metaboliza o nirmatrelvir. Estudos clínicos indicam que o Paxlovid é altamente eficaz na redução da hospitalização e mortalidade em pacientes com COVID-19 leve a moderada, especialmente quando administrado nos primeiros dias após o início dos sintomas^{135,136}.

Esses antivirais têm se mostrado fundamentais no manejo da COVID-19, especialmente para pacientes em fases iniciais da doença ou aqueles em risco de progressão para formas graves. A aprovação e o uso generalizado desses medicamentos refletem a evolução rápida e contínua das estratégias terapêuticas na luta contra a pandemia.

Outras terapias imunomoduladoras têm sido exploradas no tratamento da COVID-19, incluindo o sarilumabe e o anakinra, bem como anticorpos monoclonais^{92,97,98,120-122}. Recentemente, inibidores seletivos das enzimas janus quinases (JAKs), como baricitinibe e tofacitinibe, mostraram-se promissores. Estudos clínicos indicam que o baricitinibe, em combinação com remdesivir, pode reduzir o tempo de recuperação em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave^{124,125}. O tofacitinibe também demonstrou benefícios, reduzindo a progressão para ventilação mecânica ou morte¹²³. Estudo recente sobre a aplicação da trimodulina no contexto da COVID-19 revelou resultados promissores, especialmente no manejo de pacientes em estados graves da doença, na qual a modulação precisa da resposta imunológica é essencial para o controle adequado da doença¹²⁴.

O plasma convalescente, coletado de indivíduos que se recuperaram da COVID-19, contém anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 e tem sido considerado uma opção terapêutica potencial para pacientes com COVID-19 grave¹²⁵⁻¹²⁸. A lógica do uso do plasma convalescente é que os anticorpos presentes podem ajudar a neutralizar o vírus, reduzir a carga viral e modular a resposta inflamatória do paciente.

Estudo publicado em 2023 investigou o uso de plasma convalescente em pacientes com COVID-19 e SDRA. Este estudo incluiu um grande número de pacientes e demonstrou uma redução na mortalidade de 10% entre aqueles que receberam plasma convalescente em comparação com o tratamento padrão¹²⁹. Esses resultados sugerem que, embora o plasma convalescente não tenha mostrado benefícios consistentes em todos os cenários, ele pode ser eficaz em pacientes críticos com SDRA, contribuindo para a redução das taxas de mortalidade e melhorando os desfechos clínicos nesses indivíduos.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O HEPMAB trial é um estudo clínico randomizado, controlado, aberto, multicêntrico, paralelo e pragmático, realizado em oito hospitais de referência de alta complexidade para COVID-19, no Brasil, entre 16 de novembro de 2020 a 2 de agosto de 2021. O protocolo foi registrado em *Clinicaltrials.gov* sob o identificador NCT04600141. O estudo foi elaborado por um comitê executivo, sendo o protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o parecer número 4.119.201, emitido em 28 de junho de 2020 (Anexo A), e pelos comitês de ética do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), do centro coordenador por meio da *Academic Research Organization* (ARO), e de cada um dos centros participantes. Os centros participantes do estudo estão descritos na Figura 5.

Figura 5 - Centros participantes do HEPMAB trial

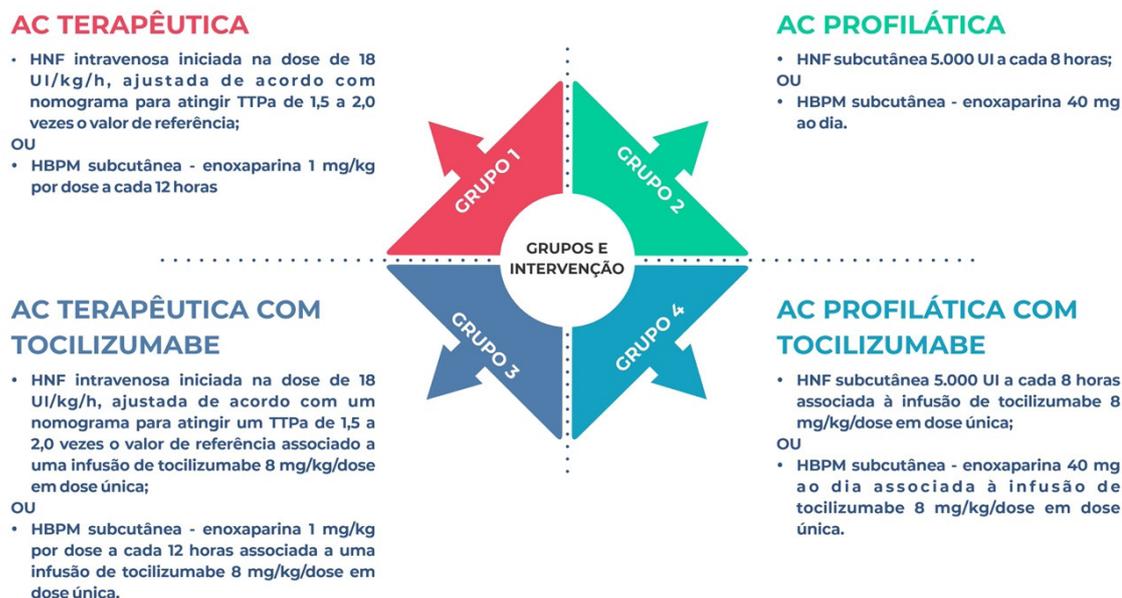


SP: São Paulo; MG: Minas Gerais; SE: Sergipe; PE: Pernambuco; DF: Distrito Federal.

Os participantes do estudo foram designados para um dos quatro grupos distintos: 1) anticoagulação terapêutica (heparina não-fractionada - HNF intravenosa para manter TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência ou enoxaparina subcutânea 1 mg/Kg duas vezes ao dia até a alta hospitalar); 2) anticoagulação profilática (HNF

subcutânea 5.000 UI três vezes ao dia ou enoxaparina subcutânea 40 mg uma vez ao dia até a alta hospitalar); 3) anticoagulação terapêutica com uma dose única intravenosa de tocilizumabe 8 mg/Kg; e 4) anticoagulação profilática com uma dose única intravenosa de tocilizumabe 8 mg/Kg, descritos na Figura 6.

Figura 6 - Grupos e intervenção



AC: anticoagulação; HNF: heparina não-fractionada; UI: unidades; Kg: quilograma; H: hora; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; HBPM: heparina de baixo peso molecular; Mg: miligrama.

Os pacientes foram avaliados diariamente até a morte ou alta hospitalar, ou até o 30º dia após a randomização. Os pacientes que receberam alta receberam ligação telefônica no 30º dia para avaliação.

4.2 UTILIZAÇÃO DE HEPARINA

A escolha do tipo de heparina para profilaxia, AC ou tratamento de TEV em pacientes com disfunção renal ou instabilidade hemodinâmica foi individualizada e baseada em diversos fatores, incluindo depuração de creatinina, estado hemodinâmico, idade e comorbidades.

Pacientes com depuração de creatinina < 40 mL/min/m² ou em choque apresentam maior risco de sangramento com, e o uso da HNF foi recomendado.

A dose de heparina de baixo peso molecular (HBPM), no caso a enoxaparina, foi ajustada de acordo com a função renal e o peso corporal do paciente. Em pacientes com idade > 75 anos, a dose de enoxaparina foi corrigida para 0,75 mg/kg a cada 12 horas.

A AC, profilática ou terapêutica, foi continuada até a alta da UTI, ou até a morte, o que ocorresse primeiro.

4.3 UTILIZAÇÃO DO TOCILIZUMABE

A administração de tocilizumabe (para participantes randomizados nos grupos 3 e 4) foi realizada por via intravenosa, em dose única ajustada por peso corporal, conforme descrito no Quadro 3.

Para cada ampola de tocilizumabe 200 mg/10 mL, foi realizada diluição em 100 mL de soro fisiológico 0,9%, resultando em uma concentração final de 2 mg/mL. A infusão do medicamento foi realizada em 60 minutos, utilizando-se bomba de infusão.

Quadro 3 - Dose do tocilizumabe administrado de acordo com o peso do paciente

Peso corporal	Posologia
45 a 65,9 kg	400 mg
66 a 85,9 kg	600 mg
Acima de 86 kg a 100,9 kg	800 mg

kg: quilograma; mg: miligrama.

4.4 MONITORAMENTO DO ESTUDO

O comitê externo independente de acompanhamento de segurança (CIMS) foi composto por dois médicos e um estatístico com experiência na realização de estudos clínicos: Giovanni Landoni, professor de anestesiologia do Instituto San Raffaele, Milão, Itália; Patrícia Oliveira Guimarães, médica pesquisadora do InCor do HCFMUSP, e Júlia Tizue Fukushima, mestre em estatística do InCor do HCFMUSP.

O CIMS monitorizou remotamente os dados de segurança por meio da avaliação de eventos adversos e dados clínicos do paciente. Com base nas análises, o CIMS poderia recomendar que o estudo fosse descontinuado por razões de segurança.

Dada a gravidade da doença COVID-19 no Brasil e no mundo, não houve regras de interrupção do estudo especificadas. Assim, houve supervisão criteriosa do protocolo e equipe do CIMS, e análises frequentes em tempo real. Caso sugerido que o estudo fosse interrompido ou houvesse evidências de danos aos participantes da pesquisa nos grupos de intervenção, o estudo seria encerrado antecipadamente e a CONEP seria informada.

O Estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), instituição vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil, processo CNPq número 317640/2021-6. Este financiamento foi obtido pela Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves (Anexo B), com termo de outorga aprovado em 25 de agosto de 2020 (Anexo C). A agência não teve nenhum papel na concepção do estudo, análise de dados ou redação do relatório.

A versão inicial do manuscrito foi redigida pelos primeiros e últimos autores, desenvolvida pelo comitê de redação e aprovada por todos os membros do comitê de direção do estudo. O comitê executivo garante a integridade e precisão dos dados e a fidelidade do estudo aos Padrões Consolidados para Relatar Ensaios.

O centro de coordenação foi responsabilidade da ARO do InCor do HCFMUSP. A equipe do centro coordenador e os autores principais do estudo forneceram treinamento, orientação e suporte aos demais centros participantes para garantir a adesão ao protocolo de pesquisa.

Os membros do Comitê Gestor do estudo foram responsáveis por supervisionar o estudo, incluindo decisões de suspender ou modificar os procedimentos, além de revisar e interpretar os dados e preparar o manuscrito final.

4.5 PARTICIPANTES

Avaliou-se para elegibilidade pacientes com 18 anos de idade ou mais, hospitalizados com COVID-19 confirmado por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) dentro de 10 dias do início dos sintomas e/ou evidência radiológica de doença confirmada por radiografia ou tomografia de tórax, e necessidade de pelo menos 4 L/min de oxigênio para manter a saturação de oxigênio $\geq 93\%$. Dentre os motivos de exclusão do estudo, estavam risco de sangramento, reação adversa conhecida ou suspeita à HNF, enoxaparina ou tocilizumabe, trombose ativa com necessidade de anticoagulantes, terapia trombolítica nos últimos 3 dias, uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa no período anterior a 7 dias, choque séptico e participação em outro estudo.

4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade ≥ 18 anos;
- Resultado positivo para COVID-19 em RT-PCR em swab nasofaríngeo e/ou evidência radiológica de COVID-19, pela radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax (típica de pneumonia moderada, grave ou crítica; escala ordinal OMS ≥ 4);
- Necessidade de $\geq 4L$ de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% ou necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente ou responsável ou por áudio com o responsável.

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Risco de sangramento:
 - Clínico: sangramento ativo, cirurgia de grande porte nos últimos 30 dias, sangramento gastrointestinal no intervalo de 30 dias;
 - Laboratorial: contagem de plaquetas < 50.000, Razão Normalizada Internacional (RNI) > 2 ou TTPa > 50s;
- Reação adversa conhecida ou suspeita à HNF ou à enoxaparina;
- Reação adversa ou alergia ao tocilizumabe;
- Uso de qualquer um dos seguintes tratamentos: HNF para tratar evento trombótico dentro de 12 horas antes da inclusão; HPBM em dose terapêutica dentro de 12 horas antes da inclusão; varfarina (se utilizada 7 dias antes e se RNI maior que 2; terapia trombolítica dentro de 3 dias antes; e uso de inibidores da glicoproteína lib/IIIa dentro de 7 dias anteriores;
- Gestante ou lactante;
- Indicação absoluta de AC por fibrilação atrial ou por evento tromboembólico diagnosticado;
- Tuberculose ativa;
- Infecção bacteriana confirmada por cultura;
- Neutropenia (< 1000 neutrófilos/mm³);
- Uso de outra terapia imunossupressora que não seja corticosteroide;
- Choque séptico;
- Participação em outro estudo;
- Recusa dos familiares e/ou paciente.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo foi conduzido de acordo com os termos das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – resoluções nº 466/12, 346/05, 441/2011 e resoluções complementares da CONEP.

Devido à gravidade da doença, em algumas situações, considerando uma situação de diminuição substancial da capacidade de decisão do participante, o consentimento informado poderia ser direcionado inicialmente ao seu responsável legal, que seria convidado a participar do protocolo de pesquisa após a apresentação, leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tempo para reflexão e questionamentos (Anexo D). Após o participante da pesquisa recuperar a capacidade de decisão, o TCLE seria reaplicado.

O centro coordenador submeteu o protocolo ao sistema do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/CONEP, e a aprovação do protocolo, TCLE e documentos relacionados foram obtidos antes do início do estudo. De acordo com o II Parecer aos Comitês de Ética em Pesquisa, em 14 de abril de 2020, da CONEP, e em razão do caráter excepcional adotado para protocolos de pesquisa relacionados à COVID-19, os CEPs dos centros participantes endossariam o parecer aprovado, quando fosse o caso, emitido pela CONEP.

Foi responsabilidade do investigador principal garantir que todas as condições para aprovação do estudo fossem atendidas e que alterações de protocolo ou eventos adversos graves também fossem relatadas ao CEP.

4.9 CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Após a randomização, os participantes da pesquisa receberam um número exclusivo do estudo. O coordenador de pesquisa do centro compilou um registro de aplicação incluindo o nome do paciente, data de nascimento, número de identificação do hospital, número único do estudo e data e hora da randomização.

Os dados subsequentes foram identificados apenas pelo número único do estudo. Os dados de registro e estudo foram mantidos separadamente. Os dados do estudo foram inseridos em um banco de dados protegido por senha, gerenciado por um comitê independente. Nenhum dado de identificação foi inserido no banco de dados. Da mesma forma, cópias impressas dos dados coletados do estudo no formulário individual de coleta em papel foram armazenadas separadamente no escritório fechado do pesquisador principal ou coordenador da pesquisa. Somente a equipe de pesquisa obteve acesso a essas informações e não as divulgou a nenhuma outra pessoa ou entidade. Ao arquivar, os pesquisadores no local do estudo tomaram todas as medidas apropriadas para proteger e impedir o acesso a esses dados por terceiros não autorizados. Os pesquisadores mantiveram a confidencialidade de toda a documentação do estudo e tomaram medidas para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.

O investigador reterá os documentos do estudo por pelo menos 15 anos após a conclusão ou descontinuação do estudo e deve notificar o comitê de gerenciamento do estudo antes de destruir quaisquer documentos essenciais do estudo após a conclusão ou descontinuação do estudo. Se algum investigador desistisse ou se transferisse de qualquer estudo, a responsabilidade pela manutenção dos registros poderia ser transferida para o centro coordenador ou outro investigador. O centro de coordenação deveria ser notificado e deveria concordar com a mudança. Toda a documentação associada também deveria ser atualizada.

4.10 PROCEDIMENTOS

Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, o TCLE foi obtido por escrito de todos os pacientes ou de um representante legal. Os documentos relacionados ao TCLE, formulário eletrônico de relato de casos e documentos oficiais do estudo estão em anexos em arquivo complementar.

Os pacientes elegíveis receberam cuidados de suporte padrão do hospital local, incluindo suporte ventilatório, manejo hemodinâmico, terapia de substituição renal e outros suportes clínicos, quando necessário. Se um hospital do estudo apresentasse um tratamento padrão para a COVID-19, os pacientes poderiam receber corticosteroides, remdesivir, terapia antimicrobiana para infecções bacterianas ou fúngicas e profilaxia para *Strongyloides*. Drogas experimentais concomitantes não foram permitidas.

O regime de AC atribuído foi mantido durante toda a internação hospitalar, caso ausência de EA. O TTPa foi realizado três vezes ao dia, sendo registrada a porcentagem de resultados que atingiram o intervalo terapêutico estimado. Se os pacientes em uso de AC profilática fossem diagnosticados com trombose venosa ou arterial, seriam transicionados para receberem dose terapêutica de anticoagulante. Após a alta hospitalar, os pacientes com diagnóstico de trombose venosa ou arterial foram mantidos em AC terapêutica, pelo tempo necessário.

Os dados foram continuamente inseridos no banco de dados pelo formulário eletrônico de relato de casos projetado especificamente para o estudo. As variáveis incluíram características basais da população estudada, dados demográficos (sexo, idade, comorbidades, história clínica, duração da doença, necessidade de suporte clínico, resultados de exames laboratoriais, desvio de tratamento, adesão ao tratamento e EA), além de desfechos clínicos primários e secundários. Os pacientes foram avaliados diariamente até o óbito, alta ou 30 dias após a randomização. Os pacientes que receberam alta foram acompanhados por ligação telefônica no dia 30.

Todos os exames laboratoriais e radiográficos, incluindo radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax, foram realizados a critério do médico assistente e seguiram a rotina de atendimento do centro.

Foram obtidos os seguintes registros até o 30º dia, alta da UTI ou óbito: índice de disfunção multiorgânica pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)¹³⁰, resultados de exames laboratoriais incluindo gasometria arterial, relação

PaO₂/FiO₂, hemoglobina, plaquetas, creatinina, ureia, glicose, bilirrubina total e frações, AST, ALT, TP, TTPa, CK-MB, CPK e DHL.

Especificamente para o protocolo, a dosagem de IL-6, dímero-D, troponina, PCR, NT-proBNP e ferritina foram realizadas imediatamente após a randomização, em 72 horas (D3) e 7 dias após o início do tratamento (D7). Amostras de sangue foram coletadas pelos centros participantes do estudo e encaminhadas ao Laboratório Central do InCor do HCFMUSP.

Os biomarcadores foram quantificados por imunoenaios e analisados por:

- Tecnologia Turbidimétrica:
 - PCR - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Newark, Estados Unidos da América (EUA);
 - Dímero-D - *Diagnóstica Stago*, Asnières sur Seine, França;
- Quimioluminescência direta:
 - IL-6 - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Tarrytown, NY, EUA;
- Ou sanduíche:
 - Troponina I (cTnl) - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Tarrytown, NY, EUA;
 - NT-proBNP - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Newark, EUA;
 - Ferritina - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Tarrytown, NY, EUA.

As amostras foram transportadas para o Laboratório Central do InCor em baixa temperatura. Armazenadas a -20°C, as amostras permaneceram estáveis por um período de 30 dias (dímero-D, IL-6 e ferritina), 40 dias (troponina I), 6 meses (PCR) e 12 meses (NT-proBNP). Os valores de referência dos biomarcadores estão descritos na Quadro 4.

Quadro 4 - Valores de referência dos biomarcadores

Biomarcador	Valor de Referência
PCR	< 5,0 mg/L
Troponina I	< 58 ng/L para homens, < 40 ng/L para mulheres
IL-6	< 4,4 pg/mL
NT-proBNP	< 125 pg/mL
Dímero-D	< 500 ng/mL
Ferritina	22 - 322 ng/mL para homens, 15 - 190 ng/mL para mulheres

mg: miligrama; L: litro; ng: nanograma; IL: interleucina; pg: picograma; mL: mililitro; NT-proBNP: N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B.

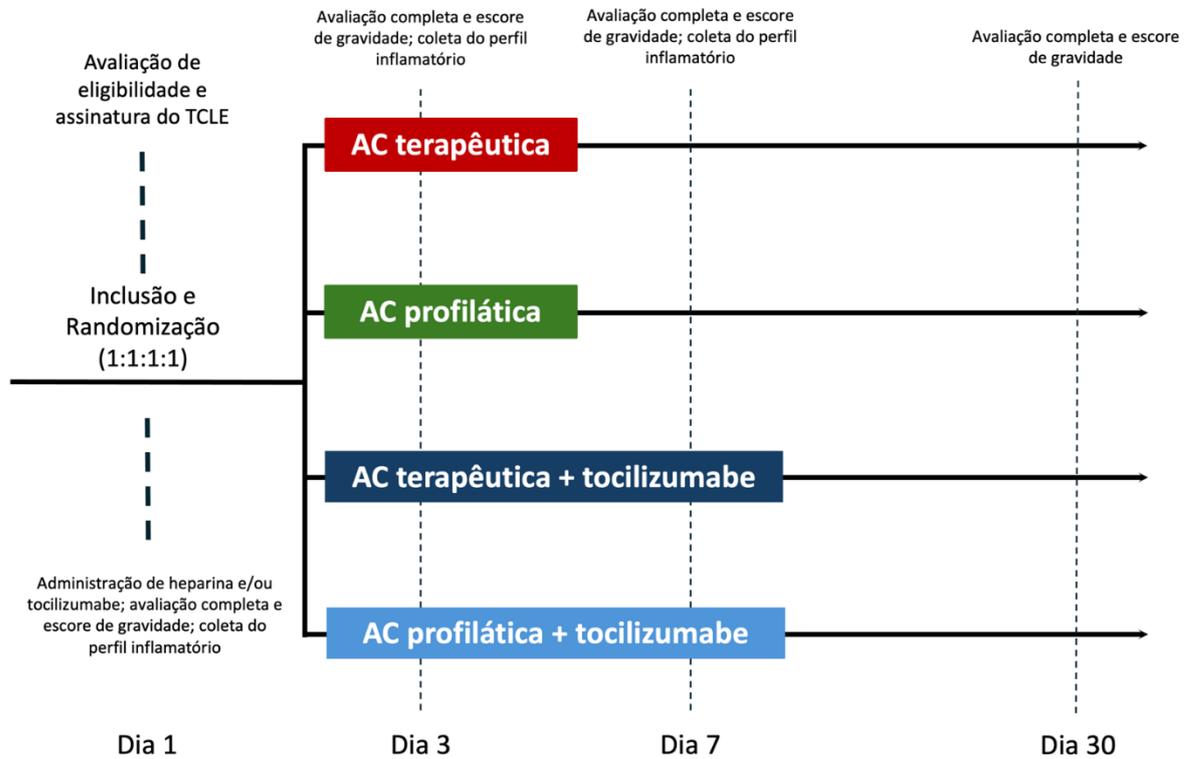
Recomendou-se que os pacientes randomizados fossem submetidos a eletrocardiograma de 12 derivações, ultrassom Doppler de membros inferiores e a ecocardiograma transtorácico antes do tratamento e no 7º e 30º dias de internação.

Também foram registrados o tratamento administrado: corticosteroide, cloroquina/hidroxicloroquina, antibioticoterapia e suporte ventilatório (cateter nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não-invasiva, ventilação mecânica invasiva).

Na presença de ventilação mecânica, foram registrados o modo ventilatório, volume corrente, pressão expiratória final positiva (PEEP), pressão de platô e pressão média das vias aéreas além da relação PaO_2/FiO_2 .

O diagrama do estudo está representado na Figura 7, ilustrando o processo de recrutamento, alocação, acompanhamento e análise dos participantes.

Figura 7 - Desenho e avaliações do estudo



TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; AC: anticoagulação.

4.11 RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO

Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1:1:1 para receber AC terapêutica, AC profilática, AC terapêutica mais tocilizumabe ou AC profilática mais tocilizumabe. A randomização foi estratificada de acordo com o local do estudo no momento da inscrição usando um sistema de randomização central via web. Os estatísticos responsáveis pela análise dos dados não tinham conhecimento do *status* de tratamento de cada participante.

4.12 DESFECHO PRIMÁRIO

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com melhora clínica em 30 dias após a randomização, definida por alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos em relação à linha de base na escala ordinal modificada de 7 pontos recomendada pela OMS.

No Quadro 5, está descrita a escala utilizada.

Quadro 5 - Escala Ordinal Modificada de 7 pontos da Organização Mundial de Saúde¹³¹

Nível	Descrição
1	Não hospitalizado, sem limitações para atividades
2	Não hospitalizado, porém com limitações para atividades
3	Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar
4	Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar
5	Hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos
6	Hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos
7	Morte

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

4.13 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Os desfechos secundários incluíram a análise em 30 dias após a randomização dos seguintes parâmetros:

- Mortalidade;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Duração da ventilação mecânica invasiva;
- Necessidade de vasopressores;
- Duração do uso de vasopressores;
- IRA de acordo com os critérios AKIN;
- Necessidade de terapia de substituição renal;
- Complicações cardiovasculares;
- Tempo de permanência em UTI.

Os desfechos de segurança avaliados incluíram:

- Eventos adversos graves, definidos como hemorragia maior;
- Trombocitopenia induzida por heparina;
- Choque séptico.

Os níveis de biomarcadores também foram comparados entre os grupos nos dias 1, 3 e 7 do estudo.

4.14 DEFINIÇÕES DE DESFECHOS

4.14.1 Complicações cardiovasculares

Lesão miocárdica: níveis plasmáticos elevados de troponina sem déficit segmentar¹³².

Infarto agudo do miocárdio: alteração dos marcadores na presença de alterações no eletrocardiograma ou ecocardiograma¹³².

Choque cardiogênico: falência circulatória aguda decorrente de disfunção cardiovascular¹³³.

Arritmias supraventriculares ou ventriculares: presença de ritmos cardíacos anômalos originados nos átrios ou ventrículos, caracterizados por atividade elétrica aberrante detectada pela eletrocardiograma ou telemetria^{134,135}.

Miocardite: inflamação do miocárdio, identificada por meio de manifestações clínicas, resultados laboratoriais e técnicas de imagem, como a ressonância magnética cardíaca¹³⁶.

Pericardite: inflamação do pericárdio, caracterizada clinicamente por dor torácica, atrito pericárdico e evidência de derrame pericárdico, confirmada por ecocardiograma e, em casos selecionados, por ressonância magnética cardíaca¹³⁷.

Disfunção ventricular: comprometimento da função contrátil do ventrículo esquerdo ou direito, avaliada por ecocardiograma¹³³.

TEV: TVP era diagnosticada na ausência de fluxo venoso ao *Doppler*¹³⁸; e embolia pulmonar era caracterizada pela presença de dispneia ou dor torácica súbita, hipotensão, hipoxemia, cianose ou taquicardia sinusal associada a visualização de trombo na angiotomografia de tórax, ou ao *Doppler* de membros inferiores confirmando TVP¹³⁹.

4.14.2 Complicações renais

IRA: era diagnosticada de acordo com a classificação AKIN, que define a lesão renal aguda como uma redução abrupta (dentro de 72 horas) da função renal caracterizada por um aumento absoluto da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/EU}$); um aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou redução do débito urinário para menos de 0,5 mL/kg/h por 6 horas ou mais¹⁴⁰.

4.14.3 Complicações pulmonares

Síndrome do desconforto respiratório agudo: segundo os critérios de Berlim, início de hipoxemia aguda (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), presença de infiltrados bilaterais verificados na radiografia ou tomografia de tórax que não podem ser justificados por disfunção cardíaca¹⁴¹.

4.14.4 Complicações infecciosas

Sepse: infecção associada a resposta imunológica aberrante¹³⁰.

Choque séptico: subtipo mais grave de sepse, caracterizado por anormalidades celulares, bioquímicas e metabólicas¹³⁰.

Pneumonia: presença de infiltrado pulmonar novo, persistente ou progressivo na radiografia de tórax associado a pelo menos 2 dos seguintes critérios: temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$, contagem de leucócitos $> 12.000 \text{ células/mm}^3$ ou $< 3.000 \text{ células/mm}^3$, ou secreção endotraqueal purulenta com coloração Gram demonstrando > 25 neutrófilos e < 10 células epiteliais por campo¹⁴².

Infecção da corrente sanguínea: isolamento do mesmo microrganismo na hemocultura periférica e na cultura da ponta do cateter retirado¹⁴³.

4.14.5 Sangramento

Sangramento significativo: sangramento sintomático em um órgão ou área crítica, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericárdico, intramuscular com síndrome compartimental; ou sangramento com queda do nível de hemoglobina de 2 g/dL ou mais, com necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias¹⁴⁴.

4.14.6 Trombocitopenia induzida por heparina

Queda na contagem de plaquetas de pelo menos 50%, frequentemente atingindo níveis $< 150.000/\text{mm}^3$ associado a sinais de sintomas e/ou anticorpos contra complexos de heparina-PF4 presentes, ocorrendo pelo menos 5 dias do início do tratamento com heparina após exclusão de outras causas¹⁴⁵.

4.14.7 Eventos adversos

Um EA foi considerado qualquer ocorrência médica indesejável em um participante de ensaio clínico com um medicamento e não necessariamente relacionado ao tratamento. O sangramento é o efeito adverso mais comum da heparina e a TIH é um evento adverso conhecido do uso de HNF com incidência entre 0,5 e 5%¹⁴⁶.

Infecção grave: incluindo pneumonia, infecção do trato urinário, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sepse e artrite bacteriana.

Perfurações do trato gastrointestinal: complicação de diverticulite, incluindo peritonite aguda, perfuração do trato gastrointestinal inferior, fístula e abscesso.

Reação durante a infusão: o evento mais frequentemente relatado durante a infusão foi hipertensão e nas primeiras 24 horas, cefaleia e reações cutâneas.

Anafilaxia: reação observada durante a infusão da segunda a quarta administração de tocilizumabe.

Parâmetros laboratoriais alterados: como trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas e perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos)¹⁴⁷.

EA graves são as que resultaram em morte ou potencialmente fatal, ou que necessitaram de internação ou internação prolongada, ou que resultaram em incapacidade ou incapacidade persistente ou significativa.

A ocorrência de EA grave no protocolo deveria ser comunicada ao CEP local em até 24 horas do conhecimento pelo pesquisador/equipe de estudo responsável pelo centro participante.

Dada a gravidade da doença na COVID-19, não houve estudo pré-especificando critérios de interrupção do seguimento. A equipe do protocolo revisou os dados cegos de EA/EA graves a cada 2 semanas. Caso houvesse um número

preocupante de EAs inesperados, o pesquisador solicitaria a revisão dos dados de segurança em reunião *ad hoc* com o comitê externo independente de monitoramento de segurança, por videoconferência. Além disso, todos os eventos adversos graves identificados durante o estudo foram analisados pelo CEP e pelo sistema CEP/CONEP.

4.15 CÁLCULO AMOSTRAL

O estudo foi projetado para alcançar um poder de 80% para detectar um aumento na proporção de pacientes com melhora clínica de 55% nos grupos controles, comparados a uma melhora clínica de 80% no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe, considerando um erro tipo I bilateral de 5%. De acordo com essa premissa, e considerando 10% de perda de seguimento, o tamanho estimado da amostra foi de 308 pacientes divididos nos 4 braços de tratamento. A hipótese de uma ocorrência de 55% do desfecho primário nos três braços comparados foi baseada em dados preliminares publicados em julho de 2020, provenientes de uma coorte americana de pacientes graves com COVID-19 randomizados entre março e abril de 2020¹⁴⁸.

4.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação do desfecho primário foi realizada na população em uma análise com intenção de tratar. A proporção de pacientes com melhora clínica nos 4 braços durante as 4 semanas após a randomização foi comparada usando o teste Qui-quadrado de forma assintótica e a razão de chances com seu intervalo de confiança bicaudal de 95%.

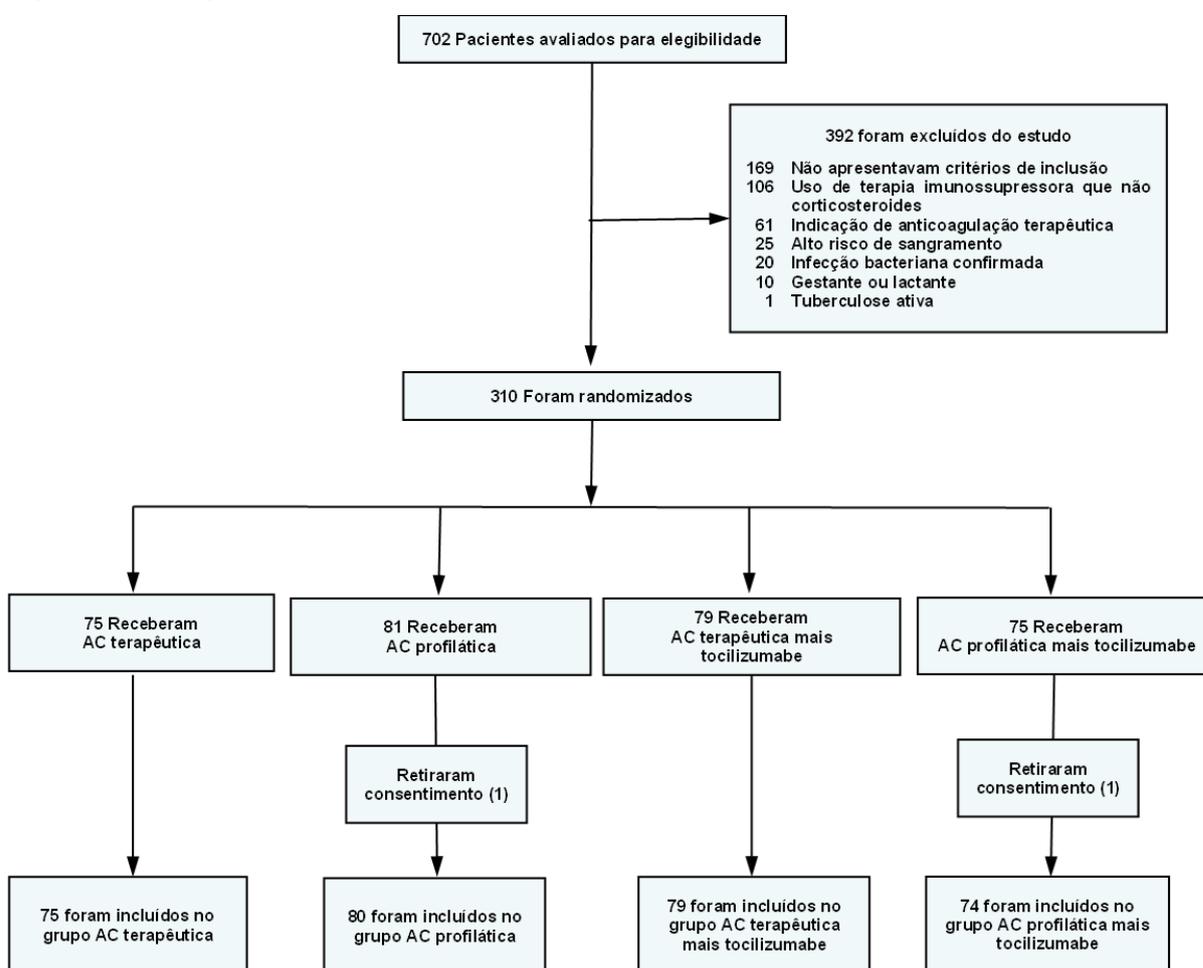
As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão (DP), e comparadas entre os grupos utilizando ANOVA de fator único. Para variáveis com distribuição não normal, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste *post hoc* de Dunn para comparar os grupos. Os dados categóricos foram avaliados pelo teste do Qui-quadrado ou da razão de verossimilhança. Foram calculadas as razões de chances (*odds ratio*, OR) utilizando o grupo AC profilática como referência.

Utilizou-se um nível de significância de 0,05 (bicaudal). As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS, versão 25 (IBM Corp., 2017, Armonk, NY).

5 RESULTADOS

No período de 16 de novembro de 2020 a 2 de agosto de 2021, um total de 702 pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade do estudo. Desses pacientes, 310 foram randomizados; dois retiraram o termo de consentimento e 308 foram incluídos na análise por intenção de tratar, sendo distribuídos da seguinte forma: 75 pacientes no grupo AC terapêutica, 80 no grupo AC profilática, 79 no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe, e 74 no grupo AC profilática mais tocilizumabe. O diagrama do estudo é apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Diagrama do estudo



AC: anticoagulação.

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

A Tabela 1 apresenta as características basais dos pacientes incluídos. No grupo AC terapêutica, 46 pacientes (61,3%) eram do sexo masculino, comparado a 39 pacientes (48,8%) no grupo AC profilática, 55 pacientes (69,6%) no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 43 pacientes (58,1%) no grupo AC profilática mais tocilizumabe.

A idade média e DP dos pacientes foi de 51 ± 13 anos no grupo AC terapêutica, 55 ± 13 anos no grupo AC profilática, 52 ± 15 anos no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 56 ± 11 anos no grupo AC profilática mais tocilizumabe. A maioria dos pacientes era branco (58,1% a 68%), seguido por multirraciais (27,5% a 33,8%) e negros (4% a 10%). O índice de massa corporal (IMC) médio e DP foram 31 ± 6 kg/m² no grupo AC terapêutica, 33 ± 8 kg/m² no grupo AC profilática, 31 ± 6 kg/m² no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 30 ± 5 kg/m² no grupo AC profilática mais tocilizumabe.

As comorbidades foram semelhantes entre os grupos, com hipertensão variando de 37,8% a 44%, presente em 33 pacientes (44%) do grupo AC terapêutica, 32 pacientes (40%) do grupo AC profilática, 33 pacientes (41,8%) do grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 28 pacientes (37,8%) do grupo AC profilática mais tocilizumabe. A prevalência de diabetes mellitus variou de 14,9% a 25%, obesidade de 29,1% a 36,3% e dislipidemia de 5% a 10,7%.

A distribuição dos pacientes na Escala Ordinal Modificada de 7 Pontos da OMS foi a seguinte: no grupo AC terapêutica, 17 pacientes (22,7%) tiveram pontuação 4, 43 (57,3%) tiveram pontuação 5 e 15 (20%) tiveram pontuação 6. No grupo AC profilática, 13 pacientes (16,3%) tiveram pontuação 4, 46 (57,5%) pontuação 5 e 21 (26,3%) pontuação 6. No grupo AC terapêutica mais tocilizumabe, 8 pacientes (10,1%) tiveram pontuação 4, 53 (67,1%) pontuação 5 e 18 (22,8%) pontuação 6. No grupo AC profilática mais tocilizumabe, 11 pacientes (14,9%) tiveram pontuação 4, 49 (66,2%) pontuação 5 e 14 (18,9%) pontuação 6. A maioria dos pacientes em todos os grupos apresentou pontuação 5, refletindo um nível intermediário de gravidade.

A utilização de medicamentos concomitantes variou entre os grupos. Corticosteroides foram usados por 64% a 70,3% dos pacientes, sendo mais frequente no grupo AC profilática mais tocilizumabe (70,3%). Antibióticos foram utilizados por 17,3% a 28,8% dos pacientes, sendo maior uso no grupo AC profilática (28,8%). Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina foram utilizados por 3,8% a 16,2% dos pacientes, com menor uso no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe (3,8%). Betabloqueadores foram utilizados por 3,8% a 9,5% dos pacientes, sendo mais frequente no grupo AC profilática mais tocilizumabe (9,5%). Estatinas foram usadas por 3,8% a 6,7% dos pacientes. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina foram utilizados por 1,3% a 9,3% dos pacientes. Antiagregantes plaquetários foram utilizados por 3,8% a 8,8% dos pacientes, sendo mais frequente no grupo AC profilática (8,8%).

O tempo entre internação e randomização foi medido em todos os grupos, apresentando uma mediana de 2 dias com intervalo interquartil (IIQ) de 1 a 3 dias. Quanto ao tempo de sintomas até a randomização, a mediana e o IIQ foram de 7 dias (4-11) no grupo AC terapêutica, 7 dias (3-10) no grupo AC profilática, 8 dias (4-11) no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 7 dias (3-11) no grupo AC profilática mais tocilizumabe.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes

Variáveis	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	P
Sexo (masculino)	46 (61,3%)	39 (48,8%)	55 (69,6%)	43 (58,1%)	0,06 ^a
Idade (anos), média e DP	51 ± 13	55 ± 13	52 ± 15	56 ± 11	0,07 ^e
Raça					0,68 ^b
Branco	51 (68%)	49 (61,3%)	52 (65,8%)	43 (58,1%)	
Multirracial	21 (28%)	22 (27,5%)	23 (29,1%)	25 (33,8%)	
Negro	3 (4%)	8 (10%)	4 (5,1%)	5 (6,8%)	
Asiático	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)	
IMC (kg/m ²), média ± DP	31 ± 6	33 ± 8	31 ± 6	30 ± 5	0,15 ^e
Comorbidades					
Hipertensão	33 (44%)	32 (40%)	33 (41,8%)	28 (37,8%)	0,88 ^a
Diabetes Mellitus	15 (20%)	20 (25%)	15 (19%)	11 (14,9%)	0,47 ^a
Obesidade	23 (30,7%)	29 (36,3%)	23 (29,1%)	23 (31,1%)	0,78 ^a
Dislipidemia	8 (10,7%)	4 (5%)	4 (5,1%)	5 (6,8%)	0,49 ^b
Câncer	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,03 ^b
Cirrose	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,41 ^b
Doença Renal	0 (0%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	2 (2,7%)	0,34 ^b
Doença Arterial Coronariana	3 (4%)	4 (5%)	5 (6,3%)	3 (4,1%)	0,90 ^b
Insuficiência Cardíaca	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,64 ^b
DPOC	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	0,41 ^b
Asma	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	4 (5,4%)	0,38 ^b
Tabagismo	0 (0%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)	1 (1,4%)	0,36 ^b
Etilismo	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1 (1,4%)	0,91 ^b
Escala Ordinal Modificada de 7 pontos da OMS					0,46 ^a
(4)	17 (22,7%)	13 (16,3%)	8 (10,1%)	11 (14,9%)	
(5)	43 (57,3%)	46 (57,5%)	53 (67,1%)	49 (66,2%)	
(6)	15 (20%)	21 (26,3%)	18 (22,8%)	14 (18,9%)	
Medicamentos concomitantes					
Corticosteroides	48 (64%)	48 (60%)	49 (62%)	52 (70,3%)	0,67 ^a
Antibióticos	13 (17,3%)	23 (28,8%)	19 (24,1%)	19 (25,7%)	0,97 ^a
BRA	12 (16%)	12 (15%)	3 (3,8%)	12 (16,2%)	0,30 ^a
Betabloqueadores	7 (9,3%)	3 (3,8%)	3 (3,8%)	7 (9,5%)	0,40 ^a
Estatinas	5 (6,7%)	4 (5%)	3 (3,8%)	4 (5,4%)	0,72 ^b
IECA	7 (9,3%)	1 (1,3%)	5 (6,3%)	4 (5,4%)	0,28 ^a
Antiagregantes plaquetários	4 (5,3%)	7 (8,8%)	3 (3,8%)	3 (4,1%)	0,53 ^b
Tempo entre internação e randomização (dias)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	
Tempo de sintomas até randomização (dias)	7 (4-11)	7 (3-10)	8 (4-11)	7 (3-11)	

e: Análise de Variância (ANOVA); a: Teste qui-quadrado de Pearson; b: Teste da razão de verossimilhança; P: Valor de p (significância estatística).

*Escala Ordinal Modificada de 7 pontos da Organização Mundial de Saúde: (4) Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; (5) Hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos; (6) Hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos.

IIQ: intervalo interquartil; AC: anticoagulação; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

A Tabela 2 apresenta as análises dos biomarcadores dos pacientes ao longo do estudo. Os níveis de PCR (mg/mmol) no dia 1 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. No entanto, no dia 3, os níveis de PCR diminuíram significativamente nos grupos que receberam tocilizumabe, com medianas de 29 (18 - 46) e 30 (15 - 58), comparados aos grupos sem tocilizumabe. No dia 7, essa diferença se manteve, com os grupos com tocilizumabe apresentando valores muito mais baixos [3 (2 - 6) e 3 (2 - 8)].

Os níveis de troponina (pg/mL), NT-proBNP e ferritina foram semelhantes entre os grupos nos dias 1, 3 e 7, sem diferenças estatisticamente significativas. Em relação à IL-6 (pg/mL), os grupos com tocilizumabe mostraram aumentos significativos nos níveis no dia 3, com medianas de 281 (90-835) e 216 (77-459), contrastando com os grupos sem tocilizumabe. No dia 7, essa tendência permaneceu, com níveis mais altos de IL-6 nos grupos com tocilizumabe.

Os níveis de dímero-D (ng/mL) no dia 1 foram comparáveis entre os grupos. No dia 3, não houve diferenças estatisticamente significativas. No dia 7, os grupos que receberam tocilizumabe apresentaram níveis mais altos de dímero-D, em comparação aos grupos sem tocilizumabe.

Tabela 2 - Análises dos biomarcadores

Variáveis (IIQ)	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	P ^c
PCR (mg/mmol)					
D1	120 (59-163)	80 (47-132)	104 (48-177)	98 (41-163)	0,24
D3	65 (27-151)	51 (25-108)	29 (18-46)*	30 (15-58)*	<0,001
D7	17 (6-51)	21 (8-71)	3 (2-6)*	3 (2-8)*	<0,001
Troponina (pg/mL)					
D1	7 (4-16)	4 (3-13)	6 (3-17)	5 (3-16)	0,66
D3	4 (3-10)	3 (3-11)	5 (3-13)	3 (3-11)	0,86
D7	7 (3-50)	7 (3-40)	9 (3-34)	6 (3-26)	0,71
IL-6 (pg/mL)					
D1	14 (7-34)	16 (6-40)	24 (11-54)	17 (6-64)	0,14
D3	12 (3-41)	12 (5-42)	281 (90-835)*	216 (77-459)*	<0,001
D7	4 (3-18)	8 (3-23)	114 (51-529)*	98 (37-573)*	<0,001
NT-proBNP					
D1	207 (33-649)	102 (39-955)	169 (60-573)	98 (52-351)	0,65
D3	224 (20-617)	141 (23-628)	192 (23-341)	119 (41-338)	0,59
D7	144 (10-410)	60 (10-517)	59 (14-466)	52 (25-211)	0,85
Dímero-D (ng/mL)					
D1	1253 (720-3881)	1606 (826-4119)	1910 (949-3827)	1193 (718-2579)	0,25
D3	1224 (745-3348)	2117 (818-5536)	1800 (689-6051)	1751 (759-7728)	0,31
D7	947 (495-2393)	2125 (811-5034)*	2159 (749-3675)*	1734 (910-8299)*	0,002
Ferritina (ng/mL)					
D1	1096 (522-1686)	1050 (646-1649)	1227 (772-1619)	1243 (580-1620)	0,93
D3	950 (509-1575)	937 (638-1366)	1044 (601-1468)	1159 (532-1580)	0,85
D7	886 (448-1625)	896 (525-1238)	899 (552-1514)	973 (526-1501)	0,85

c: Teste de Kruskal-Wallis; *(vs. AC terapêutica, teste de Dunn): <0,0; P: Valor de p (significância estatística). IIQ: intervalo interquartil; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; D1: Dia 1 após randomização; D3: Dia 3 após randomização; D7: Dia 7 após randomização; AC: anticoagulação.

A Tabela 3 compara os sintomas dos pacientes à admissão hospitalar entre os grupos de tratamento. Febre foi relatada por 46,3% a 61,3% dos pacientes, sem diferença significativa ($P=0,24$). Tosse variou de 58,1% a 73,4% entre os grupos ($P=0,16$). Dispneia foi um dos sintomas mais comuns, presente em 70,7% a 83,5% dos pacientes, também sem diferença significativa ($P=0,29$). Outros sintomas como mialgia, odinofagia, alteração do olfato e do paladar, coriza, cefaleia, diarreia, dor abdominal e náuseas foram relatados com frequências variadas, mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Tabela 3 - Sintomas à admissão hospitalar

Variáveis	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	P
Febre	46 (61,3%)	37 (46,3%)	41 (51,9%)	43 (58,1%)	0,24 ^a
Mialgia	31 (41,3%)	29 (36,3%)	28 (35,4%)	25 (33,8%)	0,80 ^a
Tosse	53 (70,7%)	50 (62,5%)	58 (73,4%)	43 (58,1%)	0,16 ^a
Odinofagia	8 (10,7%)	7 (8,8%)	12 (15,2%)	6 (8,1%)	0,48 ^a
Alteração do olfato	8 (10,7%)	10 (12,5%)	11 (13,9%)	5 (6,8%)	0,53 ^a
Alteração de paladar	9 (12%)	10 (12,5%)	14 (17,7%)	7 (9,5%)	0,48 ^a
Dispneia	53 (70,7%)	60 (75%)	66 (83,5%)	57 (77%)	0,29 ^a
Coriza	5 (6,7%)	13 (16,3%)	7 (8,9%)	6 (8,1%)	0,19 ^a
Cefaleia	17 (22,7%)	19 (23,8%)	23 (29,1%)	15 (20,3%)	0,62 ^a
Diarreia	12 (16%)	9 (11,3%)	6 (7,6%)	11 (14,9%)	0,38 ^a
Dor abdominal	2 (2,7%)	3 (3,8%)	3 (3,8%)	4 (5,4%)	0,86 ^a
Náuseas	7 (9,3%)	4 (5%)	6 (7,6%)	5 (6,8%)	0,77 ^a

a: Teste qui-quadrado de Pearson; P: Valor de p (significância estatística).
AC: anticoagulação.

A Tabela 4 apresenta os sinais vitais dos pacientes à admissão hospitalar. A média da pressão sistólica variou de 125 a 129 mmHg entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas ($P=0,60$). A média da pressão diastólica variou de 74 a 78 mmHg, também sem diferenças significativas ($P=0,27$). A frequência cardíaca média variou de 83 a 89 batimentos por minuto.

Tabela 4 - Sinais vitais à admissão hospitalar

Variáveis	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	P
Pressão Sistólica (mmHg), média e DP	125 ± 20	126 ± 18	129 ± 18	127 ± 19	0,60 ^e
Pressão Diastólica (mmHg), média e DP	76 ± 13	74 ± 11	78 ± 13	77 ± 14	0,27 ^e
Frequência Cardíaca (bat/min), média e DP	89 ± 15	83 ± 17	86 ± 15	84 ± 15	0,09 ^e
Temperatura Corporal (°C), média e DP	36 ± 1	36 ± 1	36 ± 4	36 ± 4	0,68 ^e

e: Análise de Variância (ANOVA); P: Valor de p (significância estatística).

DP: desvio padrão; AC: anticoagulação; mmHg: milímetros de mercúrio; bat: batimentos; min: minutos; °C: graus Celsius.

A Tabela 5 detalha os medicamentos utilizados durante a internação hospitalar. Observa-se que a utilização de antiagregantes plaquetários variou entre 3,8% e 8,8% entre os grupos, sem diferenças significantes (P=0,53). O uso de antibióticos foi consistentemente alto em todos os grupos, variando de 41,9% a 45,6%, também sem diferenças entre os grupos (P=0,97). Corticosteroides foram amplamente utilizados, com frequências de 69,6% a 77%, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (P=0,68). A utilização de estatinas variou de 5,1% a 9,3% entre os grupos (P=0,72).

Tabela 5 - Outros medicamentos utilizados durante o estudo

Variáveis	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	P
Antiagregantes plaquetários	4 (5,3%)	7 (8,8%)	3 (3,8%)	3 (4,1%)	0,53 ^b
Antibióticos	33 (44%)	36 (45%)	36 (45,6%)	31 (41,9%)	0,97 ^a
Betabloqueadores	9 (12%)	4 (5%)	6 (7,6%)	8 (10,8%)	0,40 ^a
Corticosteroides	56 (74,7%)	56 (70%)	55 (69,6%)	57 (77%)	0,68 ^a
Estatinas	7 (9,3%)	5 (6,3%)	4 (5,1%)	4 (5,4%)	0,72 ^b
IECA	7 (9,3%)	2 (2,5%)	6 (7,6%)	8 (10,8%)	0,22 ^a
BRA	12 (16%)	14 (17,5%)	7 (8,9%)	14 (18,9%)	0,31 ^a

a: Teste qui-quadrado de Pearson; b: Teste da razão de verossimilhança; P: Valor de p (significância estatística).

AC: anticoagulação; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina.

Todos os 153 pacientes randomizados para os grupos 3 e 4 receberam uma dose intravenosa de tocilizumabe, conforme o protocolo do estudo. Em relação à heparina, as variações e os desvios observados no protocolo de administração estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Desvio de protocolo relacionado à heparina

Variável	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	P
Pacientes com estratégia diferente de heparina n. (%)	12 (16%)	10 (12,5%)	19 (24,1%)	9 (12,2%)	0,15 ^a

a: Teste qui-quadrado de Pearson; P: Valor de p (significância estatística).

5.2 DESFECHO PRIMÁRIO

Pacientes no grupo de AC terapêutica apresentaram maior proporção de melhora clínica em comparação ao grupo de referência (AC profilática): 64/75 (85%) *versus* 51/80 (64%), com uma razão de chances de 3,31; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,51 a 7,26; P=0,003, o que demonstra diferença estatisticamente significativa em relação ao desfecho primário proposto. Para os pacientes que receberam a combinação de AC terapêutica e tocilizumabe, 53 pacientes (67%) atingiram o desfecho primário de melhora clínica, com uma razão de chances de 1,16 (IC 95%, 0,60-2,23) e um valor de P de 0,66. No grupo de pacientes que receberam a combinação de AC profilática e tocilizumabe, 49 (66%) alcançaram o desfecho de primário de melhora clínica, apresentando uma razão de chances de 1,12 (IC 95%, 0,57-2,16) e um valor de P de 0,57. Os desfechos estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Desfecho primário do estudo

	AC terapêutica	AC profilática	AC terapêutica + tocilizumabe	AC profilática + tocilizumabe	P
N =	75	80	79	74	
Desfecho primário					
Alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal modificada de 7 pontos recomendada pela OMS em 30 dias, N ^o (%)	64 (85)	51 (64)	53 (67)	49 (66)	0,013 ^a
Razão de chances (95% IC)	3,31 (1,51-7,26)	Referência	1,16 (0,60-2,23)	1,12 (0,57-2,16)	
P	0,003		0,66	0,57	

a: Teste qui-quadrado de Pearson; P: Valor de p (significância estatística).

AC: anticoagulação; IC: intervalo de confiança.

5.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

A análise dos desfechos secundários revelou que a mortalidade em 30 dias foi menor no grupo AC terapêutica (9%) comparado ao grupo de referência, AC profilática (29%), com uma razão de chances de 0,26 (IC 95%, 0,1-0,64; $P=0,003$). Os grupos que receberam tocilizumabe, tanto em combinação com AC terapêutica (22%) quanto com AC profilática (26%), não mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo de referência.

O tempo de permanência na UTI variou entre os grupos, com medianas de 11 a 17 dias, sem diferenças significativas ($P=0,87$). A necessidade de ventilação mecânica invasiva foi similar entre os grupos, variando de 16% a 22%, com dias de ventilação variando de 4 a 10 dias ($P=0,79$ e $P=0,11$, respectivamente). A necessidade de vasopressores e a duração do uso também não diferiram significativamente entre os grupos ($P=0,91$ e $P=0,10$). A incidência de IRA foi alta em todos os grupos, variando de 50% a 61% ($P=0,54$), enquanto a necessidade de terapia substituição renal foi baixa, variando de 1% a 6% ($P=0,33$). Complicações cardiovasculares, incluindo lesão miocárdica, arritmias, infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico, miocardite/pericardite, disfunção ventricular e tromboembolismo venoso, mostraram variação entre os grupos, mas sem diferenças estatisticamente significativas (valores de P variando de 0,08 a 0,92). Os resultados dos desfechos secundários estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Desfechos secundários do estudo

	AC terapêutica	AC profilática	AC terapêutica + tocilizumabe	AC profilática + tocilizumabe	P
N=	75	80	79	74	
Desfechos secundários					
Mortalidade em 30 dias, N° (%)	7 (9)	23 (29)	17 (22)	19 (26)	0,02 ^a
Razão de chances (95% IC)	0,26 (0,1-0,64)	Referência	0,68 (0,33-1,4)	0,86 (0,42-1,74)	
P	0,003		0,295	0,669	
Tempo de permanência na UTI, mediana (IIQ), dias	11 (5-27)	14 (6-25)	17 (7-24)	16 (9-26)	0,87 ^c
Pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva N° (%)	12 (16)	13 (16)	14 (18)	16 (22)	0,79 ^a
Dias de ventilação mecânica invasiva, mediana (IIQ)	7 (2-16)	10 (7-14)	4 (2-11)	4 (2-8)	0,11 ^c
Pacientes que necessitaram de vasopressores, N° (%)	12 (16)	12 (15)	12 (15)	14 (19)	0,91 ^a
Duração dos vasopressores, mediana (IIQ), dias	7 (2-20)	10 (8-14)	3 (1-16)	4 (2-8)	0,10 ^c
Insuficiência renal aguda (AKIN≥1), N° (%)	46 (61)	47 (59)	45 (57)	37 (50)	0,54 ^a
Terapia de substituição renal, N° (%)	4 (5)	5 (6)	5 (6)	1 (1)	0,33 ^b
Complicações cardiovasculares, N° (%):					
Lesão miocárdica	10 (13)	8 (10)	7 (9)	9 (12)	0,81 ^a
Arritmias	11 (15)	8 (10)	7 (9)	12 (16)	0,44 ^a
Infarto agudo do miocárdio	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0,41 ^b
Choque cardiogênico	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0,43 ^b
Miocardite/pericardite	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0,23 ^b
Disfunção ventricular	1 (1)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0,92 ^b
Tromboembolismo venoso, N° (%)	0 (0)	3 (4)	1 (1)	4 (3)	0,08 ^b

a: Teste qui-quadrado de Pearson; b: Teste da razão de verossimilhança; c: Teste de Kruskal-Wallis; P: Valor de p (significância estatística).

AC: anticoagulação; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; IIQ: intervalo interquartil; AKIN: *Acute Kidney Injury Network*.

A Tabela 9 apresenta a causa de óbito dos pacientes do estudo.

Tabela 9 - Lista de pacientes com causas do óbito

Caso	Grupo	Número do caso	Dias após randomização	Causa do óbito
1	AC profilática	HE55001002	D9	Choque séptico
2	AC profilática	HE55001005	D20	Disfunção de múltiplos órgãos
3	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001011	D5	Disfunção de múltiplos órgãos
4	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001013	D1	Choque séptico
5	AC profilática	HE55001016	D10	Choque séptico
6	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001027	D9	Choque séptico
7	AC profilática	HE55001031	D9	Choque séptico
8	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001035	D27	Disfunção de múltiplos órgãos
9	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001053	D6	Disfunção de múltiplos órgãos
10	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001057	D1	Choque séptico
11	AC profilática	HE55001058	D8	Disfunção de múltiplos órgãos
12	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001063	D17	Choque séptico
13	AC profilática	HE55001067	D30	Disfunção de múltiplos órgãos
14	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001068	D18	Choque séptico
15	AC profilática	HE55001073	D13	Choque séptico
16	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001074	D24	Choque séptico
17	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001075	D7	Choque séptico
18	AC terapêutica	HE55001078	D1	Choque séptico
19	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001079	D23	Disfunção de múltiplos órgãos
20	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001090	D28	Choque séptico
21	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001092	D7	Choque séptico
22	AC terapêutica	HE55001094	D21	Choque séptico
23	AC profilática	HE55001096	D14	Disfunção de múltiplos órgãos
24	AC profilática	HE55001100	D12	Disfunção de múltiplos órgãos
25	AC terapêutica	HE55001106	D6	Choque séptico
26	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001108	D14	Choque séptico
27	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001109	D1	Pneumomediastino
28	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001110	D10	Choque séptico
29	AC profilática	HE55001111	D11	Choque séptico
30	AC terapêutica	HE55001112	D6	Choque séptico
31	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001114	D22	Choque séptico
32	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001117	D11	Choque séptico
33	AC profilática	HE55001120	D10	Choque séptico
34	AC profilática	HE55001122	D20	Disfunção de múltiplos órgãos
35	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001123	D3	Choque séptico
36	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001125	D4	Choque séptico

continua

conclusão

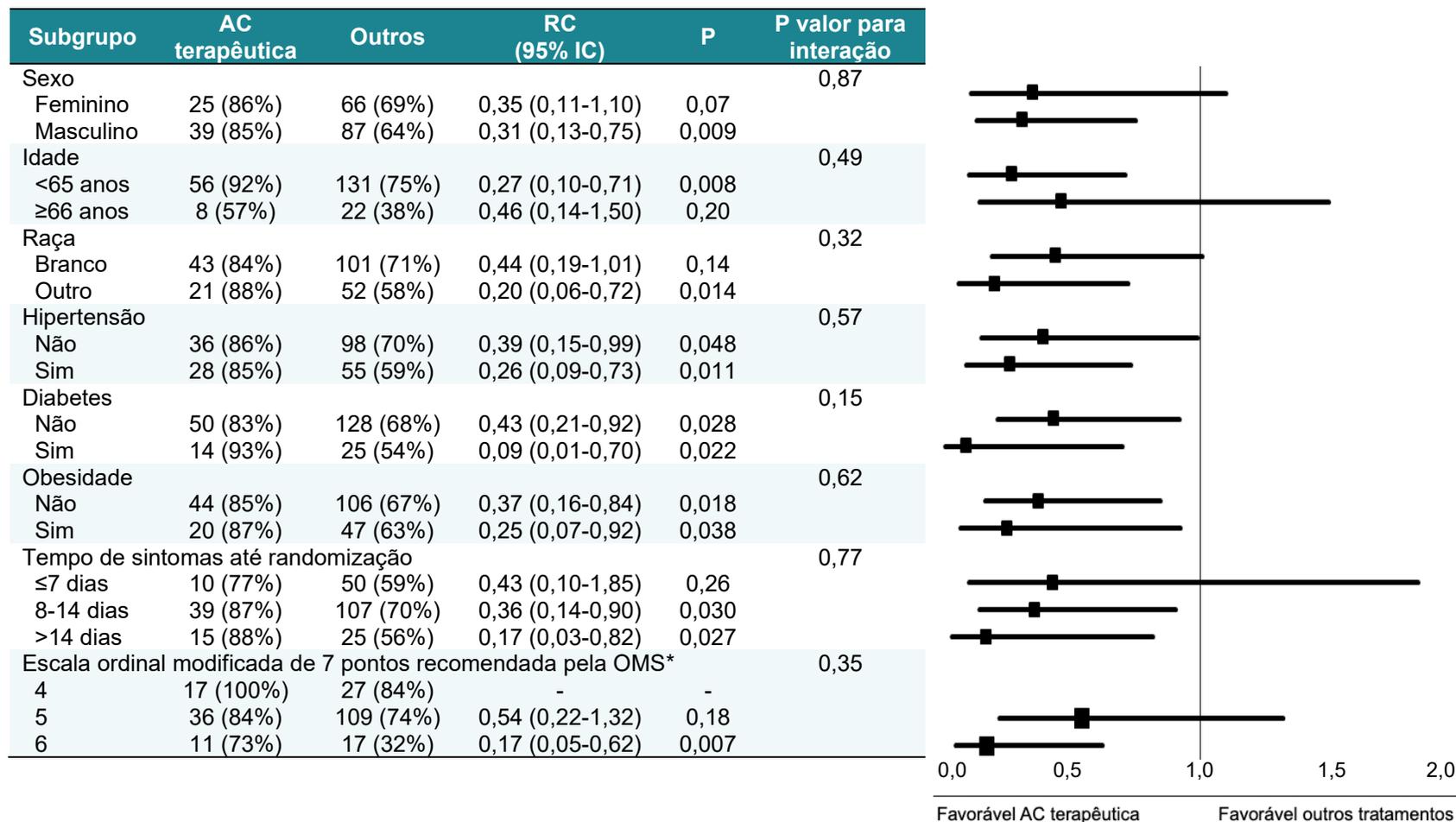
Caso	Grupo	Número do caso	Dias após randomização	Causa do óbito
37	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001132	D13	Choque séptico
38	AC profilática	HE55001136	D17	Choque séptico
39	AC profilática	HE55001143	D26	Choque anafilático
40	AC profilática	HE55001152	D12	Choque hemorrágico
41	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001154	D4	Choque séptico
42	AC profilática	HE55001174	D4	Choque séptico
43	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001175	D13	Choque séptico
44	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001186	D20	Choque séptico
45	AC profilática	HE55001190	D17	Choque séptico
46	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001191	D13	Choque séptico
47	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55001197	D6	Disfunção de múltiplos órgãos
48	AC terapêutica	HE55001200	D20	Choque séptico
49	AC profilática	HE55001226	D12	Injúria renal aguda (hipercalcemia)
50	AC terapêutica	HE55001236	D28	Choque séptico
51	AC profilática mais tocilizumabe	HE55001248	D7	Disfunção de múltiplos órgãos
52	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55006003	D1	Choque séptico
53	AC profilática	HE55006005	D12	Disfunção de múltiplos órgãos
54	AC profilática mais tocilizumabe	HE55006008	D14	Choque séptico
55	AC profilática	HE55006010	D26	Disfunção de múltiplos órgãos
56	AC profilática mais tocilizumabe	HE55006011	D16	Disfunção de múltiplos órgãos
57	AC profilática	HE55006016	D12	Choque séptico
58	AC profilática	HE55009006	D20	Choque séptico
59	AC profilática mais tocilizumabe	HE55010002	D29	Choque séptico
60	AC profilática mais tocilizumabe	HE55011003	D19	Choque séptico
61	AC terapêutica	HE55011005	D3	Choque séptico
62	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55011006	D9	Choque séptico
63	AC profilática	HE55017002	D19	Choque séptico
64	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55021009	D7	Disfunção de múltiplos órgãos
65	AC terapêutica mais tocilizumabe	HE55021010	D19	Choque séptico
66	AC profilática mais tocilizumabe	HE55021016	D6	Disfunção de múltiplos órgãos

AC: anticoagulação.

5.4 ANÁLISE DE SUBGRUPOS

A magnitude do efeito benéfico da AC terapêutica sobre o desfecho primário foi consistente em todas as análises de subgrupo, conforme ilustrado na Figura 9. A Figura 9 apresenta um *forest plot* detalhado do desfecho primário de melhora clínica em 30 dias em diferentes subgrupos de pacientes, estratificados por características como gravidade da doença, comorbidades e características demográficas. Em todos os subgrupos, a AC terapêutica foi associada a uma redução do desfecho primário em 30 dias em comparação com a AC profilática. A magnitude dessa redução variou entre os subgrupos, mas foi consistente em todos eles, demonstrando a robustez do efeito benéfico da AC terapêutica.

Figura 9 - Análise de subgrupos



P: Valor de p (significância estatística).

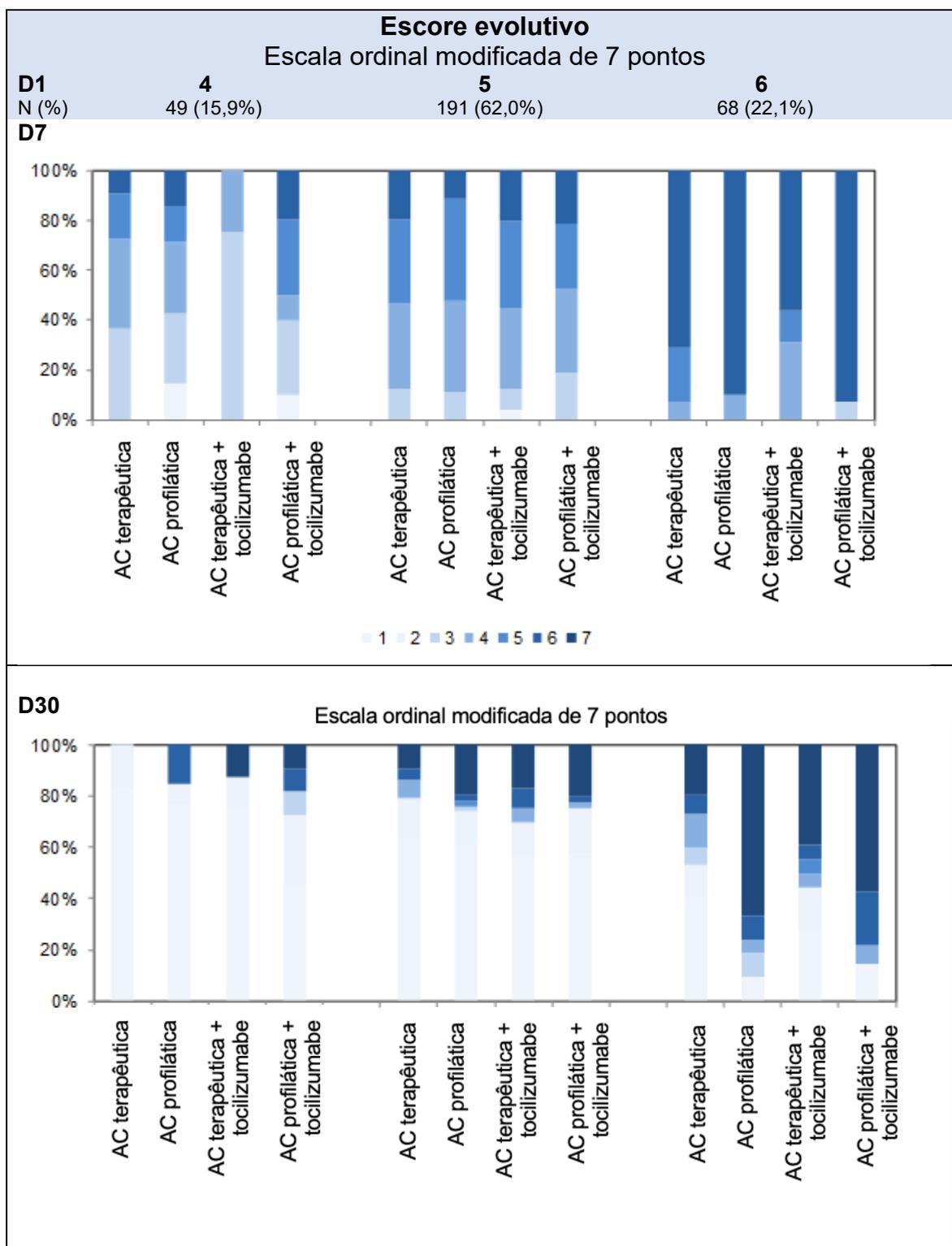
*Escala ordinal modificada de 7 pontos recomendada pela Organização Mundial da Saúde: (1) Não hospitalizado, sem limitações para atividades; (2) Não hospitalizado, porém com limitações para atividades; (3) Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; (4) Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; (5) Hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos; (6) Hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos; (7) Morte.

RC: razão de chances; 95% IC: 95% Intervalo de confiança; AC: anticoagulação; OMS: Organização Mundial de Saúde.

A Figura 10 se propõe a realizar uma análise aprofundada da evolução da escala ordinal modificada de 7 pontos recomendado pela OMS ao longo do estudo, fornecendo uma representação gráfica da distribuição do escore em cada momento de avaliação, possibilitando a visualização da trajetória individual dos pacientes e a comparação entre os diferentes grupos do estudo.

A escala ordinal modificada de 7 pontos foi o instrumento de avaliação clínica que permitiu classificar a gravidade da disfunção respiratória em sete categorias, desde ausência de sintomas até morte. A distribuição do escore apresentou uma melhora significativa ao longo do estudo, com um aumento no número de pacientes nas categorias de menor gravidade e uma redução no número de pacientes nas categorias de maior gravidade.

Figura 10 - Distribuição evolutiva do escore dos pacientes



D1: dia da randomização D7: dia 7 após randomização; D30: dia 30 após randomização; Escala ordinal modificada de 7 pontos recomendada pela Organização Mundial da Saúde; (1) Não hospitalizado, sem limitações para atividades; (2) Não hospitalizado, porém com limitações para atividades; (3) Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; (4) Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; (5) Hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos; (6) Hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos; (7) Morte.

AC: anticoagulação.

5.5 SEGURANÇA

EA graves foram relatados em 12 de 75 pacientes (16%) no grupo AC terapêutica, 15 de 80 pacientes (18,8%) no grupo AC profilática, 18 de 79 pacientes (22,8%) no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 21 dos 74 pacientes (28,4%) no grupo AC profilática mais tocilizumabe ($P=0,277$), descritos na Tabela 10.

O risco de sangramento *major* foi significativamente menor no grupo de AC profilática em comparação com os outros grupos, com 1,3% dos pacientes no grupo de AC profilática apresentando sangramento major, em comparação com 6,7% no grupo de AC terapêutica, 5% no grupo de AC terapêutica mais tocilizumabe e 0% no grupo de AC profilática mais tocilizumabe, atingindo significância estatística ($P = 0,029$).

Choque séptico foi diagnosticado em 8 (10,7%) pacientes no grupo AC terapêutica, em 13 (16,3%) pacientes no grupo AC profilática, em 18 pacientes (22,8%) no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e em 21 pacientes (28,4%) no grupo AC profilática mais tocilizumabe ($P=0,036$).

A Tabela 10 apresenta a descrição detalhada dos desfechos de segurança.

Tabela 10 - Desfechos de segurança

	AC terapêutica	AC profilática	AC terapêutica + tocilizumabe	AC profilática + tocilizumabe	p
N=	75	80	79	74	
Desfechos	12 (16,0%)	15 (18,8%)	18 (22,8%)	21 (28,4%)	0,27 ^a
Eventos					
Sangramento significativo	5 (6,7%)	1 (1,3%)	4 (5,0%)	0 (0,0%)	0,02 ^b
TIH	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,44 ^b
Choque séptico	8 (10,7%)	13 (16,3%)	18 (22,8%)	21 (28,4%)	0,03 ^c

a: Teste qui-quadrado de Pearson; b: Teste da razão de verossimilhança; c: Teste de Kruskal-W
P: Valor de p (significância estatística).

*Sangramento significativo: diminuição do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de ≥ 2 unid. de concentrado de hemácias.

TIH: trombocitopenia induzida por heparina; AC: anticoagulação.

A Tabela 11 apresenta uma análise detalhada de outros eventos adversos de interesse especial, além dos já descritos anteriormente. A tabela inclui informações sobre a frequência de cada evento em cada grupo de tratamento, incluindo injúria renal, eventos cardiovasculares e hepatotoxicidade, permitindo uma comparação precisa entre os grupos.

Tabela 11 - Eventos adversos em 30 dias

Variáveis	AC terapêutica	AC profilática	AC terapêutica + tocilizumabe	AC profilática + tocilizumabe	P
N=	75	80	79	74	
Terapia de substituição renal	6 (8%)	10 (12,5%)	7 (8,9%)	2 (2,7%)	0,17 ^a
Embolia pulmonar	2 (2,7%)	6 (7,5%)	4 (5,1%)	5 (6,8%)	0,53 ^b
Miocardite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Infarto agudo do miocárdio	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (4,1%)	0,21 ^b
Choque cardiogênico	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	0,42 ^b
Arritmia ventricular	0 (0%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,24 ^b
Arritmia atrial	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	4 (5,4%)	0,31 ^b
Acidente vascular cerebral isquêmico	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0,40 ^b
Acidente vascular cerebral hemorrágico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,41 ^b
Trombose venosa profunda	0 (0%)	3 (3,8%)	5 (6,3%)	2 (2,7%)	0,07 ^b
Coagulopatia	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,44 ^b
Insuficiência hepática aguda	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0,12 ^b
Neutropenia idiopática	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,41 ^b
Anafilaxia	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,44 ^b
Barotrauma ou pneumotórax	1 (1,3%)	0 (0%)	4 (5,1%)	1 (1,4%)	0,10 ^b
Fístula broncopleural	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,44 ^b

a: Teste qui-quadrado de Pearson; b: Teste da razão de verossimilhança; P: Valor de p (significância estatística).

AC: anticoagulação.

6 DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico randomizado multicêntrico que incluiu 308 pacientes e analisou diferentes regimes de anticoagulação associado ou não ao uso do tocilizumabe, a anticoagulação terapêutica com heparina resultou na melhora do estado clínico e na redução da mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Este estudo é pioneiro ao analisar a combinação de diferentes regimes de anticoagulação com ou sem tocilizumabe em uma população de pacientes graves com COVID-19.

Entender os diferentes fenótipos da COVID-19 e como eles requerem diferentes abordagens terapêuticas é essencial para definir precocemente as estratégias para reduzir complicações incluindo mortalidade. O benefício terapêutico da heparina deve-se provavelmente não somente ao seu efeito anticoagulante, mas também devido a sua ação anti-inflamatória e imunomoduladora especialmente nos estágios iniciais da doença²².

Foram incluídos pacientes com a forma grave de COVID-19 nos primeiros 10 dias de evolução clínica. À randomização, a maioria dos pacientes, apesar de apresentarem a forma grave da doença, encontrava-se nas unidades de emergência, devido a limitações no número de leitos de terapia intensiva no Brasil durante a pandemia.

Vários estudos randomizados de alta qualidade foram publicados sobre o papel da AC terapêutica em pacientes hospitalizados com COVID-19^{19,72,77,78,82}. A maioria dos estudos mostrou que a heparina terapêutica traz benefícios aos pacientes com gravidade moderada da doença e que não necessitam de cuidados em nível de UTI. Os ensaios da plataforma ATTACC, ACTIV-4a e REMAP-CAP demonstraram uma redução nos dias livres de suporte de órgãos com dose terapêutica de heparina em pacientes não críticos, com um benefício de tratamento mais aparente em pacientes com dímero-D elevado⁸¹. Em contraste, o maior ensaio recentemente publicado não observou diferenças estatisticamente significantes no desfecho primário composto ao comparar heparina em dose profilática, enoxaparina em dose terapêutica ou apixabana em dose terapêutica¹⁴⁹. Os autores deste grupo também publicaram seus achados relacionados ao tratamento de pacientes gravemente enfermos com heparina em dose terapêutica⁸⁰. O ensaio foi interrompido precocemente devido à futilidade, apesar de ter incluído mais de 1000 pacientes.

O ensaio clínico ACTION⁷⁸ avaliou o uso de rivaroxabana e enoxaparina em doses terapêuticas, seguido por rivaroxabana até o 30º dia, em pacientes

hospitalizados com COVID-19 e níveis elevados de dímero-D. Os resultados demonstraram que essa estratégia não resultou em uma redução significativa nos desfechos clínicos, como tempo até a morte, duração da hospitalização ou necessidade de oxigênio suplementar em 30 dias, quando comparada à AC profilática. Além disso, houve um aumento nos eventos hemorrágicos, destacando os riscos associados ao uso terapêutico dessas medicações nesse contexto.

Similarmente, o ensaio INSPIRATION⁸² em pacientes críticos com COVID-19 não encontrou benefício de um regime de AC em dose intermediária em dias livres de suporte de órgãos ou mortalidade em comparação com a HNF profilática padrão ou enoxaparina. Por outro lado, o ensaio clínico HEP-COVID⁷⁷, utilizando um desenho antitrombótico clássico, demonstrou que a heparina em dose terapêutica em pacientes hospitalizados com níveis de dímero-D ≥ 4 vezes o limite superior da normalidade melhorou os desfechos clínicos sem aumentar sangramento maior. Esse benefício foi observado apenas em pacientes não internado em UTI, destacando a importância da estratificação dos pacientes.

Notavelmente, o ensaio clínico RAPID¹⁹, realizado com pacientes moderadamente enfermos com níveis elevados de dímero-D, não mostrou vantagem da heparina terapêutica sobre a heparina profilática na redução do desfecho combinado de morte, necessidade de ventilação invasiva/não invasiva e admissão em UTI. No entanto, reduziu significativamente o desfecho secundário de morte, sugerindo benefícios potenciais além do desfecho principal.

Diversas razões podem explicar os benefícios da heparina que foram observados no presente estudo. A maioria dos ensaios com heparina foram multicêntricos e internacionais, incluindo pacientes com múltiplos fenótipos da doença e resposta distinta às terapias. Características individuais de pacientes e doenças, como raça, viremia, mecanismos inflamatórios e trombóticos, podem ser os impulsionadores dos benefícios da heparina no COVID-19. Este estudo incluiu pacientes brasileiros críticos com necessidade de suporte de terapia intensiva, a maioria em uso de ventilação mecânica não invasiva com oxigênio ou ventilação mecânica invasiva com internação recente. A heparina foi administrada na maioria dos pacientes dentro de 2 dias após a chegada ao hospital e dentro de 7 dias após início dos sintomas, sendo a maioria dos pacientes randomizada ainda na emergência, na fase inicial do quadro de COVID-19.

Há a hipótese de que a heparina terapêutica evitou a tromboinflamação antes do desenvolvimento de um estado hiperinflamatório irreversível e avassalador, precocemente à instalação da tempestade de citocinas que ocorre na fase avançada da doença, especialmente nos dias subsequentes à internação, durante a permanência em ambiente de UTI¹⁵⁰. Os mecanismos não anticoagulantes subjacentes ao tratamento de pacientes com COVID-19 com heparina incluem: inibição da atividade da heparanase, evitando vazamento endotelial; neutralização de quimiocinas e citocinas; interferência no tráfico de leucócitos; redução da entrada celular viral e neutralização de histonas citotóxicas extracelulares¹⁵¹.

No presente estudo foram incluídos apenas pacientes graves, caracterizados pela necessidade de suporte respiratório, definindo cuidados em nível de UTI. Deve-se também levar em consideração que muitos pacientes durante a pandemia, especialmente em países como o Brasil, mesmo necessitando de cuidados em UTI geralmente ainda estão em emergências ou em outras unidades de cuidados nos primeiros dias de internação. Diante do exposto, é fundamental que os sistemas de saúde considerem a realidade de países de baixa e média renda ao definir critérios de gravidade para pacientes durante uma pandemia, a fim de garantir o acesso universal a cuidados de saúde de qualidade.

Em estudos anteriores, a gravidade moderada da doença foi definida como hospitalização por COVID-19 sem a necessidade de cuidados em nível de UTI. No ACTIV-4a⁸⁰, no qual os pesquisadores descobriram que os cuidados em nível de UTI eram difíceis de definir durante a pandemia, a necessidade de suporte de órgãos, independentemente do ambiente hospitalar, foi usada para definir os cuidados em nível de UTI. Os pacientes que foram admitidos em UTI, mas sem receber suporte clínico maior, foram considerados moderadamente doentes. As diferentes definições de gravidade da doença durante as pandemias têm contribuído para efeitos controversos dos resultados das terapias estudadas.

Os dados estatísticos obtidos neste estudo demonstraram que o tocilizumabe não proporcionou benefícios adicionais aos pacientes randomizados. Portanto, o tocilizumabe com AC profilática ou terapêutica não resultou em melhora clínica e falhou demonstrar benefício no desfecho primário na forma grave da doença, em 30 dias, e foi associado a maior ocorrência de choque séptico e maiores taxas de mortalidade. Choque séptico foi descrito e diagnosticado em 15% dos pacientes do estudo, comparado a 1-5% de incidência em estudos anteriores¹⁰⁰.

Uma metanálise recente incluiu 15 estudos randomizados com 923 pacientes com pneumonia por COVID-19 recebendo uma ou duas doses de inibidores de IL-6 (tocilizumabe - 13 estudos ou sarilumabe - 2 estudos)⁹⁸. A administração de inibidores de IL-6 em pacientes com pneumonia por COVID-19 moderada ou grave reduziu a mortalidade em um seguimento mais longo. Além disso, foi associada à redução da mortalidade em 28/30 dias e melhora clínica, além da necessidade de intubação, sem aumentar EA como choque séptico. No entanto, os resultados positivos do tocilizumabe na mortalidade foram em grande parte impulsionados pelo estudo RECOVERY²³.

Novo estudo publicado no início de 2023 fornece resultados encorajadores sobre o uso de tocilizumab no seguimento de 180 dias, reduzindo significativamente mortalidade (razão de chances, 0,74; IC 95%, 0,61-0,90)¹⁰⁵. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses resultados de benefício em longo seguimento e determinar a melhor forma de usar o tocilizumabe no tratamento da COVID-19 grave.

Os resultados referentes à cinética dos biomarcadores inflamatórios e de hemostasia assumem relevância e merecem atenção. Foi observado no presente estudo, um decréscimo na concentração de dímero-D no grupo AC terapêutica enquanto se eleva em pacientes sob tocilizumabe, possivelmente associada ao aumento do risco de eventos trombóticos, reduzindo capacidade de redução na melhora clínica discriminada por meio da escala ordinal modificada da OMS, corroborando dados já publicados¹⁰⁴. Também apresentaram altos níveis de biomarcadores de gravidade como PCR e IL-6 na avaliação inicial, o que denota alto risco de morte e complicações, podendo predizer a resposta às terapias anti-inflamatórias¹⁵². Nesse caso, a heparina terapêutica reduziu significativamente a PCR durante 7 dias de seguimento, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório como mecanismo terapêutico na COVID-19.

O uso concomitante de tocilizumabe e heparina em pacientes com COVID-19 provoca dúvidas ainda não estabelecidas sobre possíveis interações medicamentosas. A literatura científica, incluindo bulas de medicamentos e estudos observacionais, apresentam o potencial de interação entre esses dois agentes terapêuticos, incluindo alterações em fatores da coagulação e risco de sangramento *major*¹⁵³⁻¹⁵⁵. Embora a heparina não seja metabolizada pelo citocromo P450, o tocilizumab pode ter um efeito em sua biodisponibilidade e

ação¹⁵⁶. Mais pesquisas são necessárias para determinar a magnitude do risco de sangramento associado à coadministração desses medicamentos e para estabelecer diretrizes de segurança mais robustas para o manejo de pacientes com COVID-19.

O menor uso de corticosteroides no Brasil para COVID-19, comparado à média global após a publicação do estudo RECOVERY¹⁷ em fevereiro de 2021, pode ser atribuído a uma combinação de fatores complexos e multifacetados, especialmente pela ausência inicial de consensos e diretrizes nacionais gerando incerteza e cautela entre os profissionais de saúde brasileiros durante o início da randomização. Diretrizes nacionais brasileiras inicialmente não recomendaram o uso rotineiro de corticosteroides, influenciando ainda mais a prática clínica e os padrões de prescrição. Fato importante é também a população de pacientes com alta prevalência de comorbidades como diabetes e hipertensão, as quais poderiam reduzir o uso de corticoterapia em alguns casos. O acesso a certos tipos de corticosteroides pode ser limitado no Brasil, especialmente no sistema único de saúde, devido à disponibilidade ou custo, impactando nas escolhas de tratamento. É um fato também relevante sobre a cultura médica brasileira que tende a ser mais conservadora na adoção de novas terapias, especialmente diante de incerteza científica, contribuindo para a menor adesão aos corticosteroides para COVID-19 logo após publicação de evidências robustas.

6.1 LIMITAÇÕES

Este ensaio tem limitações. Tanto pacientes quanto profissionais de saúde estavam cientes do tratamento específico administrado. Essa consciência introduz a possibilidade de viés nas avaliações de desfecho devido a influências subconscientes. Para mitigar esse risco, medidas foram implementadas. Notavelmente, os estatísticos responsáveis pela análise de dados permaneceram completamente cegos em relação ao *status* de tratamento de cada participante. Este rigoroso protocolo de cegamento auxilia em garantir a objetividade e imparcialidade na análise de dados, fortalecendo, assim, a validade geral e a confiabilidade dos achados deste estudo.

O desfecho primário tem falhas importantes, incluindo sensibilidade a diferenças na prática clínica local, o que pode limitar a generalização destes achados, mas ao mesmo tempo compreende desfechos importantes, como níveis crescentes de internação e morte. O menor tempo de seguimento, com desfecho secundário de mortalidade em 30 dias, pode ter limitado a detecção de eventos em 60 e 90 dias, períodos com elevada incidência de óbitos.

A maioria dos pacientes foi recrutada no HCFMUSP, um centro de referência para tratamento de COVID-19, reconhecido por sua expertise e recursos especializados. Essa escolha estratégica possibilitou o acesso a ferramentas avançadas de monitoramento e acompanhamento dos pacientes durante o estudo, garantindo um nível de cuidado superior.

É importante também ressaltar que este estudo se concentrou em uma população específica de pacientes com COVID-19, aqueles que necessitaram de pelo menos 4 L/min de oxigênio na fase inicial da doença. Isso significa que os resultados do estudo podem não ser diretamente aplicáveis a outros grupos de pacientes, como aqueles com quadros mais leves da doença ou que não necessitaram de suporte de oxigênio. No entanto, os achados do estudo fornecem informações valiosas sobre a progressão da doença em pacientes com necessidades de oxigênio mais elevadas e podem contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para esse grupo específico.

7 CONCLUSÃO

Em pacientes brasileiros com COVID-19 grave, a anticoagulação terapêutica com heparina resultou na melhora do estado clínico e na redução da mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. O uso de tocilizumabe não apresentou benefícios adicionais quando comparado à heparina neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-Coronavírus – DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.saude.gov.br> [Acessado em 10 de março de 2024].
2. Xavier DR, Lima E Silva E, Lara FA, E Silva GRR, Oliveira MF, Gurgel H, Barcellos C. Involvement of political and socio-economic factors in the spatial and temporal dynamics of COVID-19 outcomes in Brazil: A population-based study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;100221.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
4. Mueller YM, Schrama TJ, Ruijten R, Schreurs MWJ, Grashof DGB, van de Werken HJG, Lasinio GJ, Álvarez-Sierra D, Kiernan CH, Castro Eiro MD, van Meurs M, Brouwers-Haspels I, Zhao M, Li L, de Wit H, Ouzounis CA, Wilmsen MEP, Alofs TM, Laport DA, van Wees T, Kraker G, Jaimes MC, Van Bockstael S, Hernández-González M, Rokx C, Rijnders BJA, Pujol-Borrell R, Katsikis PD. Stratification of hospitalized COVID-19 patients into clinical severity progression groups by immuno-phenotyping and machine learning. *Nat Commun*. 2022;13(1):915.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; 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.
6. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71.
7. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529-30.
8. 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.
9. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-e47.
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.

11. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, Mauad T, Negri EM. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517-19.
12. Hajjar LA, Ancona MB, Filho RK, Tresoldi M, Caldas JG, Monti G, Carnevale FC, De Cobelli F, Moreira de Assis A, Ciceri F, Landoni G, Dijkstra J, Moroni F, Abizaid AAC, Willemann Ungaretti F, Carvalho Carmona MJ, De Backer D, Pompilio CE, de Britto FS Jr, Campos CM, Zangrillo A, Montorfano M. Microvascular lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome in patients with COVID-19: Insights from lung intravascular optical coherence tomography. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1050531.
13. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1020-2.
14. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, Li C. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol.* 2020;55(5):257-61.
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
16. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37.
17. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.

18. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
19. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, Alomran F, Alayed K, Alsheef M, AlSumait F, Pompilio CE, Sperlich C, Tangri S, Tang T, Jaksa P, Suryanarayan D, Almarshoodi M, Castellucci LA, James PD, Lillcrap D, Carrier M, Beckett A, Colovos C, Jayakar J, Arsenault MP, Wu C, Doyon K, Andreou ER, Dounaevskaia V, Tseng EK, Lim G, Fralick M, Middeldorp S, Lee AYY, Zuo F, da Costa BR, Thorpe KE, Negri EM, Cushman M, Jüni P; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400.
20. Rauniyar R, Kuikel S, Mishra A, Rauniyar R, Yadav S, Thapaliya S, Nepal AS, Rauniyar R. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation versus therapeutic anticoagulation in hospital-admitted COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J*. 2023;17(2):73-9.
21. Duo H, Li Y, Sun Y, Wei L, Wang Z, Fang F, Zhong Y, Huang J, Luo L, Peng Z, Pan H. Effect of therapeutic versus prophylactic anticoagulation therapy on clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review with an updated meta-analysis. *Thromb J*. 2022;20(1):47.
22. Elsebaie MA BB, Shrivastava T, Tariq MJ, Kumi D, Elsebaie M. Clinical Outcomes of Prophylactic vs. Therapeutic Doses of Anticoagulation In COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5 (Suppl 2).
23. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
24. Ghaempanah F, Nikouei M, Cheraghi M, Jahangiri A, Moradi Y. Does tocilizumab have an effect on the clinical outcomes in COVID-19 patients? A meta-analysis of randomized control trials. *J Pharm Policy Pract*. 2023;16(1):151.
25. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, Wei JR. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):71.

26. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
30. Guimarães PO, de Souza FR, Lopes RD, Bittar C, Cardozo FA, Caramelli B, Calderaro D, Albuquerque CP, Drager LF, Feres F, Baracioli L, Feitosa Filho G, Barbosa RR, Ribeiro HB, Ribeiro E, Alves RJ, Soeiro A, Faillace B, Figueiredo E, Damiani LP, do Val RM, Huemer N, Nicolai LG, Hajjar LA, Abizaid A, Kalil Filho R. High risk coronavirus disease 2019: The primary results of the CoronaHeart multi-center cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100853.
31. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, Gower C, Kall M, Groves N, O'Connell AM, Simons D, Blomquist PB, Zaidi A, Nash S, Iwani Binti Abdul Aziz N, Thelwall S, Dabrera G, Myers R, Amirthalingam G, Gharbia S, Barrett JC, Elson R, Ladhani SN, Ferguson N, Zambon M, Campbell CNJ, Brown K, Hopkins S, Chand M, Ramsay M, Lopez Bernal J. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532-46.
32. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.

33. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
34. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
35. Corrêa Giron C, Laaksonen A, Barroso da Silva FL. On the interactions of the receptor-binding domain of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 spike proteins with monoclonal antibodies and the receptor ACE2. *Virus Res*. 2020;285:198021.
36. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2.
37. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):350-9.
38. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
39. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
40. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
41. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):811-8.
42. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
43. Centers for Disease Control and Prevention. (2023, December 2). COVID-19 vaccines. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>.

44. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Piorelli R, Conde MTRP, Batista AP, Zeng G, Xin Q, Kallas EG, Flores J, Ockenhouse CF, Gast C. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):853.
45. Santos CVBD, Valiati NCM, Noronha TG, Porto VBG, Pacheco AG, Freitas LP, Coelho FC, Gomes MFDC, Bastos LS, Cruz OG, Lana RM, Luz PM, Carvalho LMF, Werneck GL, Struchiner CJ, Villela DAM. The effectiveness of COVID-19 vaccines against severe cases and deaths in Brazil from 2021 to 2022: a registry-based study. *Lancet Reg Health Am*. 2023;20:100465.
46. Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, Perez JL, Zerbini C, Dever ME, Jennings TW, Brandon DM, Cannon KD, Koren MJ, Denham DS, Berhe M, Fitz-Patrick D, Hammitt LL, Klein NP, Nell H, Keep G, Wang X, Koury K, Swanson KA, Cooper D, Lu C, Türeci Ö, Lagkadinou E, Tresnan DB, Dormitzer PR, Şahin U, Gruber WC, Jansen KU; C4591031 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1910-21.
47. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK, Xie F, Takhar H, Ogun OA, Simmons S, Zamparo JM, Valluri SR, Jodar L, McLaughlin JM. Effectiveness of BNT162b2 BA.4/5 bivalent mRNA vaccine against a range of COVID-19 outcomes in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(12):1089-00.
48. Callaway E. Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. *Nature*. 2021;595(7865):17-8.
49. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, Yamasoba D, Gerber PP, Fatihi S, Rathore S, Zepeda SK, Papa G, Kemp SA, Ikeda T, Toyoda M, Tan TS, Kuramochi J, Mitsunaga S, Ueno T, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Brevini T, Mallery DL, Charles OJ; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ecuador-COVID19 Consortium; Bowen JE, Joshi A, Walls AC, Jackson L, Martin D, Smith KGC, Bradley J, Briggs JAG, Choi J, Madisson E, Meyer KB, Mlcochova P, Ceron-Gutierrez L, Doffinger R, Teichmann SA, Fisher AJ, Pizzuto MS, de Marco A, Corti D, Hosmillo M, Lee JH, James LC, Thukral L, Veessler D, Sigal A, Sampaziotis F, Goodfellow IG, Matheson NJ, Sato K, Gupta RK. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022;603(7902):706-14.
50. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023. *JAMA*. 2023;329(19):1697-99.
51. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66.

52. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4.
53. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1293-302.
54. Hajjar LA, Costa IBSDS, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, de Oliveira GQ, de Almeida JP, de Oliveira Bello MV, Garzillo C, Leme AC, Elena M, Val F, de Almeida Lopes M, Lacerda MVG, Ramires JAF, Kalil Filho R, Teboul JL, Landoni G. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):36.
55. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Júnior PRD, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSDS, Lacerda MVG, Bacal F, Hajjar LA, Oliveira GMM. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):829-33.
56. Mazzeffi MA, Chow JH, Tanaka K. COVID-19 Associated Hypercoagulability: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Shock.* 2021;55(4):465-71.
57. Massaro G, Lecis D, Martuscelli E, Chiricolo G, Sangiorgi GM. Clinical Features and Management of COVID-19-Associated Hypercoagulability. *Card Electrophysiol Clin.* 2022;14(1):41-52.
58. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45-57.
59. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
60. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50.
61. 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;18(8):1995-2002.
62. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020;142(17):1609-611.
63. Osburn WO, Smith K, Yanek L, Amat-Alcaron N, Thiemann DR, Cox AL, Leucker TM, Lowenstein CJ. Markers of endothelial cell activation are associated with the severity of pulmonary disease in COVID-19. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268296.

64. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747-51.
65. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet.* 2020;395(10239):1758-9.
66. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
67. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-65.
68. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-26.
69. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40.
70. Giannis D, Douketis JD, Spyropoulos AC. Anticoagulant therapy for COVID-19: What we have learned and what are the unanswered questions? *Eur J Intern Med.* 2022;96:13-6.
71. Batista DR, Floriano I, Silvinato A, Bacha HA, Barbosa AN, Tanni SE, Bernardo WM. Use of anticoagulants in patients with COVID-19: an update of a living systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2023;49(3):e20230095.
72. Sofia R, Carbone M, Landoni G, Zangrillo A, Dagna L. Anticoagulation as secondary prevention of massive lung thromboses in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Intern Med.* 2022;100:21-4.
73. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-78.
74. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-4.

75. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2012;23(5):436-41.
76. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
77. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, Cohen M, Sharifova G, Lund JM, Tafur A, Lewis PA, Cohoon KP, Rahman H, Sison CP, Lesser ML, Ochani K, Agrawal N, Hsia J, Anderson VE, Bonaca M, Halperin JL, Weitz JI; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(12):1612-20.
78. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramujas L, Santos SV, Diaz DRA, Viana LS, Melro LMG, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGSD, de Souza Dantas VC, Fernandes ACS, Gebara OCE, Hernandez ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganijan L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63.
79. Labbé V, Contou D, Heming N, Megarbane B, Razazi K, Boissier F, Ait-Oufella H, Turpin M, Carreira S, Robert A, Monchi M, Souweine B, Preau S, Doyen D, Vivier E, Zucman N, Dres M, Fejjal M, Noel-Savina E, Bachir M, Jaffal K, Timsit JF, Picos SA, Mariotte E, Martis N, Juguet W, Melica G, Rondeau P, Audureau E, Mekontso Dessap A; ANTICOVID Investigators. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):520-31.

80. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, Carrier M, Reynolds HR, Kumar A, Turgeon AF, Kornblith LZ, Kahn SR, Marshall JC, Kim KS, Houston BL, Derde LPG, Cushman M, Tritschler T, Angus DC, Godoy LC, McQuilten Z, Kirwan BA, Farkouh ME, Brooks MM, Lewis RJ, Berry LR, Lorenzi E, Gordon AC, Ahuja T, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Aryal D, Baumann Kreuziger L, Beane A, Bhimani Z, Bihari S, Billett HH, Bond L, Bonten M, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Castellucci LA, Chekuri S, Chen JT, Cheng AC, Chkhikvadze T, Coiffard B, Contreras A, Costantini TW, de Brouwer S, Detry MA, Duggal A, Džavík V, Effron MB, Eng HF, Escobedo J, Estcourt LJ, Everett BM, Fergusson DA, Fitzgerald M, Fowler RA, Froess JD, Fu Z, Galanaud JP, Galen BT, Gandotra S, Girard TD, Goodman AL, Goossens H, Green C, Greenstein YY, Gross PL, Haniffa R, Hegde SM, Hendrickson CM, Higgins AM, Hindenburg AA, Hope AA, Horowitz JM, Horvat CM, Huang DT, Hudock K, Hunt BJ, Husain M, Hyzy RC, Jacobson JR, Jayakumar D, Keller NM, Khan A, Kim Y, Kindzelski A, King AJ, Knudson MM, Kornblith AE, Kutcher ME, Laffan MA, Lamontagne F, Le Gal G, Leeper CM, Leifer ES, Lim G, Gallego Lima F, Linstrum K, Litton E, Lopez-Sendon J, Lothar SA, Marten N, Saud Marinez A, Martinez M, Mateos Garcia E, Mavromichalis S, McAuley DF, McDonald EG, McGlothlin A, McGuinness SP, Middeldorp S, Montgomery SK, Mouncey PR, Murthy S, Nair GB, Nair R, Nichol AD, Nicolau JC, Nunez-Garcia B, Park JJ, Park PK, Parke RL, Parker JC, Parnia S, Paul JD, Pompilio M, Quigley JG, Rosenson RS, Rost NS, Rowan K, Santos FO, Santos M, Santos MO, Satterwhite L, Saunders CT, Schreiber J, Schutgens REG, Seymour CW, Siegal DM, Silva DG Jr, Singhal AB, Slutsky AS, Solvason D, Stanworth SJ, Turner AM, van Bentum-Puijk W, van de Veerdonk FL, van Diepen S, Vazquez-Grande G, Wahid L, Wareham V, Widmer RJ, Wilson JG, Yuriditsky E, Zhong Y, Berry SM, McArthur CJ, Neal MD, Hochman JS, Webb SA, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-89.

81. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, Gong MN, Carrier M, Rosenson RS, Reynolds HR, Turgeon AF, Escobedo J, Huang DT, Bradbury CA, Houston BL, Kornblith LZ, Kumar A, Kahn SR, Cushman M, McQuilten Z, Slutsky AS, Kim KS, Gordon AC, Kirwan BA, Brooks MM, Higgins AM, Lewis RJ, Lorenzi E, Berry SM, Berry LR, Aday AW, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Aryal D, Baumann Kreuziger L, Beane A, Bhimani Z, Bihari S, Billett HH, Bond L, Bonten M, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Castellucci LA, Chekuri S, Chen JT, Cheng AC, Chkhikvadze T, Coiffard B, Costantini TW, de Brouwer S, Derde LPG, Detry MA, Duggal A, Džavík V, Effron MB, Estcourt LJ, Everett BM, Fergusson DA, Fitzgerald M, Fowler RA, Galanaud JP, Galen BT, Gandotra S, García-Madrona S, Girard TD, Godoy LC, Goodman AL, Goossens H, Green C, Greenstein YY, Gross PL, Hamburg NM, Haniffa R, Hanna G, Hanna N, Hegde SM, Hendrickson CM, Hite RD, Hindenburg AA, Hope AA, Horowitz JM, Horvat CM, Hudock K, Hunt BJ, Husain M, Hyzy RC, Iyer VN, Jacobson JR, Jayakumar D, Keller NM, Khan A, Kim Y, Kindzelski AL, King AJ, Knudson MM, Kornblith AE, Krishnan V, Kutcher ME, Laffan MA, Lamontagne F, Le Gal G, Leeper CM, Leifer ES, Lim G, Lima FG, Linstrum K, Litton E, Lopez-Sendon J, Lopez-Sendon Moreno JL, Lother SA, Malhotra S, Marcos M, Saud Marinez A, Marshall JC, Marten N, Matthay MA, McAuley DF, McDonald EG, McGlothlin A, McGuinness SP, Middeldorp S, Montgomery SK, Moore SC, Morillo Guerrero R, Mouncey PR, Murthy S, Nair GB, Nair R, Nichol AD, Nunez-Garcia B, Pandey A, Park PK, Parke RL, Parker JC, Parnia S, Paul JD, Pérez González YS, Pompilio M, Prekker ME, Quigley JG, Rost NS, Rowan K, Santos FO, Santos M, Olombrada Santos M, Satterwhite L, Saunders CT, Schutgens REG, Seymour CW, Siegal DM, Silva DG Jr, Shankar-Hari M, Sheehan JP, Singhal AB, Solvason D, Stanworth SJ, Tritschler T, Turner AM, van Bentum-Puijk W, van de Veerdonk FL, van Diepen S, Vazquez-Grande G, Wahid L, Wareham V, Wells BJ, Widmer RJ, Wilson JG, Yuriditsky E, Zampieri FG, Angus DC, McArthur CJ, Webb SA, Farkouh ME, Hochman JS, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.
82. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Jamalkhani S, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Rezaeifar P, Tahamtan O, Matin S, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Bakhshandeh H, Amin A, Rafiee F, Baghizadeh E, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefzadeh A, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassell BW, Dobesh PP, Stone GW, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Bikdeli B. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(16):1620-30.

83. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, Dressler O, Moreno PR, Palacios IF, Goodman SG, Esper RB, Abizaid A, Varade D, Betancur JF, Ricalde A, Payro G, Castellano JM, Hung IFN, Nadkarni GN, Giustino G, Godoy LC, Feinman J, Camaj A, Bienstock SW, Furtado RHM, Granada C, Bustamante J, Peyra C, Contreras J, Owen R, Bhatt DL, Pocock SJ, Fuster V; FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1747-62.
84. Sholzberg M, da Costa BR, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Baumann Kreuziger L, Ní Áinle F, Almarshoodi MO, James PD, Lillicrap D, Carrier M, Beckett A, Fralick M, Middeldorp S, Lee AYY, Thorpe KE, Negri EM, Cushman M, Jüni P; RAPID Trial Investigators. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: A meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(8):e12638.
85. Goligher EC, Lawler PR, Jensen TP, Talisa V, Berry LR, Lorenzi E, McVerry BJ, Chang CH, Leifer E, Bradbury C, Berger J, Hunt BJ, Castellucci LA, Kornblith LZ, Gordon AC, McArthur C, Webb S, Hochman J, Neal MD, Zarychanski R, Berry S, Angus DC; REMAP-CAP, ATTACC, and ACTIV-4a Investigators. Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA*. 2023;329(13):1066-77.
86. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801.
87. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrager H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44.
88. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
89. Peñaloza HF, Lee JS, Ray P. Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2021;17(9):e1009850.
90. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, Ferreira GA, Souza VA, Valadares LDA, Vieira RMRA, Pileggi GS, Trevisani VFM. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253894.

91. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152-4.
92. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9.
93. Mudd PA, Remy KE. Prolonged adaptive immune activation in COVID-19: implications for maintenance of long-term immunity? *J Clin Invest.* 2021;131(1):e143928.
94. Kishimoto T, Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:323-48.
95. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A, Di Gaetano M, Puzzolante C, Carli F, Bedini A, Corradi L, Fantini R, Castaniere I, Tabbì L, Girardis M, Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Pascale R, Dolci G, Brugioni L, Pietrangelo A, Cossarizza A, Pea F, Clini E, Salvarani C, Massari M, Viale PL, Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484.
96. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrum KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parke RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour CW, Shankar-Hari M, Sligl WI, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(16):1491-502.
97. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebebe-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30.
98. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, Landoni G, Zangrillo A, Hajjar LA. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):152.
99. Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore.)* 2022;101(9):e28967.

100. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-16.
101. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, Brenner SK, Leonberg-Yoo A, Schenck EJ, Radbel J, Reiser J, Bansal A, Srivastava A, Zhou Y, Finkel D, Green A, Mallappallil M, Faugno AJ, Zhang J, Velez JCQ, Shaefi S, Parikh CR, Charytan DM, Athavale AM, Friedman AN, Redfern RE, Short SAP, Correa S, Pokharel KK, Admon AJ, Donnelly JP, Gershengorn HB, Douin DJ, Semler MW, Hernán MA, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41-51.
102. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, Machado FR, Lopes RD, Berwanger O, Azevedo LCP, Avezum Á, Lisboa TC, Rojas SSO, Coelho JC, Leite RT, Carvalho JC, Andrade LEC, Sandes AF, Pintão MCT, Castro CG Jr, Santos SV, de Almeida TML, Costa AN, Gebara OCE, de Freitas FGR, Pacheco ES, Machado DJB, Martin J, Conceição FG, Siqueira SRR, Damiani LP, Ishihara LM, Schneider D, de Souza D, Cavalcanti AB, Scheinberg P; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84.
103. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31.
104. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40.

105. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, Murthy S, McQuilten Z, Mouncey PR, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Beane A, van Bentum-Puijk W, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Burrell A, Buzgau A, Buxton M, Charles WN, Cove M, Detry MA, Estcourt LJ, Fagbodun EO, Fitzgerald M, Girard TD, Goligher EC, Goossens H, Haniffa R, Hills T, Horvat CM, Huang DT, Ichihara N, Lamontagne F, Marshall JC, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Neal MD, Nichol AD, Parke RL, Parker JC, Parry-Billings K, Peters SEC, Reyes LF, Rowan KM, Saito H, Santos MS, Saunders CT, Serpa-Neto A, Seymour CW, Shankar-Hari M, Stronach LM, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Derde LPG, Gordon AC, Webb SA, Lawler PR. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(1):39-51.
106. Tatham KC, Shankar-Hari M, Arabi YM. The REMDACTA trial: do interleukin receptor antagonists provide additional benefit in COVID-19? *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1315-8.
107. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, Savovic J, Tierney J, Baron G, Benbenishty JS, Berry LR, Broman N, Cavalcanti AB, Colman R, De Buyser SL, Derde LPG, Domingo P, Omar SF, Fernandez-Cruz A, Feuth T, Garcia F, Garcia-Vicuna R, Gonzalez-Alvaro I, Gordon AC, Haynes R, Hermine O, Horby PW, Horick NK, Kumar K, Lambrecht BN, Landray MJ, Leal L, Lederer DJ, Lorenzi E, Mariette X, Merchante N, Misnan NA, Mohan SV, Nivens MC, Oksi J, Perez-Molina JA, Pizov R, Porcher R, Postma S, Rajasuriar R, Ramanan AV, Ravaud P, Reid PD, Rutgers A, Sancho-Lopez A, Seto TB, Sivapalasingam S, Soin AS, Staplin N, Stone JH, Strohbehn GW, Sunden-Cullberg J, Torre-Cisneros J, Tsai LW, van Hoogstraten H, van Meerten T, Veiga VC, Westerweel PE, Murthy S, Diaz JV, Marshall JC, Sterne JAC. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518.
108. Esposito A, Palmisano A, Natale L, Ligabue G, Peretto G, Lovato L, Vignale D, Fiocchi F, Marano R, Russo V. Cardiac Magnetic Resonance Characterization of Myocarditis-Like Acute Cardiac Syndrome in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2462-5.
109. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.

110. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramuja L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52.
111. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279-83.
112. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938.
113. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020:S0140-6736(20)31180-6.
114. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, Zampieri FG, Veiga VC, Azevedo LCP, Rosa RG, Lopes RD, Avezum A, Manoel ALO, Piza FMT, Martins PA, Lisboa TC, Pereira AJ, Olivato GB, Dantas VCS, Milan EP, Gebara OCE, Amazonas RB, Oliveira MB, Soares RVP, Moia DDF, Piano LPA, Castilho K, Momesso RGRAP, Schettino GPP, Rizzo LV, Neto AS, Machado FR, Cavalcanti AB; COALITION COVID-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959-67.
115. Furtado RHM, Barros E Silva PGM, Fonseca HAR, Serpa-Neto A, Correa TD, Guimarães HP, Pereira AJ, Olivato GB, Zampieri FG, Lisboa T, Junqueira DLM, Lapa MG, Monfardini F, Damiani LP, Echenique LS, Gebara OE, Hoffman Filho CR, Polanczyk CA, Rohde LE, Amazonas R, Machado FR, Avezum A, Azevedo LCP, Veiga VC, Rosa RG, Lopes RD, Cavalcanti AB, Berwanger O; COALITION COVID-19 Brazil Steering Committee and Investigators. Cardiovascular Safety of Azithromycin in Patients Hospitalized With COVID-19: A Prespecified Pooled Analysis of the COALITION I and COALITION II Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol*. 2024;214:18-24.
116. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, Campos VHS, Nogueira AMR, de Almeida APFG, Callegari ED, Neto ADF, Savassi LCM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Harari O, Forrest JI, Ruton H, Sprague S, McKay P, Guo CM, Rowland-Yeo K, Guyatt GH, Boulware DR, Rayner CR, Mills EJ; TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1721-31.

117. Naggie S, Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Gentile N, Collins S, McCarthy MW, Jayaweera D, Castro M, Sulkowski M, McTigue K, Thiclin F, Felker GM, Ginde AA, Bramante CT, Slandzicki AJ, Gabriel A, Shah NS, Lenert LA, Dunsmore SE, Adam SJ, DeLong A, Hanna G, Remaly A, Wilder R, Wilson S, Shenkman E, Hernandez AF; Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV-6) Study Group and Investigators. Effect of Ivermectin vs Placebo on Time to Sustained Recovery in Outpatients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(16):1595-603.
118. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
119. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, Diallo A, Lê MP, Peytavin G, Staub T, Greil R, Guedj J, Paiva JA, Costagliola D, Yazdanpanah Y, Burdet C, Mentré F; DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-221.
120. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
121. ACTIV-3–Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):972-84.
122. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200.
123. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, Kalil Filho R, Junior VM, Soeiro AM, Tognon AP, Veiga VC, Martins PA, Moia DDF, Sampaio BS, Assis SRL, Soares RVP, Piano LPA, Castilho K, Momesso RGRAP, Monfardini F, Guimarães HP, Ponce de Leon D, Dulcine M, Pinheiro MRT, Gunay LM, Deuring JJ, Rizzo LV, Koncz T, Berwanger O; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;385(5):406-15.

124. Agafina A, Aguiar VC, Rossovskaya M, Fartoukh MS, Hajjar LA, Thiéry G, Timsit JF, Gordeev I, Protsenko D, Carbone J, Pellegrini R, Stadnik CMB, Avdeev S, Ferrer M, Heinz CC, Häder T, Langohr P, Bobenhausen I, Schüttrumpf J, Staus A, Rühle M, Weissmüller S, Wartenburg-Demand A, Torres A. Efficacy and safety of trimodulin in patients with severe COVID-19: results from a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre, phase II trial (ESsCOVID). *Eur J Med Res.* 2024;29(1):418.
125. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, Smith ER, Haber NA, Khanna N, Moher D, Goodman SN, Ioannidis JPA, Hemkens LG. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021;325(12):1185-95.
126. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, El Kassab N, Foster LD, Hah JM, Jaiswal S, Kaplan A, Lowell E, McDyer JF, Quinn J, Triulzi DJ, Van Huysen C, Stevenson VLW, Yadav K, Jones CW, Kea B, Burnett A, Reynolds JC, Greineder CF, Haas NL, Beiser DG, Silbergleit R, Barsan W, Callaway CW; SIREN-C3PO Investigators. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1951-60.
127. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M, Rondan A, Lescano G, Cruz P, Ritou Y, Fernández Viña V, Álvarez Paggi D, Esperante S, Ferreti A, Ofman G, Ciganda Á, Rodríguez R, Lantos J, Valentini R, Itcovici N, Hintze A, Oyarvide ML, Etchegaray C, Neira A, Name I, Alfonso J, López Castelo R, Caruso G, Rapelius S, Alvez F, Etchenique F, Dimase F, Alvarez D, Aranda SS, Sánchez Yanotti C, De Luca J, Jares Baglivo S, Laudanno S, Nowogrodzki F, Larrea R, Silveyra M, Leberzstein G, Debonis A, Molinos J, González M, Perez E, Kreplak N, Pastor Argüello S, Gibbons L, Althabe F, Bergel E, Polack FP; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-8.
128. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Savoy N, Giunta DH, Pérez LG, Sánchez MDL, Gamarnik AV, Ojeda DS, Santoro DM, Camino PJ, Antelo S, Rainero K, Vidiella GP, Miyazaki EA, Cornistein W, Trabadelo OA, Ross FM, Spotti M, Funtowicz G, Scordo WE, Losso MH, Ferniot I, Pardo PE, Rodríguez E, Rucci P, Pasquali J, Fuentes NA, Esperatti M, Speroni GA, Nannini EC, Matteaccio A, Michelangelo HG, Follmann D, Lane HC, Bellosso WH; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-29.

129. Misset B, Piagnerelli M, Hoste E, Dardenne N, Grimaldi D, Michaux I, De Waele E, Dumoulin A, Jorens PG, van der Hauwaert E, Vallot F, Lamote S, Swinnen W, De Schryver N, Fraipont V, de Mey N, Dauby N, Layios N, Mesland JB, Meyfroidt G, Moutschen M, Compernelle V, Gothot A, Desmecht D, Taveira da Silva Pereira MI, Garigliany M, Najdovski T, Bertrand A, Donneau AF, Laterre PF. Convalescent Plasma for Covid-19-Induced ARDS in Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med*. 2023;389(17):1590-600.
130. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
131. Rai SN, Qian C, Pan J, Seth A, Srivastava DK, Bhatnagar A. Statistical design of Phase II/III clinical trials for testing therapeutic interventions in COVID-19 patients. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):220.
132. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
133. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
134. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720.
135. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220.

136. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC Jr, Rabischoffsky A, Ianni BM, Rochitte CE, Mady C, Mesquita CT, Azevedo CF, Bocchi EA, Saad EB, Braga FG, Fernandes F, Ramires FJ, Bacal F, Feitosa GS, Figueira HR, Souza Neto JD, Moura LA, Campos LA, Bittencourt MI, Barbosa Mde M, Moreira Mda C, Higuchi Mde L, Schwartzmann P, Rocha RM, Pereira SB, Mangini S, Martins SM, Bordignon S, Salles VA; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4 Suppl 1):1-36.
137. Adler Y, Charron P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36(42):2873-4.
138. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463-654.
139. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363(3):266-74.
140. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
141. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
142. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40.

143. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
144. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
145. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2005;111(20):2671-83.
146. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96(5):1703-8.
147. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020;40(6):511-518.
148. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, Zhou N, Petty LA, Baang JH, Dillman NO, Frame D, Gregg KS, Kaul DR, Nagel J, Patel TS, Zhou S, Luring AS, Hanauer DA, Martin E, Sharma P, Fung CM, Pogue JM. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e445-e454.
149. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, Dressler O, Moreno PR, Palacios IF, Goodman SG, Esper RB, Abizaid A, Varade D, Betancur JF, Ricalde A, Payro G, Castellano JM, Hung IFN, Nadkarni GN, Giustino G, Godoy LC, Feinman J, Camaj A, Bienstock SW, Furtado RHM, Granada C, Bustamante J, Peyra C, Contreras J, Owen R, Bhatt DL, Pocock SJ, Fuster V; FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1747-62.
150. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-7.
151. Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59:102969.
152. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.

153. Gualtierotti R, Ingegnoli F, Boscolo M, Griffini S, Grovetti E, Cugno M. Tocilizumab Effects on Coagulation Factor XIII in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther.* 2019;36(12):3494-502.
154. Gout T, Östör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11):1471-4.
155. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2612-2617.
156. Kim S, Östör AJ, Nisar MK. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2601-4.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A EFICÁCIA DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE NA MELHORA CLÍNICA DE PACIENTES COM INFECÇÃO GRAVE PELA COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO MULTICÊNTRICO RANDOMIZADO (HEPMAB-COVID TRIAL)

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 31893020.8.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.119.201

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1547711.pdf de 16/06/2020) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda grave relacionada ao coronavírus 2019 (COVID-19) rapidamente evoluiu de um surto epidêmico em Wuhan, China, para uma pandemia afetando mais de 2 milhões de indivíduos em todo o mundo. Embora a infecção pelo COVID-19 primariamente manifeste-se como uma infecção do trato respiratório, novas evidências indicam que esta doença apresenta acometimento sistêmica envolvendo múltiplos sistemas incluindo o cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e o sistema imunológico (1-4). Recentes estudos têm demonstrado que em sua fisiopatologia, predominam inflamação e trombogênese, especialmente nas formas graves da COVID-19. A ativação de citocinas como a IL-1, a IL-6 e o interferon-gama resulta além de infiltração pulmonar em uma síndrome inflamatória sistêmica e na ativação da coagulação, o que pode culminar com falência orgânica e morte (5). Estudos têm demonstrado aumento da frequência de achados de tromboembolismo nestes pacientes, com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

trombose venosa profunda (TVP) ocorrendo em torno de 25%, o que pode também estar relacionada a um pior prognóstico (6). A elevação dos níveis de dímero-D também parece ser um marcador da presença de coagulopatia e seu aumento à admissão e sua elevação gradual durante a evolução clínica estão associados a um pior prognóstico (7-9). Em um estudo multicêntrico retrospectivo durante os dois primeiros meses da epidemia na China, 260 de 560 pacientes (46,4%) com diagnóstico confirmado de infecção pela COVID-19 apresentavam elevação do dímero-D (0.5 mg/L), enquanto a elevação foi mais pronunciada nos casos graves (59.6% versus 43.2% em pacientes não graves) (10). Outros estudos e uma meta-análise incluindo quatro estudos demonstraram que, apesar das limitações metodológicas, a elevação dos níveis de dímero-D e a presença de coagulação intravascular disseminada (CIVD) são achados comuns em pacientes com as formas mais graves de infecção por COVID-19 (11). Estudos de autópsia reforçam a hipótese da presença de um estado de hipercoagulabilidade e de inflamação nestes pacientes graves demonstrando que a alta incidência de microtrombos podem sugerir um direcionamento das complexas decisões terapêuticas nas infecções graves por COVID-19 (12). Assim, a presença de parâmetros clínicos e laboratoriais cujo perfil fenotípico expresse inflamação e trombogênese como elevação de D-dímero, de ferritina, de proteína C reativa e de interleucina-6 em pacientes com infecções graves por COVID-19 identificam uma população de maior risco e que poderiam se beneficiar com terapia anticoagulante e anti-inflamatória para prevenir complicações. Até o momento, são descritos apenas estudos retrospectivos sugerindo benefício da anticoagulação com heparina e da terapia imunomoduladora com o tocilizumabe na melhora da sobrevivência desses pacientes.

HIPÓTESE

O tratamento combinado com heparina terapêutica e tocilizumabe resulta em melhora clínica em 50% dos pacientes, em comparação a 30% nos outros grupos.

METODOLOGIA

Estudo multicêntrico, randomizado e aberto, comparando a anticoagulação terapêutica ou profilática com heparina associada ou não ao tocilizumabe, serão incluídos consecutivamente os pacientes adultos, casos suspeitos ou confirmados, pela COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva do Instituto do Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), nos Hospitais de Campanha do estado do Rio de Janeiro e da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.119.201

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Idade maior que 18 anos;

Resultado positivo para COVID-19 em PCR (reação de cadeia de polimerase) em swab nasofaríngeo ou secreção traqueal OU Caso suspeito de infecção grave por COVID-19 com acometimento de pelo menos 25% de extensão do parênquima pulmonar pela tomografia de tórax;

Saturação periférica de oxigênio menor ou igual a 92% em ar ambiente; Dímero-D > 3000 g/DL à admissão;

Termo de consentimento assinado pelo paciente ou responsável.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Risco de sangramento: o Clínico: sangramento ativo, cirurgia de grande porte nos últimos 30 dias, sangramento gastrointestinal no intervalo de 30 dias;

Laboratorial: Contagem de plaquetas < 50.000, INR > 2 ou TTPA > 50s; Reação adversa conhecida ou suspeita à heparina não fracionada (HNF) incluindo trombocitopenia induzida por heparina (TIH) Reação adversa ou alergia ao tocilizumabe;

Uso de qualquer um dos seguintes tratamentos: HNF para tratar evento trombótico dentro de 12 horas antes da inclusão;

Heparina de baixo peso molecular (HPBM) em dose terapêutica dentro de 12 horas antes da inclusão;

Varfarina (se utilizada 7 dias antes e se INR maior que 2);

Terapia trombolítica dentro de 3 dias antes e uso de inibidores de IIb/IIIa dentro de 7 dias anteriores;

Gestante ou lactante;

Indicação absoluta de anticoagulação por fibrilação atrial ou por evento tromboembólico diagnosticado

Recusa dos familiares e/ou paciente.

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar a eficácia da heparina e do tocilizumabe nos pacientes com infecção grave pela COVID-19.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar se o uso da heparina e do tocilizumabe resulta na melhora clínica de pacientes em 30 dias após a randomização, definida por alta hospitalar ou por redução de pelo menos 2 pontos em

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

relação ao basal de acordo com a escala ordinal da Organização Mundial da Saúde.

2. Avaliar o efeito da heparina e do tocilizumabe nos seguintes parâmetros em 28 dias:

- (i) tempo de internação em UTI,
- (ii) tempo de hospitalização,
- (iii) necessidade de IOT,
- (iv) tempo de uso de ventilação mecânica,
- (v) alterações radiológicas,
- (vi) tempo de melhora do padrão radiológico e de tomografia,
- (vii) tempo de uso de vasopressores,
- (viii) SOFA score no 3º e 7º dia de UTI e
- (ix) necessidade de terapia de substituição renal,
- (x) incidência de cardiotoxicidade,
- (xi) incidência e gravidade da síndrome do desconforto respiratório agudo e
- (xii) infecção secundária:3. Incidência de eventos adversos (EAs);

4. Incidência de eventos adversos graves de grau 3 e 4 (EAGs);

5. Proporção de descontinuação ou suspensão temporária do tratamento (por qualquer motivo);

6. Melhora de parâmetros laboratoriais em 28 dias: gasometria arterial, relação PaO₂/FIO₂, contagem de leucócitos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, glicose, total bilirrubina, ALT e AST, proteína C reativa, dímero-D, troponina e de IL-6 em 28 dias;

7. Incidência de tromboembolismo venoso e de sangramento durante 28 dias;

8. Mortalidade em 30 dias, 60 dias e em 90 dias.

9. Custos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O sangramento é o efeito adverso mais comum da heparina e a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é evento adverso conhecido do uso da HNF com incidência entre 0,5 a 5% (26).

As reações adversas mais reportadas relacionadas ao uso do tocilizumabe são:

- (i) infecção grave: incluindo pneumonia, infecção do trato urinário, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sepse e artrite bacteriana;
- (ii) perfurações do trato gastrointestinais: como complicação da diverticulite, incluindo peritonite aguda, perfuração gastrointestinal baixa, fístula e abscesso;
- (iii) reação durante a infusão: o evento reportado mais frequentemente durante a infusão foi hipertensão e dentro das primeiras 24 horas, cefaléia e reações cutâneas;

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

(iv) anafilaxia: reação observada durante a infusão da segunda a quarta administração do tocilizumabe; e
(v) parâmetros laboratoriais alterados: como a trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas e do perfil lipídios (colesterol total, LDH, triglicérides).

BENEFÍCIOS

Dada a gravidade da doença no COVID-19, esperamos que a anticoagulação com heparina e da terapia imunomoduladora com o tocilizumabe melhore a sobrevida desses pacientes.

A heparina é uma medicação utilizada rotineiramente na prevenção e no tratamento do tromboembolismo venoso. A heparina não-fracionada e a heparina de baixo peso molecular são seguras e amplamente indicadas no paciente crítico. As doses de heparina utilizadas no estudo são doses já preconizadas internacionalmente nas indicações clássicas da medicação. O tocilizumabe é uma medicação imunomoduladora que na dose de 8 mg/Kg por dose por duas doses demonstrou ser segura em pacientes tratados com artrite reumatóide e na síndrome de liberação de citocinas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo, nacional, multicêntrico, randomizado e aberto, comparando a anticoagulação terapêutica ou profilática com heparina associada ou não ao tocilizumabe.

Braços do estudo:

- (1) Grupo 1 - Anticoagulação terapêutica;
- (2) Grupo 2 - Anticoagulação profilática;
- (3) Grupo 3 - Anticoagulação terapêutica + tocilizumabe;
- (4) Grupo 4 - Anticoagulação profilática + tocilizumabe;

Patrocinador(es): Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação.

Previsão do número de participantes de pesquisa a serem incluídos no estudo: 308.

Participarão os seguintes centros de pesquisa no Brasil: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Centro Coordenador); Universidade Federal do Rio De Janeiro; Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM.

Previsão de encerramento do estudo: 30/10/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas ao Parecer Consubstanciado n° 4.086.309 emitido em 13/06/2020.

1. Quanto ao documento referente à bula da enoxaparina referente ao arquivo "14_UAP119_bula_enoxaparina_versa.pdf" postado na Plataforma Brasil em 14/05/2020, lê-se: "O risco de redução no número de plaquetas induzida por heparina também existe com heparinas de baixo peso molecular [...] e no documento referente a bula "15_UAP119_bula_tocilizumabe_actemra.pdf" postado na Plataforma Brasil em 14/05/2020, lê-se: "Plaquetas Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, um paciente (1%, 1/100) no grupo com tocilizumabe SC semanal apresentou uma única ocorrência transitória de número de plaquetas diminuído abaixo de 100 x 10³ / L sem eventos hemorrágicos associados [...]". Diante do exposto, seguem as considerações:

1.1. Quanto as Orientações para Condução de Pesquisas e Atividade dos Cep durante a Pandemia provocada pelo Coronavírus Sars-Cov-2 (COVID-19) (disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1apmEkc-0fe8AYwt37oQAIX90plvOja3Z/view>), solicita-se inserir:

a) Compromisso formal de encaminhamento dos eventos adversos graves para a Conep em até 24 horas da ocorrência.

RESPOSTA: No item 3.12 (página 11) foi acrescentado parágrafo informando sobre o compromisso formal dos pesquisadores em reportar eventos adversos graves em até 24h após a ciência para a Conep.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

b) Constituição de Comitê Independente de Monitoramento de Segurança, com a descrição de sua composição e o plano de atividades; cabe ressaltar que, para garantir o caráter independente, o CIMDS deverá ser composto por membros sem vinculação com a instituição proponente, sem potencial conflito de interesse (Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008).

RESPOSTA: Acrescentado item 3.13 sobre o Comitê Independente de Monitoramento de Dados de Segurança na página 12 do protocolo V. 2.0 de 02/06/2020.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.119.201

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

c) Critérios para interrupção do estudo, notadamente quando esta interrupção tiver que acontecer por motivos de segurança do participante;

RESPOSTA: Descrevemos os critérios de interrupção do estudo no item 3.13.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente ao arquivo "5_UAP119_HEPMAB_TCLE_v1_2020.pdf" postado na Plataforma Brasil em 14/05/2020, seguem as considerações:

2.1. Na página 2 de 4, lê-se: "A escolha do tratamento que o senhor (a) receberá será de forma sorteada, ou seja, existe a mesma possibilidade de receber qualquer um dos seguintes tratamentos que podem ser: grupo 1 – heparina em doses mais altas, administrada pela veia ou injeção no tecido subcutâneo (região que fica logo abaixo da pele); grupo 2 – heparina em dose baixa, administrado por injeção no tecido subcutâneo; grupo 3 – tratamento do grupo 1 associado a administração do tocilizumabe; ou grupo 4 - tratamento do grupo 2 associado a administração do tocilizumabe.". Solicita-se descrever no TCLE TODOS os procedimentos que serão realizados na pesquisa, com o DETALHAMENTO DOS MÉTODOS a serem utilizados (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a). RESPOSTA: Conforme solicitado, detalhado os procedimentos na nova versão do TCLE V. 2.0 de 02 de junho de 2020.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Os exames radiológicos previstos em "D1", "D2-D7" e "D30" e a coleta de material para pesquisa molecular do vírus não foram descritos no TCLE. Solicita-se que tais procedimentos estejam descritos no TCLE em linguagem clara e acessível a um leigo.

RESPOSTA: Os procedimentos foram descritos no TCLE, conforme solicitado.]

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. O seguinte trecho foi inserido no TCLE: "Será realizado a radiografia de tórax que é o exame que utiliza o raio X. O raio X é transmitido através do paciente e fica marcado em um filme radiográfico. Este, quando revelado, mostra uma imagem que permite distinguir estruturas e tecidos do corpo com propriedades diferentes". Contudo, o projeto de pesquisa também prevê a realização de tomografia de tórax, conforme consta nos critérios de inclusão e no item 3.6. "Avaliação dos dados clínicos e demográficos". Solicita-se inserir no TCLE que tal procedimento também será realizado. Ademais, solicita-se descrever

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.119.201

brevemente o procedimento em linguagem clara e acessível.

RESPOSTA: Os procedimentos foram descritos no TCLE, conforme solicitado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE os contatos telefônicos dos responsáveis pela pesquisa, em caso de emergência, disponível 24 horas (Item IV.5.d, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Adicionado um celular 24h no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Lê-se na página 2 de 4: "O tocilizumabe pode provocar dor de cabeça, tontura, aumento leve a moderado das enzimas do fígado, aumento do colesterol, aumento da pressão durante a administração, reação no local da aplicação e em casos raros, reação alérgica ao medicamento". A informação prestada ao participante de pesquisa está incompleta, haja vista não descrever o aumento de risco de infecção decorrente do uso do tocilizumab. A bula do medicamento traz, inclusive, a seguinte advertência na seção que diz respeito às contraindicações: "O tratamento com Actemra® não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas". Diante do exposto, solicita-se adequação do TCLE. Ademais, solicita-se que o pesquisador traga a seguinte informação no TCLE, em caixa-alta e em quadro destacado: "O uso do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 tem resultados incertos, podendo, inclusive, piorar a situação clínica".

RESPOSTA: Conforme solicitado, acrescentado informações na página 3 na nova versão do TCLE V. 2.0 de 02 de junho de 2020.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Responsáveis referente ao arquivo "6_UAP119_TCLE_responsavel_legal_v1_30abr2020.pdf" postado na Plataforma Brasil em 14/05/2020, seguem as considerações:

3.1. Na página 2 de 4, lê-se: "A escolha do tratamento será randomizada, ou seja, será feita de forma aleatória e existe a mesma possibilidade de receber qualquer um dos seguintes tratamentos que podem ser: grupo 1 – heparina em doses mais altas, administrada pela veia ou injeção no tecido subcutâneo (região que fica logo abaixo da pele); grupo 2 – heparina em dose baixa, administrado por injeção no tecido subcutâneo; grupo 3 – tratamento do grupo 1 associado a

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

administração do tocilizumabe; ou grupo 4 - tratamento do grupo 2 associado a administração do tocilizumabe.". Solicita-se descrever no TCLE TODOS os procedimentos que serão realizados na pesquisa, com o DETALHAMENTO DOS MÉTODOS a serem utilizados (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a).

RESPOSTA: A assinatura/informações para o responsável legal foram inseridos no TCLE principal do estudo, sendo assim, este arquivo deverá ser desconsiderado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE os contatos telefônicos dos responsáveis pela pesquisa, em caso de emergência, disponível 24 horas (Item IV.5.d, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: A assinatura/informações para o responsável legal foram inseridos no TCLE principal do estudo, sendo assim, este arquivo deverá ser desconsiderado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.3. Lê-se na página 2 de 4: "O tocilizumabe pode provocar dor de cabeça, tontura, aumento leve a moderado das enzimas do fígado, aumento do colesterol, aumento da pressão durante a administração, reação no local da aplicação e em casos raros, reação alérgica ao medicamento". A informação prestada ao participante de pesquisa está incompleta, haja vista não descrever o aumento de risco de infecção decorrente do uso do tocilizumab. A bula do medicamento traz, inclusive, a seguinte advertência na seção que diz respeito às contraindicações: "O tratamento com Actemra® não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas". Diante do exposto, solicita-se adequação do TCLE. Ademais, solicita-se que o pesquisador traga a seguinte informação no TCLE, em caixa-alta e em quadro destacado: "O uso do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 tem resultados incertos, podendo, inclusive, piorar a situação clínica".

RESPOSTA: A assinatura/informações para o responsável legal foram inseridos no TCLE principal do estudo, sendo assim, este arquivo deverá ser desconsiderado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Em relação ao projeto de pesquisa detalhado:

4.1. Lê-se na página 10 de 24: "Dado o fato de estarmos em meio a uma pandemia, a infecção pelo novo coronavírus, uma amostra de sangue dos pacientes será coletada e armazenada para

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

estudos posteriores (avaliação metabolômica, de transcriptoma e proteômica) além do estudo de polimorfismo genético de acordo com a resposta clínica. Isto consta no termo de consentimento livre e esclarecido”. Diante dessa informação:

4.1.1. Solicita-se que o participante de pesquisa seja informado no TCLE sobre o armazenamento deste material biológico para uso em futuras pesquisas. Além do mais, deve-se informar no TCLE que os participantes serão novamente consentidos a cada nova pesquisa no futuro.

RESPOSTA: Informações acrescentadas, na nova versão do termo de consentimento. Incluído item “O que acontecerá com as minhas amostras de sangue?”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Considerando que a autorização do armazenamento de amostra biológica foi apresentado no corpo do TCLE, solicita-se retirar o trecho “Concordo que as minhas amostras de sangue serão armazenadas em biorrepositório e autorizo contato, caso necessário, para futuros estudos que possam ocorrer () SIM () NÃO”.

RESPOSTA: Trecho sobre armazenamento de amostra biológica foi retirado do TCLE, conforme orientação.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.1.2. Solicita-se descrever no TCLE o local em que esse material biológico ficará armazenado.

RESPOSTA: Informações acrescentadas, na nova versão do termo de consentimento. Incluído item “O que acontecerá com as minhas amostras de sangue?”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2. O projeto de pesquisa define na página 19 de 24: “Está prevista uma análise interina dos dados, para avaliar segurança, quando atingido 50% da amostra”. Em virtude da incerteza acerca do uso do tocilizumabe na vigência de infecção por SARS-CoV2, havendo, inclusive, risco de piorar a situação clínica do participante da pesquisa, solicita-se que a pesquisadora realize análise interina adicional mais precocemente para a análise de segurança do tratamento experimental proposto.

RESPOSTA: Incluído análise interina adicional com 25% da amostra, informação acrescentada na nova versão do protocolo (item 3.15, página 14).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1547711.pdf	16/06/2020 05:18:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP119_TCLE_V2_2_limpo.docx	16/06/2020 05:12:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP119_TCLE_V2_2_alteracoes_destacadas.docx	16/06/2020 05:12:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo004_2020_Resposta_pendencia_CONEP.pdf	16/06/2020 05:11:56	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo004_2020_Resposta_pendencia_CONEP.docx	16/06/2020 05:11:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP119_TCLE_V2_1_limpo.docx	08/06/2020 15:32:45	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP119_TCLE_V2_1_alteracoes_destacadas.docx	08/06/2020 15:32:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo003_2020_Resposta_pendencia_CONEP.pdf	08/06/2020 15:32:29	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo003_2020_Resposta_pendencia_CONEP.docx	08/06/2020 15:32:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP119_TCLE_V2_limpo.docx	03/06/2020 14:45:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP119_TCLE_V2_alteracoes_destacadas.docx	03/06/2020 14:45:36	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP119_HEPMAB_V2_limpo.doc	03/06/2020 14:45:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP119_HEPMAB_V2_alteracoes_dest acadas.doc	03/06/2020 14:44:49	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Declaracao_biorrepositorio.pdf	03/06/2020 14:44:25	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Declaracao_biorrepositorio.doc	03/06/2020 14:43:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo002_2020_Resposta_pe ndencia_CONEP_final.pdf	03/06/2020 14:43:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo002_2020_Resposta_pe ndencia_CONEP_final.docx	03/06/2020 14:42:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	15_UAP119_bula_tocilizumabe_actemra .pdf	14/05/2020 11:34:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	14_UAP119_bula_enoxaparina_versa.p df	14/05/2020 11:34:05	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	13_UAP119_bula_heparina_hemofol.pdf	14/05/2020 11:33:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	12_UAP119_Termo_anuencia_CHZN.pd f	14/05/2020 11:33:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	11_UAP119_Termo_anuenciaa_ICES.p df	14/05/2020 11:33:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	10_UAP119_Dados_digitais.pdf	14/05/2020 11:33:06	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	10_UAP119_Dados_digitais.doc	14/05/2020 11:32:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	9_UAP119_RelaCAo_Centros.pdf	14/05/2020 11:32:41	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	9_UAP119_Relacao_Centros.doc	14/05/2020 11:32:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	5_UAP119_HEPMAB_TCLE_v1_2020.p df	14/05/2020 11:31:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	5_UAP119_HEPMAB_TCLE_v1_2020.d ocx	14/05/2020 11:31:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	7_UAP119_Cronograma.pdf	14/05/2020 11:31:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	7_UAP119_Cronograma.docx	14/05/2020 11:31:12	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	4_UAP119_declaracoes_gerais_investig ador.pdf	14/05/2020 11:28:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	4_UAP119_declaracoes_gerais_invest	14/05/2020	Elaine Lagonegro	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

Outros	igador.doc	11:28:38	Santana Martinho	Aceito
Outros	3_UAP119_declaracao_infra.doc	14/05/2020 11:28:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	3_UAP119_dec_infra.pdf	14/05/2020 11:28:03	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	1_UAP119_HEPMAB_Protocolo_V1_04 maio2020.pdf	14/05/2020 11:27:52	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	1_UAP119_HEPMAB_Protocolo_V1_04 maio2020.doc	14/05/2020 11:27:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	0_UAP119_Memorando_Submissao_Ini cial.doc	14/05/2020 11:27:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	0_UAP119_MEMO_001_submissao_inici al3.pdf	14/05/2020 11:27:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	14/05/2020 11:26:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 28 de Junho de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br



Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020 – Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves.

O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, em parceria com o Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações – MCTIC, e o Ministério da Saúde – MS, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Decit/SCTIE, tornam pública a presente Chamada e convidam os interessados a apresentarem propostas nos termos aqui estabelecidos.

1 – Objeto

Apoiar projetos de pesquisa que visem contribuir significativamente para o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação do País, no enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves.

1.1 – São objetivos desta chamada: Apoiar o desenvolvimento de pesquisas de cunho científico e/ou tecnológico relacionadas a COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves, contribuindo para o avanço do conhecimento, formação de recursos humanos, geração de produtos, formulação, implementação e avaliação de ações públicas voltadas para a melhoria das condições de saúde da população brasileira.

1.2 - Os projetos deverão ser inseridos nos seguintes Temas ou Linhas de pesquisa:

1.2.1 – Tratamento

1.2.1.1 - Estudos para avaliação de alternativas terapêuticas para a COVID-19

1.2.1.1.1 - Objetivo: apoiar iniciativas de reposicionamento de fármacos, estudos clínicos e estudos multicêntricos de cooperação internacional e/ou nacional para avaliação de alternativas terapêuticas para enfrentamento da COVID-19.

1.2.2 - Vacinas

1.2.2.1 – Estudos para desenvolvimento de vacinas preventivas e/ou terapêuticas contra COVID-19.

1.2.2.1.1 – Objetivo: Apoiar o desenvolvimento de estudos pré-clínicos, clínicos ou multicêntricos de cooperação internacional e/ou nacional com o objetivo de promover o desenvolvimento de vacinas contra COVID-19.

1.2.3 - Diagnóstico

1.2.3.1 – Aprimoramento e desenvolvimento de novos testes diagnósticos para COVID-19.

1.2.3.1.1 - Objetivo: Apoiar estudos para o aprimoramento e desenvolvimento de novos testes para diagnóstico, de antígenos virais, da COVID-19, que sejam prioritariamente testes rápidos, multiplex, de baixo custo e “*point of care*” (teste no ponto de atendimento).

Anexo B - Chamada nº 07/202



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



1.2.3.2 - Avaliação da acurácia de testes diagnósticos para COVID-19.

1.2.3.2.1 - Objetivo: Apoiar estudos para avaliação da acurácia de testes diagnósticos para COVID-19 que estejam em fases mais avançadas de desenvolvimento, considerando as normativas para futuro registro junto à Anvisa e possível interação com a indústria para produção imediata.

1.2.4 – Patogênese e História Natural da Doença

1.2.4.1 - Desenvolvimento de estudos para avaliação da patogênese e da história natural da doença causada por SARS-CoV-2.

1.2.4.1.1 - Objetivo: apoiar o desenvolvimento de estudos para avaliar a história natural da doença causada por SARS-CoV-2, incluindo: identificação de hospedeiros animais; identificação e avaliação dos mecanismos de transmissão e disseminação viral; avaliação da persistência do vírus em fluidos corporais e superfícies; análise do período de incubação; carga viral; marcadores de gravidade; fatores prognósticos para gravidade e óbito; modelagem matemática da dinâmica de transmissão do SARS-CoV-2; estudos de soroprevalência em diferentes grupos etários; estudos de epidemiologia molecular; de resposta sorológica; e estudos da patogênese da COVID-19 no Brasil, incluindo modelos animais.

1.2.5 - Carga de Doença

1.2.5.1 - Desenvolvimento de estudos para avaliação da carga de doença da COVID-19

1.2.5.1.1 - Objetivo: apoiar o desenvolvimento de estudos que avaliem a carga da doença (DALY) relacionada à COVID-19, custos da doença e perda de produtividade.

1.2.6 - Atenção à Saúde

1.2.6.1 - Estudos para avaliação da atenção à saúde nos três níveis de complexidade frente à epidemia de COVID-19

1.2.6.1.1 - Objetivo: apoiar estudos que avaliem a atenção à saúde dos usuários dos sistemas de saúde (públicos e privados), incluindo avaliação da efetividade do acesso e organização da rede de saúde; efetividade do atendimento pré-clínico e clínico na Atenção Primária à Saúde; identificação de estratégias para melhorar o processo de cuidado; efetividade do telemonitoramento na Atenção Primária à Saúde; avaliação do tempo adequado/necessário de isolamento (domiciliar e hospitalar) em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19.

1.2.7 - Prevenção e Controle

1.2.7.1 - Avaliação do uso de EPI na prevenção, controle e manejo da COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves.

1.2.7.1.1 - Objetivo: Apoiar estudos que avaliem o uso de EPI, a saber: efetividade de máscaras para os pacientes e comunidade; avaliação do tempo de uso seguro dos EPI para os trabalhadores dos serviços de saúde, pacientes e comunidade; e avaliação da adesão e correto uso de EPI por trabalhadores dos serviços de saúde.

1.2.7.2 - Estudos sobre abordagens efetivas e viáveis para promover aceitabilidade, adesão e cumprimento das medidas de prevenção e controle da COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves na população.



1.2.7.2.1 - Objetivo: apoiar o desenvolvimento de revisões sistemáticas, síntese de evidências ou estudos qualitativos sobre abordagens efetivas e viáveis, incluindo estratégias para melhorar o conhecimento público, conscientização e confiança nas medidas de prevenção e controle da COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves.

1.2.7.3 - Estudos sobre estratégias de boa comunicação e prevenção de notícias falsas (*fake news*) da COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves para a população

1.2.7.3.1 - Objetivo: apoiar o desenvolvimento de revisões sistemáticas, sínteses de evidências ou estudos qualitativos sobre estratégias de boa comunicação e prevenção de circulação de notícias falsas (*fake news*) para a população, incluindo abordagens para avaliação do medo, estigma, ansiedade, rumores relacionados à COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves.

1.2.7.4 - Estudos para avaliação da vigilância em saúde do COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves

1.2.7.4.1 - Objetivo: Apoiar revisões de escopo sobre modelos de vigilância em saúde do COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves, ou estudos que avaliem a efetividade dos modelos de vigilância adotados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no âmbito da COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves (sentinela de síndromes gripais, sentinela de síndrome respiratória aguda grave e busca de contato).

1.2.7.5 - Estudos para avaliação da efetividade de intervenções não farmacológicas frente à epidemia de COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves

1.2.7.5.1 - Objetivo: Apoiar o desenvolvimento de estudos que avaliem a efetividade de intervenções não farmacológicas para COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves, incluindo medidas de distanciamento social, isolamento voluntário, isolamento de sintomáticos, monitoramento de contatos próximos ou domiciliares, triagem em serviços de saúde.

1.3 - Ao final da execução da pesquisa contemplada, o Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações e o da Saúde solicitarão ao pesquisador Resumo Executivo contendo a síntese dos principais resultados da pesquisa e seus impactos, que deverá utilizar linguagem acessível e adequada ao público-alvo. O coordenador do projeto deverá encaminhar este documento diretamente aos Ministérios solicitantes. Para atender a essa demanda específica, será permitida a inclusão de profissional especializado em divulgação científica como membro de equipe ou a contratação de equipe especializada em tradução do conhecimento com recursos do projeto;

1.3.1 - **Dada a emergência de saúde pública de importância internacional e nacional, as pesquisas contratadas por essa chamada pública destinam-se a fornecer novas evidências e subsídios ao enfrentamento da pandemia de COVID-19 e são de relevância para tomada de decisões e também para a gestão em saúde. Sendo assim, é importante que os resultados parciais e finais sejam informados/enviados aos Ministérios ao longo da execução das pesquisas e em tempo real, antes mesmo até das publicações científicas ou sempre que requisitados.**

1.3.2 - O coordenador do estudo deverá disponibilizar para o MS, conforme solicitação deste, o banco de dados coletados no estudo.

1.3.3 – Os projetos apoiados pelo MCTIC poderão ser integrados à Rede Vírus MCTIC.



2 – Cronograma

FASES	DATA
Lançamento da Chamada no Diário Oficial da União e na página do CNPq	06/04/2020
Prazo para impugnação da Chamada	16/04/2020
Data limite para submissão das propostas	27/04/2020
Julgamento pelo Comitê de Mérito Técnico-científico	18 a 22/05/2020
Julgamento e Classificação Final pelo Comitê de Relevância	25 e 26/05/2020
Divulgação do Resultado preliminar do julgamento no Diário Oficial da União, por extrato, e na página do CNPq na internet	29/05/2020
Prazo para interposição de recurso administrativo do resultado preliminar do julgamento	08/06/2020
Divulgação Final das propostas aprovadas no Diário Oficial da União, por extrato, e na página do CNPq na internet	15/06/2020

3 – Critérios de Elegibilidade

3.1 – Os critérios de elegibilidade indicados abaixo são obrigatórios e a ausência de qualquer um deles resultará no indeferimento da proposta.

3.2 – Quanto ao Proponente e Equipe:

3.2.1 – O proponente, responsável pela apresentação da proposta, deve atender, obrigatoriamente, aos itens abaixo:

a) ter seu currículo cadastrado na Plataforma Lattes, atualizado até a data limite para submissão da proposta;



b) possuir o título de Doutor ou livre-docência;

c) ser obrigatoriamente o coordenador do projeto;

d) possuir vínculo celetista ou estatutário jurídico com a instituição de execução do projeto ou, se aposentado, comprovar manter atividades acadêmico-científicas e manter declaração da instituição de execução do projeto concordando com a sua execução.

3.3 – Quanto à Instituição de Execução do Projeto:

3.3.1 – A instituição de execução do projeto deve estar cadastrada no Diretório de Instituições do CNPq, devendo ser uma Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT).

3.3.1.1 – Entende-se por Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT): órgão ou entidade da administração pública direta ou indireta ou pessoa jurídica de direito privado sem fins lucrativos legalmente constituída sob as leis brasileiras, com sede e foro no País, que inclua em sua missão institucional ou em seu objetivo social ou estatutário a pesquisa básica ou aplicada de caráter científico ou tecnológico ou o desenvolvimento de novos produtos, serviços ou processos.

3.3.2 – A instituição de execução do projeto é aquela com a qual o proponente deve apresentar vínculo.

3.4 – Quanto à Proposta

3.4.1 – O arquivo da proposta não deve exceder o total de 5 páginas de texto quanto a apresentação dos itens “a” a “m” do item 6.6, podendo os demais itens e anexos excederem este limite de páginas, caso necessário. As propostas que excederem este limite especificado serão indeferidas.

4 – Recursos Financeiros

4.1 – As propostas aprovadas serão financiadas com recursos no valor global de R\$ 50.000.000,00 (cinquenta milhões de reais), sendo R\$ 30.000.000,00 (trinta milhões de reais) oriundos do FNDCT/MCTIC e R\$ 20.000.000,00 (vinte milhões de reais) oriundos do Decit/SCTIE/MS;

4.1.1 - Os recursos oriundos do FNDCT/MCTIC, a serem desembolsados em parcela única, estão divididos em R\$ 15.000.000,00 (quinze milhões de reais) para custeio, R\$ 10.000.000,00 (dez milhões de reais) para bolsas e R\$ 5.000.000,00 (cinco milhões reais) para capital; dos quais R\$ 26.000.000,00 (vinte e seis milhões de reais) serão aplicados nas linhas 1.2.1; 1.2.2 e 1.2.3 e R\$ 4.000.000,00 (quatro milhões de reais) na linha 1.2.4.

4.1.2 – Os recursos oriundos do Decit/SCTIE/MS serão aplicados nas linhas 1.2.4; 1.2.5; 1.2.6 e 1.2.7 e estão divididos em R\$ 11.000.000,00 (onze milhões de reais) de custeio, R\$ 6.000.000,00 (seis de milhões de reais) de bolsas e R\$ 3.000.000,00 (três milhões reais) de capital, a serem repassados ao CNPq em três parcelas.

4.1.3 – As Fundações de Amparo à Pesquisa dos Estados poderão participar da Chamada Pública co-financiando propostas selecionadas cujas instituições-sede estejam em seus respectivos estados.

4.1.4 – Quando o cronograma de desembolso ocorrer em mais de um exercício financeiro, o repasse de cada ano ficará condicionado à disponibilidade orçamentária e financeira do CNPq e dos demais parceiros.

4.1.5 – As propostas aprovadas serão financiadas com recursos financeiros provenientes de acordos firmados entre o MCTIC e o CNPq e entre o Decit/SCTIE/MS e o CNPq (TED 11/2020).



4.2 – Identificada a conveniência e a oportunidade e havendo disponibilidade de recursos adicionais para esta Chamada, em qualquer fase, o CNPq, o MCTIC, o MS e/ou eventuais parceiro(s) futuros, poderá(ão) decidir por suplementar os projetos contratados e/ou contratar novos projetos dentre os aprovados quanto ao mérito e relevância sócio sanitária.

4.3 – Nas linhas 1.2.1; 1.2.2; 1.2.3 e 1.2.4 serão apoiados projetos com valor máximo de R\$2.000.000,00 (dois milhões de reais), quando envolver ensaios clínicos o valor máximo será de R\$ 8.000.000,00 (oito milhões de reais), incluindo recursos de Custeio, Capital e Bolsas. Para as demais linhas de pesquisa, o valor máximo das propostas será de R\$2.500.000,00 (dois milhões e quinhentos mil reais), incluindo recursos de Custeio, Capital e Bolsas. Projetos desenvolvidos em rede ou multicêntricos terão prioridade de financiamento e poderão ter valores superiores aos delimitados por estas faixas de financiamento, desde que possuam mérito científico e relevância sócio sanitária.

4.3.1 - Serão destinados até R\$ 500.000,00 (quinhentos mil reais), dos recursos do Ministério da Saúde disponíveis na chamada, para a contratação de estudos secundários, como revisões sistemáticas e avaliações econômicas.

4.3.1.1 – Projetos de revisão sistemática poderão ter valor máximo de R\$ 50.000,00 (cinquenta mil reais).

4.3.1.2 – Projetos de avaliação econômica poderão ter valor máximo de R\$ 90.000,00 (noventa mil reais).

4.4 – O proponente somente poderá apresentar um único projeto, e para apenas uma das Linhas Temáticas, observado o disposto no subitem 6.9 desta Chamada.

4.5 – Os cortes orçamentários, quando cabíveis, não deverão ultrapassar 20% do valor global solicitado, de forma a garantir a viabilidade da execução do projeto.

4.6 – O orçamento da proposta deve, obrigatoriamente, prever recursos para possibilitar a participação do coordenador em quatro Seminários de Avaliação: Marco Zero (logo após a contratação das propostas), Parcial 1 (6 meses após a contratação das propostas), Parcial 2 (12 meses após a contratação das propostas) e Final (24 meses após a contratação das propostas), a serem realizados em Brasília/DF.

4.6.1. Na impossibilidade de realização de seminário presencial, o MCTIC e/ou MS viabilizarão a realização deles em formato virtual.

5 – Itens Financiáveis

5.1 – Os recursos da presente chamada serão destinados ao financiamento de itens de custeio, capital e/ou bolsa, compreendendo:

5.2 – Custeio:

- a) material de consumo;
- b) serviços de terceiros – pagamento integral ou parcial de contratos para pessoa física ou jurídica, de caráter eventual;
- c) despesas acessórias de importação; e



d) passagens e diárias, de acordo com as Tabelas de Valores de Diárias para Auxílios Individuais e Bolsas de Curta Duração.

Será permitida a contratação de equipe especializada em tradução do conhecimento com recursos do projeto, desde que realizada em caráter eventual e de forma a não estabelecer vínculo empregatício.

5.2.2 – A proposta deverá prever a destinação de recursos para a inclusão de profissional especializado na área de divulgação científica como membro de equipe ou a contratação de equipe especializada em tradução do conhecimento, de forma a possibilitar a adequada divulgação das ações e resultados decorrentes do estudo à sociedade.

5.2.3 – Propostas que contemplem ensaios clínicos deverão obrigatoriamente incluir em seu orçamento recursos para eventuais ressarcimentos ao participante da pesquisa, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012, seguro para o participante da pesquisa, taxas regulatórias e monitorias dos dados.

5.2.4 – Qualquer pagamento à pessoa física deve ser realizado de acordo com a legislação em vigor, de forma a não estabelecer vínculo empregatício.

5.2.5 – A mão-de-obra empregada na execução do projeto não terá vínculo de qualquer natureza com o CNPq e deste não poderá demandar quaisquer pagamentos, permanecendo na exclusiva responsabilidade do Coordenador/Instituição de execução do projeto.

5.2.6 – O pagamento de despesas de publicação deverá priorizar o modelo de acesso aberto.

5.3 – Capital:

- a) equipamentos e material permanente;
- b) material bibliográfico.

5.3.1 – Os bens gerados ou adquiridos no âmbito de projetos contratados nesta Chamada serão incorporados, desde sua aquisição, ao patrimônio da Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT) à qual o coordenador do projeto estiver vinculado.

5.3.1.1 – Será de responsabilidade do coordenador do projeto e da ICT a forma de incorporação do bem à instituição.

5.3.1.2 – O coordenador do projeto deverá anexar à Prestação de Contas a documentação comprobatória da incorporação do bem ao patrimônio da ICT.

5.4 – Bolsas

5.4.1 – Serão concedidas bolsas nas modalidades de fomento tecnológico e extensão inovadora, nas seguintes modalidades: Iniciação Tecnológica e Industrial (ITI), Apoio Técnico em Extensão no País (ATP), Desenvolvimento Tecnológico e Industrial (DTI), Extensão no País (EXP), Apoio à Difusão do Conhecimento (ADC) e Especialista visitante (EV).

5.4.2 – A implementação das bolsas deverá ser realizada dentro dos prazos e critérios estipulados para cada uma dessas modalidades no termo das RN 015/2010, disponível em http://www.cnpq.br/view/-/journal_content/56_INSTANCE_0oED/10157/25314.

5.4.2.1 – Os valores das mensalidades das bolsas de Fomento Tecnológico e Extensão Inovadora de longa duração estão disponíveis em <http://www.cnpq.br/web/guest/fomento-tecnologico>.



5.4.3 – A duração das bolsas não poderá ultrapassar o prazo de execução do projeto.

5.4.4 – As bolsas não poderão ser utilizadas para pagamento de prestação de serviços, uma vez que tal utilização estaria em desacordo com a finalidade das bolsas do CNPq.

5.4.5 – É vedado ao coordenador ser bolsista no projeto.

5.4.6 – Caberá ao coordenador, após firmar o TERMO DE OUTORGA com o CNPq, promover as indicações dos bolsistas.

5.4.7 – Será admitida a transformação de bolsas considerando as características do projeto e as modalidades previstas nesta chamada.

5.4.7.1 – A transformação de bolsas será analisada pelo CNPq considerando a justificativa apresentada por meio do Formulário de Indicação de Bolsista na Plataforma Integrada Carlos Chagas, com fundamento nos seguintes critérios:

- a) o objeto da ação, do projeto ou pesquisa não poderão ser alterados;
- b) manutenção do valor total aprovado para bolsas no projeto; e
- c) limitação à vigência final do projeto.

5.5 – São vedadas despesas com:

- a) certificados, ornamentação, coquetel, alimentação, shows ou manifestações artísticas de qualquer natureza;
- b) despesas de rotina, como contas de luz, água e telefone, entendidas como despesas de contrapartida obrigatória da instituição de execução do projeto;
- c) despesas de correios e reprografia, salvo se relacionadas diretamente com a execução do projeto de pesquisa;
- d) pagamento de taxas de administração, de gerência, a qualquer título;
- e) obras civis (ressalvadas as obras com instalações e adaptações necessárias ao adequado funcionamento de equipamentos, as quais deverão ser justificadas no orçamento detalhado da proposta), entendidas como de contrapartida obrigatória da instituição de execução do projeto;
- f) aquisição de veículos automotores, locação de veículos automotores e despesas com combustíveis de qualquer natureza;
- g) pagamento de salários ou complementação salarial de pessoal técnico e administrativo ou quaisquer outras vantagens para pessoal de instituições públicas (federal, estadual e municipal);
- h) pagamento de serviços de terceiros a agente público da ativa por serviços prestados, à conta de quaisquer fontes de recursos;
- i) pagamento, a qualquer título, a empresas privadas que tenham em seu quadro societário servidor público da ativa, ou empregado de empresa pública ou de sociedade de economia mista, por serviços prestados, inclusive consultoria, assistência técnica ou assemelhados.

5.5.1 – As demais despesas serão de responsabilidade do proponente e da instituição de execução do projeto, respondendo cada um por seus respectivos atos.



5.6 – Para contratação ou aquisição de bens e serviços deverá ser observada a RN 008/2018, que dispõe sobre a PRESTAÇÃO DE CONTAS.

5.7 – O CNPq não responde pela suplementação de recursos para fazer frente a despesas decorrentes de quaisquer fatores externos ao seu controle, como flutuação cambial.

6 – Submissão da Proposta

6.1 – As propostas deverão ser encaminhadas ao CNPq exclusivamente via Internet, utilizando-se o Formulário de Simplificado Propostas *online*, disponível na [Plataforma Carlos Chagas](#).

6.2 – O horário limite para submissão das propostas ao CNPq será até às 23h59 (vinte e três horas e cinquenta e nove minutos), horário de Brasília, da data descrita no **CRONOGRAMA**.

6.2.1 – Recomenda-se o envio das propostas com antecedência, uma vez que o CNPq não se responsabilizará por aquelas não recebidas em decorrência de eventuais problemas técnicos e de congestionamentos.

6.2.2 – Caso a proposta seja enviada fora do prazo de submissão, ela não será aceita pelo sistema eletrônico, razão pela qual não haverá possibilidade da proposta ser acolhida, analisada e julgada.

6.3 – Esclarecimentos e informações adicionais acerca desta Chamada podem ser obtidos pelo endereço eletrônico atendimento@cnpq.br ou pelo telefone (61) 3211-4000.

6.3.1 – O atendimento telefônico encerra-se impreterivelmente às 18h30 (horário de Brasília), em dias úteis.

6.3.1.1 – Eventual impossibilidade de contato ou ausência de resposta do CNPq não será admitida como justificativa para a inobservância do prazo previsto no cronograma para submissão da proposta.

6.3.2 – É de responsabilidade do proponente entrar em contato com o CNPq em tempo hábil para obter informações ou esclarecimentos.

6.4 – Todas as instituições de pesquisa envolvidas com o projeto, sejam nacionais ou internacionais, deverão estar cadastradas previamente no Diretório de Instituições do CNPq.

6.4.1 - O sistema informatizado do CNPq não receberá propostas cujas instituições de pesquisa não estejam devidamente cadastradas no Diretório de Instituições.

6.5 – O formulário de propostas online deverá ser preenchido com as seguintes informações:

- a) Identificação da proposta;
- b) Dados do proponente;
- c) Instituições participantes;
- d) Área do conhecimento predominante;
- e) Orçamento detalhado;
- f) Dados gerais do projeto em português e inglês, incluindo título, palavras-chave, resumo e objetivo geral;



g) Informações dos membros da equipe.

6.5.1 – Deverão ser cadastrados previamente ao ato de inscrição:

a) no Currículo Lattes: proponente e demais pesquisadores membros do projeto detentores de Cadastro de Pessoa Física (CPF); e

b) no Currículo Lattes ou no identificador ORCID (Open Researcher and Contributor ID): demais pesquisadores membros do projeto não detentores de Cadastro de Pessoa Física (CPF).

6.5.2 – A equipe técnica poderá ser constituída por pesquisadores, alunos e técnicos. Outros profissionais poderão integrar a equipe na qualidade de colaboradores.

6.5.3 – Somente deverão ser indicados como instituições participantes do projeto e como membro da equipe aqueles que tenham prestado anuências formais escritas, as quais devem ser mantidas sob a guarda do Coordenador do projeto.

6.5.3.1 – O coordenador do projeto poderá ser responsabilizado civil e penalmente pela indicação falsa de membros da equipe.

6.6 – As propostas deverão incluir um arquivo anexo em português contendo, obrigatoriamente, as seguintes informações:

- a) Título do projeto;
- b) Linha Temática de Pesquisa (Linha 1.2.1; 1.2.2; etc);
- c) Instituições participantes;
- d) Perspectivas concretas de colaborações ou parcerias nacionais e internacionais para a execução do projeto;
- e) Colaborações ou parcerias já estabelecidas para execução de atividades em rede;
- f) Justificativa da importância da proposta/Qualificação do problema/Relevância do projeto para o desenvolvimento científico, tecnológico ou de inovação;
- g) Objetivos (geral e específicos);
- h) Metas e indicadores da proposta;
- i) Metodologia a ser empregada;
- j) Etapas de execução da proposta com respectivo cronograma de atividades;
- k) Resultados, contribuições científicas e/ou tecnológicas, produtos (métodos, técnicas, tecnologias, medicamentos) e soluções esperados do projeto de pesquisa, com previsão de cronograma de entrega anual, bem como possibilidade de aplicabilidade para o SUS e potencial impacto e relevância do projeto para o enfrentamento da COVID-19 e aprimoramento da atenção à saúde;
- l) Orçamento detalhado, incluindo previsão de recursos conforme estabelecido nos itens 5.2.1 e 5.2.2 desta Chamada;
- m) Disponibilidade efetiva de infraestrutura e apoio técnico para o desenvolvimento do projeto;



n) Contrapartida para o projeto (recursos financeiros de outras fontes públicas ou privadas para aplicação no projeto).

o) Resultado da busca em bases de propriedade intelectual relacionada ao tema do projeto; (caso se aplique)

6.6.1 – O arquivo deve ser gerado em formato pdf e anexado ao Formulário de Propostas online, limitando-se a 1Mb (um megabyte). Os componentes principais da descrição da proposta (6.6, pontos de “a” até “m”) não devem exceder 5 páginas de texto no total, podendo os demais itens e anexos excederem este limite de páginas, caso necessário.

6.6.1.1 – Propostas que excedam o limite de 5 páginas especificado no item 6.6.1 serão indeferidas.

6.6.2 – Caso seja necessário utilizar figuras, gráficos, fotos e/ou outros, para esclarecer a argumentação da proposta, estes não devem comprometer a capacidade do arquivo, pois as propostas que excederem o limite de 1Mb não serão recebidas pelo guichê eletrônico do CNPq.

6.7 – Após o envio, será gerado um recibo eletrônico de protocolo da proposta submetida, o qual servirá como comprovante da transmissão.

6.8 – Será aceita uma única proposta por proponente.

6.9 – Na hipótese de envio de mais de uma proposta pelo mesmo proponente, respeitando-se o prazo limite estipulado para submissão das propostas, será considerada para análise somente a última proposta recebida.

6.10 – Constatado o envio de propostas idênticas, apresentadas por diferentes proponentes, ambas serão indeferidas pelo CNPq.

6.11 – O prazo de execução dos projetos deve ser estipulado de acordo com o definido no item 10.4.

7 – Julgamento

7.1 - Critérios do Julgamento

7.1.1 – Os critérios para classificação das propostas quanto ao mérito técnico-científico e sua adequação orçamentária são:

Critérios de Análise de Mérito Técnico-científico		Peso	Nota
A	Mérito e originalidade da proposta para o desenvolvimento científico, tecnológico e inovação dentro da Linha Temática indicada.	3	0 a 10
B	Adequação da metodologia aos objetivos do projeto e viabilidade técnica, incluindo infraestrutura disponível, e gerenciamento de risco de execução do projeto.	3	0 a 10
C	Adequação da proposta às linhas temáticas e aos seus respectivos objetivos.	2	0 a 10



D	Experiência prévia do Coordenador e da sua equipe, considerando sua produção técnica e científica ou experiência profissional, compatível com a realização do projeto, conforme informações constantes no currículo cadastrado na Plataforma Lattes.	1	0 a 10
E	Adequação do cronograma de execução físico e financeiro: coerência e planejamento do conjunto de atividades e do orçamento em relação às metas de curto, médio e longo prazo.	1	0 a 10

7.1.1.1 – Para estipulação das notas poderão ser utilizadas até duas casas decimais.

7.1.1.2 – A pontuação final de cada proposta nesta etapa de julgamento será aferida pela média ponderada das notas atribuídas para cada item.

7.1.1.3 – O Comitê Julgador considerará, como critério de desempate, a maior nota obtida no critério de julgamento “A” e, em permanecendo o empate, a maior nota obtida no critério de julgamento “B”.

7.1.1.4 – O Currículo Lattes será utilizado como fonte de dados para análise do critério de julgamento “D”.

7.1.2 – Os critérios de julgamento das propostas quanto à relevância sócio sanitária são:

Critérios de Relevância		Peso	Nota
A	Aplicabilidade para o SUS, no que se refere à factibilidade de utilização dos resultados da pesquisa nos serviços, programas e/ou sistemas de saúde pública.	3	0 a 10
B	Potencial impacto e relevância do projeto para o aprimoramento da atenção à saúde e vigilância da COVID-19.	3	0 a 10
C	Perspectiva de impacto positivo nas condições de saúde da população no enfrentamento da COVID-19.	2	0 a 10
D	Projeto encaminhado em rede ou multicêntricos ou com abrangência nacional.	2	0 a 10

7.1.2.1 – Para estipulação das notas poderão ser utilizadas até duas casas decimais.

7.1.2.2 – A nota final de cada proposta quanto aos critérios de relevância sócio sanitária será aferida pela média ponderada das notas atribuídas para cada item.



7.1.2.3 – As propostas serão recomendadas em ordem decrescente de pontuação e em caso de empate, o Comitê de Relevância Sócio Sanitária deverá considerar a obtenção da maior pontuação no somatório dos critérios de julgamento “A” e “B”. Em caso de permanência do empate será utilizada a maior nota do critério de julgamento D.

7.2 – Etapas do Julgamento

7.2.1 – Etapa I – Análise pela Área Técnico-Científica do CNPq

7.2.1.1 – Esta etapa consiste na análise do cumprimento dos critérios de elegibilidade e das demais disposições desta Chamada cuja inobservância ensejam o indeferimento das propostas e na supervisão da classificação pelo Comitê de Mérito Técnico Científico.

7.2.1.2 – A Área Técnico-científica deverá analisar os pareceres elaborados pelo Comitê de Mérito Técnico Científico, pelo Comitê de Relevância Sócio Sanitária e a Planilha de Julgamento, apresentando os subsídios, por meio de Nota Técnica, para a etapa de Decisão pelo Presidente do CNPq.

7.2.1.3 – A Área Técnico-científica, mediante nota técnica, poderá apontar itens orçamentários, informações incorretas ou inverídicas, inconsistências técnicas, equívocos de julgamento, elementos a serem inseridos, modificados ou excluídos, que poderão ou não inviabilizar a aprovação da proposta.

7.2.1.3.1 – Na hipótese do item acima, a Área Técnico-científica adotará as providências necessárias para saneamento, podendo recomendar, inclusive, a elaboração de novo parecer, a complementação do parecer anterior e/ou a retificação da Planilha de Julgamento.

7.2.2 – Etapa II - Análise pelos Consultores *ad hoc*

7.2.2.1 – Esta etapa consistirá na análise quanto ao mérito e relevância das propostas a ser realizada por especialistas indicados pelo CNPq.

7.2.2.2 – Os Consultores *ad hoc* deverão se manifestar sobre o disposto nos itens 6.5, 6.6 e sobre os tópicos contidos no "Formulário de Parecer *ad hoc*", que contemplará o disposto nos itens e **7.1.1** desta Chamada.

7.2.3 – Etapa III – Classificação pelo Comitê de Mérito Técnico-científico

7.2.3.1 – A composição do Comitê de Mérito Técnico-Científico será definida pelo CNPq em conjunto com os Ministérios da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações e da Saúde.

7.2.3.2 – As atribuições do Comitê de Mérito Técnico-científico seguirão as disposições contidas na Resolução Normativa nº 002/2015.

7.2.3.2.1 – É vedado a qualquer membro do Comitê julgar propostas em que:

- a) esteja participando da equipe do projeto seu cônjuge, companheiro ou parente, consanguíneo ou afim, em linha reta ou colateral, até o terceiro grau;
- b) esteja litigando judicial ou administrativamente com qualquer membro da equipe do projeto ou seus respectivos cônjuges ou companheiros;
- c) haja qualquer outro conflito de interesse; e/ou
- d) divulgar, antes do anúncio oficial do CNPq, os resultados de qualquer julgamento.



7.2.3.3 – As propostas serão analisadas segundo o disposto nos itens 6.5, 6.6 e classificadas pelo Comitê de Mérito Técnico-científico, seguindo os critérios de julgamento dispostos no item 7.1.1. desta Chamada.

7.2.3.4 – A pontuação final de cada projeto nesta etapa de julgamento será aferida conforme estabelecido no item 7.1.1.

7.2.3.5 – Todas as propostas avaliadas serão objeto de parecer de mérito consubstanciado, contendo a fundamentação que justifica a pontuação atribuída.

7.2.3.6 – Após a análise de mérito técnico-científico de cada proposta, o Comitê de Mérito Técnico-científico deverá recomendar:

- a. aprovação com ou sem cortes orçamentários; ou
- b. não aprovação.

7.2.3.7 – O parecer do Comitê de Mérito Técnico-científico será registrado em Planilha de Julgamento, contendo a relação das propostas recomendadas e não recomendadas, com as respectivas pontuações finais, assim como outras informações e recomendações pertinentes.

7.2.3.8 – Para cada proposta recomendada, o Comitê de Mérito Técnico-científico deverá sugerir o valor a ser financiado pelo CNPq e justificar eventuais cortes orçamentários realizados.

7.2.3.9 – Cortes orçamentários superiores a 20% do valor global solicitado acarretarão na não recomendação da proposta pelo Comitê de Mérito Técnico-Científico, conforme previsto no item 4.5 da Chamada.

7.2.3.10 – A Área Técnico-científica do CNPq acompanhará as atividades de classificação das propostas pelo Comitê de Mérito Técnico-científico e, na identificação de falhas, ausências, inconsistências e/ou equívocos, deverá tomar as providências necessárias para sanar os problemas, podendo recomendar a elaboração de novo parecer, a complementação do parecer anterior e a retificação da Planilha de Julgamento.

7.2.3.11 – A Planilha de Julgamento será assinada pelos membros do Comitê de Mérito Técnico-científico.

7.2.3.12 – Somente as propostas recomendadas pelo Comitê de Mérito Técnico-científico que tenham recebido **nota final igual ou superior a 6,0** seguirão para a Etapa IV de Classificação pelo Comitê de Relevância Sócio Sanitária (item 7.2.4 da Chamada).

7.2.3.13 – As propostas avaliadas pelo Comitê de Mérito Técnico-científico que tenham recebido **nota final inferior a 6,0**, serão INDEFERIDAS.

7.2.3.14 - A Área Técnico-científica do CNPq, com base na Planilha de Julgamento e pareceres elaborados pelo Comitê de Mérito Técnico-científico, deverá apresentar os subsídios para a etapa de Classificação pelo Comitê de Relevância Sócio Sanitária.

7.2.4 – Etapa IV – Classificação pelo Comitê de Relevância Sócio Sanitária

7.2.4.1 – Esta etapa, a ser realizada pelo Comitê de Relevância, consiste na análise e classificação **somente das propostas que forem recomendadas pelo Comitê de Mérito Técnico-científico com nota final igual ou superior a 6,0**.



7.2.4.2 – O Comitê de Relevância Sócio Sanitária será composto por até 6 representantes, sendo 3 indicados pela SEFAE/MCTIC e 3 indicados pelo Ministério da Saúde, e nomeados por portaria pelo CNPq.

7.2.4.3 – É vedado a qualquer membro do Comitê de Relevância Sócio Sanitária:

- a) julgar propostas de projetos no quais esteja participando da equipe seu cônjuge, companheiro ou parente, consanguíneo ou afim, em linha reta ou colateral, até o terceiro grau;
- b) julgar propostas em que esteja litigando judicial ou administrativamente com qualquer membro da equipe do projeto ou seus respectivos cônjuges ou companheiros;
- c) julgar propostas em que haja qualquer outro conflito de interesse; e/ou
- d) divulgar, antes do anúncio oficial do CNPq, os resultados de qualquer julgamento.

7.2.4.4 – O Comitê de Relevância Sócio Sanitária será responsável por recomendar a classificação final das propostas que obtiveram nota maior ou igual a 6,0 pelo Comitê de Mérito Técnico Científico.

7.2.4.4.1 – A nota final destas propostas independe da pontuação obtida na análise pelo Comitê de Mérito Técnico-científico, seguindo exclusivamente os critérios de julgamento dispostos no subitem 7.1.2 do certame.

7.2.4.4.2 – **A pontuação final de cada proposta avaliada pelo Comitê de Relevância Sócio Sanitária será aferida conforme estabelecido nos itens 7.1.2.1 a 7.1.2.3.**

7.2.4.5 – A avaliação pelo Comitê de Relevância Sócio Sanitária não exclui propostas, uma vez que todas as propostas submetidas a esta etapa de julgamento já tiveram o mérito reconhecido na avaliação pelo Comitê de Mérito Técnico-científico.

7.2.4.6 – As propostas avaliadas nesta etapa serão objeto de parecer consubstanciado, contendo a fundamentação que justifica a pontuação atribuída.

7.2.4.7 – O parecer do Comitê de Relevância Sócio Sanitária será registrado em Planilha específica, contendo a classificação das propostas analisadas, com as respectivas pontuações e pareceres finais, assim como outras informações e recomendações pertinentes.

7.2.4.8 – A Planilha será assinada pelos membros do Comitê de Relevância Sócio Sanitária.

7.2.5 – Etapa V – Decisão Preliminar do Presidente do CNPq

7.2.5.1 – O Presidente do CNPq emitirá decisão com fundamento na Nota Técnica elaborada pela área técnico-científica responsável, acompanhada dos documentos que compõem o processo de julgamento.

7.2.5.1.1 – Na decisão do Presidente do CNPq constarão as propostas indeferidas e as aprovadas.

7.2.5.1.2 – Dentre as propostas aprovadas serão destacadas as que serão contratadas considerando o limite orçamentário desta Chamada.



7.2.5.2 - A decisão será divulgada na página eletrônica do CNPq, disponível na Internet no endereço www.cnpq.br e publicada, por extrato, no Diário Oficial da União conforme CRONOGRAMA.

7.2.5.3 – Todos os proponentes da presente chamada terão acesso ao parecer sobre sua proposta, preservada a identificação dos pareceristas.

8 – Recurso Administrativo da Decisão Preliminar

8.1 – Da decisão do Presidente do CNPq caberá recurso a ser interposto mediante formulário eletrônico específico, disponível na Plataforma Carlos Chagas (<http://carloschagas.cnpq.br>), no prazo de 10 (dez) dias corridos a partir da publicação do resultado no DOU e na página do CNPq.

9 – Etapa VI – Decisão Final do Julgamento pela DEX

9.1 – A DEX emitirá decisão final do julgamento com fundamento em Nota Técnica elaborada pela área técnico-científica responsável, subsidiada pelo resultado da análise dos recursos administrativos, acompanhada dos documentos que compõem o processo de julgamento.

9.2 – O resultado final do julgamento pela DEX será divulgado na página eletrônica do CNPq, disponível na Internet no endereço www.cnpq.br e publicado, por extrato, no Diário Oficial da União, conforme CRONOGRAMA.

9.2.1 – O resultado final da chamada fica condicionado à efetiva disponibilidade de recursos oriundos dos TEDs a serem firmados com o MCTIC e o MS para esta ação.

10 – Implementação e Execução das Propostas Aprovadas

10.1 – As propostas aprovadas serão apoiadas na modalidade de Auxílio a Projeto Individual de Pesquisa - APQ, em nome do proponente, mediante assinatura de TERMO DE OUTORGA.

10.2 – A assinatura do TERMO DE OUTORGA ficará subordinada à existência prévia de Acordo de Cooperação Técnica celebrado entre a instituição de execução do projeto e o CNPq, conforme disposto na RN nº 006/2019.

10.3 – O proponente terá até **15 (quinze)** dias para assinar o TERMO DE OUTORGA a partir da data da publicação do extrato da decisão final do julgamento desta Chamada no DOU.

10.3.1 – O prazo estabelecido no item 10.3 poderá ser prorrogado, a critério da Diretoria de Ciências Agrárias, Biológicas e da Saúde - DABS/PRE, mediante pedido justificado apresentado pelo proponente em até 15 (quinze) dias anteriores ao término do prazo fixado.

10.3.2 – Expirado o prazo estabelecido no item 10.3 ou a sua prorrogação, sem que o proponente tenha assinado o TERMO DE OUTORGA, decairá o direito à concessão, hipótese em que o CNPq poderá apoiar eventuais proponentes cujas propostas, não obstante aprovadas não tenham sido contratadas dado o limite de recursos desta Chamada, observada a ordem de classificação.

10.3.3 - Excepcionalmente, o prazo estabelecido no item 10.3 poderá ser prorrogado pela Diretoria Executiva do CNPq, mediante pedido justificado apresentado pelo gestor da Chamada em até 15 (quinze) dias anteriores ao término do prazo, hipótese em que a prorrogação do prazo beneficiará todos os proponentes cujas propostas tenham sido aprovadas para contratação.

10.4 – As propostas a serem apoiadas pela presente Chamada deverão ter seu prazo máximo de execução estabelecido em 24 (vinte e quatro) meses, exceto aquelas citadas no item **10.4.1.2**.



10.4.1 – Excepcionalmente, o prazo de execução dos projetos poderá ser prorrogado, uma única vez, por até 12 meses, mediante pedido fundamentado do proponente, que justifique a prorrogação pleiteada, e aceito pelo CNPq e ouvidos a SEFAE/MCTIC e o Decit/SCTIE/MS, quando pertinente.

10.4.1.1 – A prorrogação da execução do projeto deverá observar necessariamente a correspondente prorrogação dos instrumentos de cooperação.

10.4.1.2 - Os estudos secundários (revisões sistemáticas e avaliações econômicas) deverão ter prazo máximo de execução estabelecido em quatro (4) meses de duração, podendo ser excepcionalmente prorrogado uma única vez por até 2 meses.

10.4.1.3 – Caso projetos de estudos secundários sejam submetidos com cronogramas com prazos superiores ao estabelecido no item 10.4.1.2, a Área Técnica do CNPq determinará o ajuste de vigência do projeto, logo após a contratação do mesmo, para atender ao item 10.4.1.2.

10.5 – O proponente deverá manter, durante a execução do projeto, todas as condições, apresentadas na submissão da proposta, de qualificação, habilitação e idoneidade necessárias ao perfeito cumprimento do seu objeto, preservando atualizados os seus dados cadastrais nos registros competentes.

10.6 – A existência de registro de inadimplência, por parte do proponente, com o CNPq, com a Receita Federal do Brasil e no SIAFI constituirá fator impeditivo para a contratação do projeto.

10.6.1 - A inadimplência constatada após a contratação será fator impeditivo para os desembolsos financeiros no decorrer do projeto.

10.7 – As informações geradas com a implementação das propostas selecionadas e disponibilizadas na base de dados do CNPq serão consideradas de acesso público, observadas as disposições abaixo:

10.7.1 – Os projetos submetidos a esta Chamada, bem como quaisquer relatórios técnicos apresentados pelos pesquisadores e/ou bolsistas para o CNPq, que contenham informações sobre os projetos em andamento, terão acesso restrito até o ato decisório referente à aprovação final pelo CNPq. (art. 7º, §3º, da Lei nº 12.527/2011 e art. 20 do Decreto nº 7.724/2012).

10.7.2 – Os proponentes cujos projetos tenham sido submetidos ao CNPq, bem como aqueles que apresentarem ao CNPq relatórios técnicos que possam gerar, no todo ou em parte, resultado potencialmente objeto de Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial, Programa de Computador ou qualquer outra forma de registro de Propriedade Intelectual e semelhantes deverão manifestar explicitamente o interesse na restrição de acesso na ocasião da submissão do projeto e/ou do envio do relatório técnico.

10.7.2.1 – As obrigações de sigilo e restrição de acesso público previstas no item 10.7.2 subsistirão pelo prazo de 5 (cinco) anos a partir da solicitação da restrição.

10.7.2.2 – Em que pese a possibilidade de restrição de acesso, esta não reduz, contudo, a responsabilidade que os pesquisadores, suas equipes e instituições têm, como membros da comunidade de pesquisa, de manter, sempre que possível, os resultados da pesquisa, dados e coleções à disposição de outros pesquisadores para fins acadêmicos.

10.7.3 – As partes deverão assegurar que cada um de seus empregados, funcionários, agentes públicos e subcontratadas, que tenham acesso às informações de acesso restrito, tenham concordado em cumprir as obrigações de restrição de acesso à informação.



10.7.4 – O CNPq disponibilizará, a seu critério, as informações primárias de todos os projetos, tais como: título, resumo, objeto, proponente(s), instituições executoras e recursos aplicados pelo órgão.

10.8 – A concessão do apoio financeiro poderá ser cancelada pela Diretoria Executiva do CNPq mediante decisão devidamente fundamentada, por ocorrência, durante sua implementação, de fato cuja gravidade justifique o cancelamento, sem prejuízo de outras providências cabíveis.

10.9 – É de exclusiva responsabilidade de cada proponente adotar todas as providências que envolvam permissões e autorizações especiais, de caráter ético ou legal, necessárias à execução do projeto.

11 – Do Monitoramento e da Avaliação

11.1 – As ações de monitoramento e avaliação terão caráter preventivo e saneador, objetivando a gestão adequada e regular dos projetos.

11.2 – Durante a execução o projeto será acompanhado e avaliado, em todas as suas fases, considerando o que dispõe o **TERMO DE OUTORGA**.

11.3 – É reservado ao CNPq, à SEFAE/MCTIC e ao Decit/SCTIE/MS o direito de acompanhar, avaliar a execução do projeto/plano de trabalho e fiscalizar *in loco* a utilização dos recursos durante a vigência do processo.

11.3.1 – Durante a execução do projeto o CNPq, à SEFAE/MCTIC e o Decit/SCTIE/MS poderão, a qualquer tempo, promover visitas técnicas, observando as normas legais pertinentes, ou solicitar informações adicionais visando ao monitoramento e à avaliação do projeto.

11.3.2 – A promoção de visitas técnicas e do acompanhamento, observadas as normas legais pertinentes, serão restritas aos financiadores parciais ou integrais de cada projeto.

11.4 – O proponente/coordenador deverá informar ao CNPq toda e qualquer alteração relativa à execução do projeto e solicitar anuência prévia do CNPq por meio de pedido devidamente justificado, observado o disposto no Decreto nº 9.283/2018 e na RN nº 006/2019.

11.4.1 – Durante a fase de execução do projeto, toda e qualquer comunicação com o CNPq deverá ser promovida por meio da Central de Atendimento: atendimento@cnpq.br.

11.5 – Para fins de monitoramento e avaliação o proponente/coordenador deverá apresentar ao CNPq formulário parcial de execução do projeto/plano de trabalho anualmente, considerando a data de início de sua vigência.

11.5.1 – Os resultados parciais obtidos pelo projeto de pesquisa serão acompanhados, **anualmente**, através dos Relatórios de Acompanhamento da execução do projeto de pesquisa, incluindo a relação dos Produtos obtidos encaminhados ao CNPq, pelos Coordenadores de Projeto. Na avaliação serão considerados, dentre outros, os objetivos, o cronograma, as metas e os indicadores estabelecidos no projeto/plano de trabalho aprovado.

11.6 – O Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações e o Ministério da Saúde conduzirão conjuntamente a realização de Seminários de Avaliação “Marco Zero”, Parciais e Final em Brasília - DF. Para realização destes Seminários, os Ministérios definirão conjuntamente e oportunamente os documentos vinculados à realização das pesquisas científicas a serem apresentados pelos coordenadores dos projetos, como relatórios de acompanhamento, resumos



executivos e comprovantes de inclusão das informações do estudo no banco de dados gerencial do Decit/SCTIE/MS – Pesquisa Saúde.

11.6.1 – Conforme já especificado no item **4.6.1**, na impossibilidade de realização de seminários presenciais, o MCTIC e/ou MS viabilizarão a realização deles em formato virtual.

11.6.2 - O primeiro Seminário de Acompanhamento e Avaliação, denominado Seminário “Marco Zero”, deverá ocorrer logo após a contratação dos projetos. Nesta oportunidade, serão discutidos os ajustes metodológicos recomendados durante o julgamento das propostas, além de outros aspectos relacionados à execução dos projetos.

11.6.3 - As despesas relativas à participação do coordenador do projeto nos Seminários deverão ser previstas no orçamento da proposta, conforme **item 5.2**.

11.7 – Constatado que o projeto não está sendo executado conforme o previsto, o CNPq determinará as diligências necessárias considerando o caso concreto e, caso não atendidas, promoverá o cancelamento da concessão, sem prejuízo da adoção das demais providências cabíveis conforme o caso.

11.7.1 - Durante os Seminários de Avaliação, a SEFAE/MCTIC e o Decit/SCTIE/MS, ao identificar que o projeto não está sendo executado de acordo com o previsto, poderá solicitar ao CNPq as diligências necessárias.

12 – Prestação de Contas/Avaliação Final

12.1 – O beneficiário/coordenador do projeto deverá encaminhar ao CNPq, por meio do formulário online específico, o Relatório de Execução do Objeto - REO no prazo de até 60 (sessenta) dias contados do término da vigência do projeto, em conformidade com o TERMO DE OUTORGA e RN nº 008/2018, sob pena de ressarcimento dos valores despendidos pelo CNPq e demais penalidades previstas na legislação de regência.

12.2 - Caso o REO não seja aprovado ou apresente indícios de irregularidade o CNPq solicitará ao beneficiário que apresente o Relatório de Execução Financeira Completo, acompanhado com os comprovantes digitalizados das despesas financeiras e demais documentos indicados na RN nº 008/2018.

12.2.1 – A critério do CNPq o Relatório de Execução Financeira Completo poderá ser exigido do beneficiário independente da avaliação do REO.

12.2.2 - Os comprovantes originais deverão ser mantidos pelo Coordenador do projeto pelo prazo de cinco anos contados da data de aprovação da prestação de contas final.

13 – Impugnação da Chamada

13.1 – Decairá do direito de impugnar os termos desta Chamada o cidadão que não o fizer até o prazo disposto no CRONOGRAMA.

13.1.1 – Caso não tenha impugnado tempestivamente a Chamada, o proponente se vincula a todos os seus termos, decaindo o direito de contestar as suas disposições.

13.2 – A impugnação deverá ser dirigida à Presidência do CNPq, por correspondência eletrônica, para o endereço: presidencia@cnpq.br, seguindo os trâmites processuais previstos na Lei nº 9.784/1999.



14 – Publicações

14.1 - As publicações científicas e qualquer outro meio de divulgação ou promoção de eventos ou de projetos de pesquisa apoiados pela presente Chamada deverão citar, obrigatoriamente, o apoio do FNDCT/MCTIC, do MS, do CNPq e de outras entidades/órgãos financiadores.

14.1.1 – Nas publicações científicas o MCTIC deverá ser citado como “Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações” ou como “Ministry of Science, Technology, Innovation and Communications”, o MS deverá ser citado exclusivamente como “Ministério da Saúde – MS” ou como “Ministry of Health of Brazil – MoH”. Por sua vez, o CNPq deverá ser citado exclusivamente como “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq” ou como “National Council for Scientific and Technological Development – CNPq”.

14.1.2 – Todas as publicações, bem como as divulgações e veiculações de informações deverão estar incluídas nos relatórios de acompanhamento e final da pesquisa.

14.2 – As ações publicitárias atinentes a projetos realizados com recursos desta Chamada deverão observar rigorosamente as disposições que regulam a matéria.

14.3 – A publicação dos artigos científicos resultantes dos projetos apoiados deverá ser realizada em revistas de acesso aberto.

14.4 – Caso os resultados do projeto ou o relatório venham a ter valor comercial ou possam levar ao desenvolvimento de um produto ou método envolvendo o estabelecimento de uma propriedade intelectual, a troca de informações e a reserva dos direitos, em cada caso, dar-se-ão de acordo com o estabelecido na legislação vigente: Lei de Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996), Marco Legal de CT&I (EC 85/2015, Lei nº 10.973/2004, Lei nº 13.243/2016 e Decreto nº 9.283/2018) e normativo do CNPq que regula a matéria (RN 034/2014).

15. Comunicação Social

15.1 - A comunicação social dos projetos apoiados pela presente Chamada poderão utilizar da criação de perfis nas plataformas de redes sociais, tais como Instagram, Facebook, Twitter e Youtube, de maneira que as atividades desenvolvidas sejam promovidas e veiculadas na rede mundial de computadores - Internet. Todo conteúdo proveniente de resultados de projetos selecionados nesta Chamada: publicado ou postado em vídeos, fotos e ou atividades, nos sites e nos perfis do Instagram, Facebook, Twitter e Youtube, deverão registrar como marcador a hashtag #AquitmCNPq, #AquitmMCTIC e #MCTIC, #MS, além de fazer referência ao MCTIC e MS citando: @MCTIC e @MS.

15.2 - Todo conteúdo publicado à imprensa deverá constar que os recursos foram oriundos do FNDCT/MCTIC e do Decit/SCTIE/MS

15.3 - As peças de divulgação, tais como banners, faixas e cartazes deverão, obrigatoriamente, conter a marca do CNPq, do MCTIC e do MS, respeitadas as regras de publicidade institucional descritas no Manual de Uso da Marca do Governo Federal - Patrocínio, da Secretaria Especial de Comunicação Social da Presidência da República.

16 – Disposições Gerais

16.1 – A presente Chamada regula-se pelos preceitos de direito público inseridos no Marco Legal de CT&I (EC 85/2015, Lei nº10.973/04, Lei nº 13.243/2016 e Decreto nº 9.283/2018) e, em especial, pelas normas internas do CNPq, como a RN 017/2011.



16.2 – A Coordenação responsável pelo acompanhamento da presente Chamada é a Coordenação do Programa de Pesquisa em Biociências – COBIO (cobio@cnpq.br).

16.3 – A qualquer tempo, a presente Chamada poderá ser revogada ou anulada, no todo ou em parte, por meio de decisão devidamente fundamentada da Diretoria Executiva do CNPq, sem que isso implique direito à indenização ou reclamação de qualquer natureza.

16.4 – A Diretoria Executiva do CNPq reserva-se o direito de resolver os casos omissos e as situações não previstas na presente Chamada.

Brasília, ___ de abril de 2020.

João Luiz Filgueiras de Azevedo
Presidente
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico - CNPq

Anexo C - Termo de outorga



9543309771997292

TERMO DE OUTORGA

Processo: 403241/2020-0**Vigência:** início: 25/08/2020 fim: 31/08/2022**Título:** A EFICÁCIA DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE NA MELHORA CLÍNICA DE PACIENTES COM INFECÇÃO GRAVE PELA COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO MULTICÊNTRICO RANDOMIZADO (HEPMAB-COVID TRIAL)**Instituição de Execução:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**CNPJ:** 63025530001852**Ação:** Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves**Valor Global:** R\$ 2.312.120,00**Capital:** R\$ 309.000,00**Custeio:** R\$ 930.320,00**BOLSAS DE LONGA DURAÇÃO: R\$ 1.072.800,00****Modalidade:**Desenvolvimento Tecnológico Industrial - DTI - A**Duração:**12 Meses**Quantidade:**6**Modalidade:**Desenvolvimento Tecnológico Industrial - DTI - B**Duração:**12 Meses**Quantidade:**21**Modalidade:**Iniciação Tecnológica Industrial - ITI - A**Duração:**12 Meses**Quantidade:**6

O outorgado, Ludhmila Abrahão Hajjar, CPF número 833.867.771-04, sabedor de que a presente CONCESSÃO constitui aporte financeiro com encargos em prol do desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação do País e, considerando a necessidade de prestar contas do dinheiro público utilizado, conforme legislação vigente, declara e se obriga a:

- a) dedicar-se às atividades pertinentes à proposta aprovada;
- b) conhecer, concordar e atender integralmente às exigências e às normas que regem a CONCESSÃO acima especificada;
- c) ter ciência de que o não cumprimento do pactuado ensejará o ressarcimento parcial ou integral ao CNPq do investimento realizado com a CONCESSÃO, atualizado monetariamente de acordo com a correção dos débitos para com a Fazenda Nacional, acrescido de juros, sob pena de ter seu nome inscrito no Cadastro Informativo de Créditos Não Quitados do Setor Público Federal - CADIN, de submeter-se a Processo Administrativo de Cobrança ou a Tomada de Contas Especial no Tribunal de Contas da União, à inscrição do débito decorrente na Dívida Ativa da União e eventual execução judicial;
- d) ter ciência de que o apoio financeiro poderá ser cancelado ou suspenso em caso de ausência de repasse financeiro de eventual parceiro responsável pelo aporte; e
- e) ter conhecimento de que a aceitação deste TERMO é feita sob pena da incidência nos artigos 297-299 do Código Penal

Brasileiro sobre a falsificação de documento público e falsidade ideológica, respectivamente.

Anexo IB

CONDIÇÕES GERAIS PARA AUXÍLIOS

1. DA CONCESSÃO

1.1. Ao aceitar o apoio financeiro, o beneficiário declara formalmente: a) observar o disposto na legislação pertinente e nas normas do CNPq; b) conhecer o Acordo de Cooperação Técnica (colocar link para o respectivo acordo, se possível, ou ao modelo se não for possível!) firmado entre a instituição de execução do Projeto / Plano de Trabalho e o CNPq, publicado no Diário Oficial da União; c) possuir anuência formal da instituição de execução do Projeto / Plano de Trabalho, seja sob a forma de vínculo empregatício ou formal. d) dispor das autorizações especiais de caráter ético, legal ou logístico, nos casos em que sejam exigidas, devido às características do projeto; e) manter os documentos referidos nas alíneas $\zeta c \zeta$ e $\zeta d \zeta$ em seu poder até cinco anos após a aprovação final das contas do CNPq, não sendo necessária sua remessa ao CNPq; f) estar ciente de que o prazo para utilização dos recursos financeiros começa a vigorar a partir da assinatura do Termo de Outorga e se encerra no término de sua vigência, devendo ser aplicados, tais recursos, exclusivamente para a execução da proposta aprovada; g) conhecer e respeitar as diretrizes da Comissão de Integridade na Atividade Científica do CNPq (http://www.cnpq.br/web/guest/view/-/journal_content/56_INSTANCE_0oED/10157/106200). 1.2. O beneficiário compromete-se, ainda, a: a) utilizar os recursos financeiros de acordo com os critérios e procedimentos estabelecidos no Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas (http://www.cnpq.br/web/guest/view/-/journal_content/56_INSTANCE_0oED/10157/6122070); b) utilizar os recursos financeiros estritamente para o cumprimento do objeto do Projeto/ Plano de Trabalho e exclusivamente com itens financiáveis estabelecidos nas normas do CNPq, na Ação ou no instrumento jurídico de parceria que a ampare; c) assumir todas as obrigações legais decorrentes de contratações eventuais necessárias à consecução do objeto, eximindo o CNPq de qualquer responsabilidade que possa advir de tais contratações; d) apresentar, nos prazos que lhe forem determinados, informações ou documentos referentes tanto ao desenvolvimento quanto à conclusão do Projeto / Plano de Trabalho aprovado; e) propor alterações ao Projeto / Plano de Trabalho para prévia análise e deliberação do CNPq e de entidade co-financiadora, quando for o caso, desde que não se altere o objeto do Projeto; f) permitir e facilitar ao CNPq o acesso aos locais de execução do projeto para monitoramento e avaliação; g) apresentar relatórios parciais de execução do objeto do Projeto / Plano de Trabalho, para o monitoramento e a avaliação, a cada 12 (doze) meses, via plataforma eletrônica do CNPq; h) apresentar o Relatório de Execução do Objeto ζ REO do Projeto / Plano de Trabalho, bem como o comprovante de devolução de eventual saldo remanescente, em até 60 (sessenta) dias após o término da vigência do processo, via plataforma eletrônica do CNPq, sob pena de instauração de processo administrativo de cobrança; i) apresentar Relatório de Execução Financeira, quando exigido pelo CNPq, conforme disposto no Manual de Utilização de Recursos e Prestação de Contas; j) solicitar autorização formal ao CNPq quando pretender remanejar recursos de capital para custeio, e vice-versa, em percentual superior a 20% do valor total do Projeto; e k) solicitar prorrogação do projeto, quando necessário, via plataforma eletrônica do CNPq, no prazo mínimo de 30 (trinta) dias antes do término da vigência, acompanhada da devida justificativa.

2. DA PROPRIEDADE INTELECTUAL / CRIAÇÃO PROTEGIDA

Caso o projeto possa resultar em produto, processo ou serviço passível de proteção da Propriedade Intelectual ou que venha a ter valor comercial, a troca de informações e a reserva dos direitos, em cada caso, se darão de acordo com o estabelecido nas legislações específicas nacionais e internacionais, bem como nas normas internas do CNPq sobre propriedade intelectual.

3. DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÃO

3.1. Trabalhos publicados e a divulgação, sob qualquer forma de comunicação ou por qualquer veículo, de resultados obtidos com recursos do Projeto / Plano de Trabalho, deverão, obrigatoriamente, no idioma da divulgação, fazer menção expressa ao apoio recebido do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ζ CNPq ζ Brasil, bem como mencionar quaisquer outras entidades/órgãos financiadores, especialmente aqueles que participaram no apoio do Projeto / Plano de Trabalho em conjunto com o CNPq. 3.2. Material de divulgação de eventos, publicações em geral e a publicidade relativa a eles, e de trabalhos e atividades apoiadas ou financiadas pelo CNPq, deverão trazer a logomarca deste em lugar visível, de fácil identificação em escala e tamanho proporcionais à área de leitura. Esclarecimentos a respeito e os padrões a observar devem ser objeto de consulta prévia junto à área de comunicação social do CNPq (comunicacao@cnpq.br). 3.2.1. Os itens anteriormente relacionados, bem como a publicidade relativa a eles, deverão trazer a logomarca de outras entidades/órgãos financiadores, em lugar visível, de fácil identificação, e em escala e tamanho proporcionais à área de leitura.

4. DA DESISTÊNCIA, DA SUSPENSÃO E DO CANCELAMENTO DO BENEFÍCIO

4.1. O beneficiário deverá comunicar, via plataforma eletrônica do CNPq, a desistência do projeto acompanhada da devida justificativa. 4.1.1. No prazo de 60 (sessenta) dias da comunicação da desistência, deverão ser apresentados o relatório de execução do objeto do Projeto / Plano de Trabalho e o relatório de execução financeira, como também deverá ser devolvido ao CNPq eventual saldo financeiro. 4.1.2. A não observância do disposto no item 4.1.1 implicará a devolução do valor devidamente atualizado monetariamente, acrescido de juros, na forma da legislação aplicável aos débitos da Fazenda Nacional. 4.2. A liberação dos recursos do apoio financeiro ao projeto será suspensa quando ocorrer uma ou mais das seguintes irregularidades, constatada(s) por procedimentos de monitoramento e controle realizados pelo CNPq, Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações ζ MCTIC, Ministério da Transparência e Controladoria-Geral da União ζ CGU ou Tribunal de Contas da União ζ TCU: a) não comprovação da utilização adequada de parcela anteriormente recebida, na forma

da legislação pertinente, quando solicitada; b) verificação de desvio de finalidade na utilização dos recursos ou dos bens patrimoniais gerados ou adquiridos no projeto; c) atrasos não justificados no cumprimento das etapas do Projeto/Plano de Trabalho; e d) quando for descumprida qualquer condição deste instrumento. **4.2.1.** A(s) irregularidade(s) verificada(s) deverá(ão) ser corrigida(s) no prazo fixado pelo CNPq. **4.3.** Ao término do prazo fixado, mantida uma ou mais irregularidades previstas no item 4.2 o auxílio será cancelado, aplicando-se, no que couber, o disposto nos itens 4.1.1 e 4.1.2. **4.4.** Cancelada a concessão do auxílio o beneficiário será considerado inadimplente, terá suspenso o pagamento de todas as concessões vigentes e não poderá concorrer a novas modalidades de apoio financeiro até a regularização de sua situação perante o CNPq, sem prejuízo de outras medidas cabíveis. **4.4.1.** O cancelamento do auxílio com fundamento no item 4.3 obrigará o BENEFICIÁRIO a ressarcir integralmente o CNPq de todas as despesas realizadas, atualizadas e acrescidas de juros nos termos da legislação.

5. DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

5.1. As propostas financiadas com recursos de outras fontes obrigam, ainda, à observância de eventuais disposições específicas constantes na Ação ou no instrumento jurídico de parceria que a ampare. **5.1.1.** Se financiada com recursos de outras fontes, poderão prevalecer ainda disposições específicas constantes na Ação ou no instrumento jurídico de parceria que a ampare. **5.2.** Para assinatura do Termo de Outorga a instituição de execução do Projeto / Plano de Trabalho deverá ter Acordo de Cooperação Técnica vigente firmado com o CNPq. **5.3.** O apoio financeiro aprovado pelo CNPq não gera vínculo de qualquer natureza ou relação de trabalho. **5.3.1.** O pessoal envolvido na execução do projeto não possuirá vínculo de qualquer natureza com o CNPq e deste não poderá demandar quaisquer pagamentos, sendo estes de inteira responsabilidade do beneficiário / instituição de execução do Projeto / Plano de Trabalho que o tiver empregado na sua execução. **5.3.2** Ficam o beneficiário e a instituição de execução do Projeto / Plano de Trabalho responsáveis por ressarcir o CNPq por quaisquer despesas decorrentes de eventuais processos trabalhistas. **5.4.** O processo somente será encerrado após as aprovações do relatório de execução do objeto do Projeto / Plano de Trabalho e da Prestação de Contas Financeira, quando exigida, e desde que cumpridas todas as condições previstas neste instrumento e nas normas aplicáveis. **5.5.** A inobservância de dispositivos legais aplicáveis implicará no encerramento imediato do apoio financeiro aprovado e obrigará o beneficiário a ressarcir integralmente o CNPq de todas as despesas realizadas, atualizadas e acrescidas de juros nos termos da legislação, sem prejuízo da aplicação de penalidades cabíveis. **5.6.** O beneficiário reconhece que ao CNPq compete exercer a autoridade normativa de monitoramento e controle sobre a execução do Projeto / Plano de Trabalho, bem como transferir a responsabilidade pelo projeto, no caso de paralisação ou de fato relevante que venha a ocorrer, de modo a evitar a descontinuidade das atividades. Declara, ainda, que leu e aceitou integralmente os termos deste documento e as Condições Gerais em anexo, comprometendo-se a cumpri-los fielmente, não podendo, em nenhuma hipótese, deles alegar desconhecimento.

Termo de aceitação registrado eletronicamente por meio da internet junto ao CNPq, pelo agente receptor 10.0.2.22(srv258.cnpq.br) , mediante uso de senha pessoal do Beneficiário em 25/08/2020, originário do número IP 200.130.33.73(200.130.33.73) e número de controle 1861342218613422:1267808112-1579018308.

Para visualizar este documento novamente ou o PDF assinado digitalmente, acesse: <http://efomento.cnpq.br/efomento/termo?numeroAcesso=9543309771997292>.

Anexo D - TCLE

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)”.

Pesquisadora principal – Profa. Dra. Ludmilla Abrahão Hajjar

Departamento/Instituto – UTI Cardiológica/CHC

O(A) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa porque recebeu o resultado do exame positivo para COVID-19 (Corona vírus). Esta pesquisa foi analisada e aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O objetivo desta comissão é protegê-lo como participante do estudo.

Gostariamos de fornecer mais informações antes que o(a) senhor(a) decida participar. Um dos médicos irá explicar os objetivos do estudo detalhadamente e esclarecer o motivo pelo qual o(a) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado. A participação neste estudo é absolutamente voluntária.

O consentimento pode ser obtido através de contato telefônico com um familiar ou representante legal, que será gravado, e posteriormente, duas vias deste documento serão assinadas pelo participante/representante. Outra forma de consentir a participação neste estudo será presencialmente, e, caso aceite participar, o(a) senhor(a) receberá uma via assinada deste documento, que contém todas as explicações.

Por favor, reserve um tempo para ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e discuta quaisquer dúvidas que você possa ter com a equipe do estudo. Caso você não esteja apto(a) a decidir, um representante legal autorizado por você assumirá essa responsabilidade. Use o tempo necessário para decidir sobre sua participação neste estudo e discuti-la com seu médico, amigos e familiares. Não hesite em pedir ao médico do estudo ou à equipe do estudo que esclareça quaisquer palavras ou informações que você não entenda.

O(a) senhor(a) tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso decida sair do estudo, o(a) senhor(a) deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

O novo coronavírus é o vírus que causa a doença respiratória chamada de COVID-19. Geralmente, as infecções por coronavírus causam doenças respiratórias leves a moderadas, mas em alguns casos pode ocasionar situações mais graves, com necessidade de internação no hospital e na unidade de terapia intensiva (UTI).

Atualmente, não existe um tratamento específico para o coronavírus, mas já sabemos que esta doença não afeta apenas o pulmão, e sim todos os órgãos do corpo, pois provoca a liberação de substâncias que causam um processo inflamatório e a formação de trombos de forma generalizada.

Estudos recentes sugerem que o uso de medicamentos anticoagulantes, que reduzem a formação dos trombos, e medicamentos que reduzem a liberação das substâncias que causam a inflamação pode trazer benefícios para os pacientes que apresentam a forma grave da infecção pela COVID-19, mas esses estudos são pequenos e não comparam diferentes tipos de tratamento, e, portanto, ainda não podemos afirmar qual é real benefício do uso destes medicamentos.

Por essa razão pretendemos fazer este estudo, com um número maior de pacientes comparando o tratamento com diferentes doses de heparina, medicamento anticoagulante, associado ou não com o

Página 1 de 6

ESTUDO HEPMAB-COVID	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.3 de 17 de agosto de 2020		
Pesquisador responsável: Profa. Dra. Ludmilla Hajjar		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

medicamento que bloqueia a substância que provoca a inflamação, chamado de tocilizumabe, para verificar se estes medicamentos podem melhorar a gravidade da infecção causada pelo novo coronavírus ou não.

Qual é o número de participantes no estudo e qual é a duração de minha participação?

Esperamos recrutar 308 participantes neste estudo. A duração prevista de sua participação é de 90 dias. Todas as informações necessárias serão coletadas durante o período de internação hospitalar. Em caso de alta, o acompanhamento será realizado por contato telefônico para verificar se você está bem.

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

Se o senhor (a) concordar em participar do estudo, além dos cuidados que são realizados no tratamento para todos os pacientes com infecção grave por COVID-19, que consiste no uso de oxigênio, antibióticos, anticoagulante em dose baixa (profilática) e se necessário medicamento para manter a pressão arterial, o senhor(a) poderá receber o tratamento com anticoagulante em doses mais altas, chamado de heparina, associado ou não ao tratamento com o tocilizumabe. Você só receberá o tratamento com um destes medicamentos se seus rins funcionam adequadamente e se você não necessita de medicamentos para melhorar a pressão arterial. O médico fará uma avaliação detalhada e você receberá o tratamento, conforme suas características.

O tratamento que o senhor (a) receberá será escolhido por sorteio. Você terá a mesma possibilidade de receber qualquer um dos seguintes tratamentos: **grupo 1** – heparina em doses mais altas, administrada pela veia ou injeção no tecido subcutâneo (região que fica logo abaixo da pele); **grupo 2** – heparina em dose baixa, administrado por injeção no tecido subcutâneo; **grupo 3** – tratamento do grupo 1 *associado* a administração do tocilizumabe; ou **grupo 4** - tratamento do grupo 2 *associado* a administração do tocilizumabe.

A heparina será mantida durante todo tempo de internação na unidade de terapia intensiva, os exames para avaliar a coagulação serão realizados diariamente, e avaliados pela equipe médica e caso apresente alteração nos exames com um risco maior de apresentar sangramento, o medicamento poderá ser interrompido.

O tocilizumabe será administrado pela veia e infundida lentamente em dose única.

Caso seja mulher em idade fértil, faremos um teste de gravidez antes do início do tratamento.

Além da administração dos medicamentos do estudo, serão coletadas diariamente amostra de sangue para avaliar como está a sua coagulação, a função dos seus rins e fígado, presença de anemia e outras infecções. Solicitamos o seu consentimento para guardar as amostras de sangue para estudos futuros que, possam ser oportunos e se aprovado pelo Comitê de Ética e /ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Também será realizado um ultrassom das pernas e no coração (ecocardiograma), no primeiro dia da sua participação no estudo, no sétimo dia e trigésimo dia ou na alta hospitalar. O ultrassom da perna avaliará a presença de coágulos e o ecocardiograma avaliará a função do seu coração.

Será realizado a radiografia de tórax que é o exame que utiliza o raio X. O raio X é transmitido através do paciente e fica marcado em um filme radiográfico. Este, quando revelado, mostra uma imagem que permite distinguir estruturas e tecidos do corpo com propriedades diferentes.

Também será feita tomografia de tórax, que é uma espécie de raio X que enxerga em 360 graus. Por isso, o exame gera imagens em fatias, que podem ser analisadas de qualquer ângulo.

Para a pesquisa de PCR viral, um cotonete será inserido dentro de seu nariz e boca para coletar amostras que serão analisados para saber se há material genético do vírus.

Em caso de alta hospitalar, em 30, 60 e 90 dias do início do estudo, faremos contato por telefone para saber sobre a sua condição de saúde e quais as medicações em uso, o tempo da ligação é de aproximadamente 10 minutos.

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Página 2 de 6

ESTUDO HEPMAB-COVID	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.3 de 17 de agosto de 2020		
Pesquisador responsável: Profa. Dra. Ludimila Hajjar		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Os dois medicamentos utilizados no estudo já são utilizados na prática médica. O uso de medicamentos anticoagulantes em doses mais altas pode aumentar o risco aumentado de hemorragias. Assim, por segurança, pacientes com sangramento e com risco de sangramento não poderão participar. Você e seus exames serão avaliados por um médico experiente. As doses do medicamento deste estudo são seguras e recomendadas para a prevenção e tratamento de pacientes com trombos.

A trombocitopenia (redução das plaquetas, cuja função é diminuir ou evitar possíveis sangramentos) e a formação de coágulos no sangue (junção de várias células do sangue) induzida pela heparina é uma condição rara causada pelo uso de heparina administrada pela veia. A equipe médica irá monitorar seu sangue diariamente. Em caso de alterações, o medicamento será interrompido e você será acompanhado por um médico.

O tocilizumabe pode provocar dor de cabeça, tontura, aumento leve a moderado das enzimas do fígado, aumento do colesterol, aumento da pressão durante a administração, aumento de risco de infecção, reação no local da aplicação e em casos raros, reação alérgica ao medicamento. Durante a internação da UTL, a equipe médica irá monitorar seu sangue diariamente para verificar essas complicações, durante a administração do medicamento a sua pressão será monitorizada e a infusão medicamento será feita lentamente.

**O USO DO TOCILIZUMABE EM PACIENTES COM COVID-19 TEM RESULTADOS
INCERTOS, PODENDO INCLUSIVE PIORAR A SITUAÇÃO CLÍNICA.**

A coleta de sangue será realizada pelo cateter que está na veia do(a) senhor(a), a punção com agulha será realizada na ausência ou na impossibilidade da coleta pelo cateter. A picada pode causar dor no local, vermelhidão, sangramento e em casos raros, infecção.

O ultrassom das pernas e coração será realizado por um médico capacitado, os dois exames são indolores, não trazem risco adicional, mas podem gerar desconforto térmico por conta do gel aplicado no local para facilitar a visualização.

A maioria dos exames diagnósticos que utilizam radiação ionizante (como o raio X e a tomografia) expõe o paciente a doses relativamente baixas de radiação, que geralmente são consideradas seguras. Mas toda a radiação ionizante é potencialmente lesiva e não há limiar abaixo do qual não ocorrem efeitos lesivos, assim são feitos todos os esforços para diminuir a exposição à radiação.

Para a pesquisa de PCR viral pode haver um leve desconforto no momento da coleta, devido à inserção do cotonete em seu nariz e boca.

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Você não precisa participar deste estudo para receber tratamento para a COVID-19 que é administrado a todos os pacientes com infecção pulmonar grave. Porém devido ao pouco tempo do surgimento da COVID-19, somados a gravidade e letalidade da doença, alternativas no tratamento têm sido estudadas em vários países. Acreditamos que o tratamento com o anticoagulante associado ao tocilizumabe possa melhorar a recuperação dos pacientes com infecção grave pela COVID-19, mas isso ainda é desconhecido e é o objetivo deste estudo. Caso concorde em participar, seu envolvimento poderá contribuir para um melhor entendimento do coronavírus e possíveis tratamentos para pacientes.

Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo? Serei compensado por danos relacionados ao estudo?

Página 3 de 6

ESTUDO HEPMAB-COVID	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.3 de 17 de agosto de 2020		
Pesquisador responsável: Profa. Dra. Ludhmila Hajjar		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

de natureza técnico-científica, decisiva na avaliação de projetos de pesquisa. Os projetos que, como esse, envolvem a participação de seres humanos são sempre avaliados, antes do seu início, pelo Comitê de Ética em Pesquisa para garantir a segurança, a integridade e os direitos dos participantes da pesquisa.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) - SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF - (61) 3315-5877, horário de atendimento 08h às 18h – e-mail: conep@saude.gov.br.

Eu discuti com a Dra. Ludhmila Hajjar ou com a(s) pessoa(s) por ela delegada(s) sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e esclarecimento permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que terei garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e entendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento sem dar qualquer explicação, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no atendimento neste Serviço. Autorizo o acesso às informações confidenciais. Fui informado sobre o meu direito de acesso a minha documentação médica relacionada ao estudo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador. Além disso, estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

Nome do participante _____

Data: ____/____/____

Assinatura do participante _____

Nome do responsável Legal do Participante da Pesquisa _____

Grau de Parentesco _____

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável legal _____

Nome da testemunha (se necessário) _____

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha (se necessário) _____

Página 5 de 6

ESTUDO HEPMAB-COVID	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.3 de 17 de agosto de 2020		
Pesquisador responsável: Profa. Dra. Ludhmila Hajjar		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Nome do pesquisador _____

Data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador _____

Página 6 de 6

ESTUDO HEPMAB-COVID	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.3 de 17 de agosto de 2020		
Pesquisador responsável: Profa. Dra. Ludmila Hajjar		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável